UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento

LINCOLN DA SILVA FREITAS

**MORFOLOGIA E MORFOMETRIA ULTRAESTRUTURAL DOS NERVOS
OCULOMOTOR, TROCLEAR E ABDUCENTE DE SERES HUMANOS EM
CORRELAÇÃO COM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

RIBEIRÃO PRETO
2020

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento

Lincoln da Silva Freitas

**MORFOLOGIA E MORFOMETRIA ULTRAESTRUTURAL DOS NERVOS
OCULOMOTOR, TROCLEAR E ABDUCENTE DE SERES HUMANOS EM
CORRELAÇÃO COM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Neurologia

Subárea: Neurociências

Orientador: Prof. Dra. Valéria Paula Sassoli Fazan

Versão Corrigida

Ribeirão Preto

2020

A REPRODUÇÃO E/OU DIVULGAÇÃO PARCIAL OU TOTAL DO PRESENTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, ESTÁ AUTORIZADA PARA FINS DE ESTUDO OU PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na Publicação
Serviço de Documentação
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Freitas, Lincoln da Silva

Morfologia e morfometria ultraestrutural dos nervos oculomotor, troclear e abducente de seres humanos em correlação com imagens de ressonância magnética/ Lincoln da Silva Freitas; orientadora Valéria Paula Sassoli Fazan.

-- Ribeirão Preto, 2020.

123 fls.: 64 fig.

Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Ciências. Área de Concentração: Neurologia; Subárea: Neurociências) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1) Estudo Ultraestrutural do Nervos Motores Oculares 2) Imagens de Ressonância Magnética dos Nervos Motores Oculares 3). Seres Humanos.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Lincoln da Silva Freitas

Morfologia e morfometria ultraestrutural dos nervos oculomotor, troclear e abducente de seres humanos em correlação com imagens de ressonância magnética

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor.
Área de Concentração: Neurologia
Subárea: Neurociências

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra a meus pais, Luiz Almeida Freitas (in memoriam) e Maria da Silva Freitas, pelo apoio, carinho, compreensão e incentivo, sem os quais eu não teria trilhado este caminho.

À minha irmã Margareth, pela força e apoio incondicionais.

À minha esposa Renata por estar comigo em todos os momentos me dando força, sempre muito paciente e pronta a me ajudar.

Às minhas filhas Carolina e Gabriela pelo carinho, amor e paciência com minhas inúmeras viagens a Ribeirão Preto.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Santos pela inestimável contribuição na realização deste trabalho.

À minha querida orientadora Prof. Dra. Valéria Paula Sassoli Fazan sem a qual não conseguiria a realização deste trabalho com sua paciência, interesse e amor pelos seus discípulos.

E por fim, a todos aqueles que acreditaram e acreditam no meu trabalho e que direta ou indiretamente contribuíram para que este trabalho fosse concluído.

AGRADECIMENTOS

Aos membros da banca examinadora e membros suplentes, pelo gentil aceite de participação na banca, assim como as valiosas contribuições para com este trabalho.

À Tereza e ao José do laboratório de microscopia eletrônica pela preciosa ajuda, e pelo aprendizado.

Ao Coordenador da Pós-Graduação, Prof. Dr. Wilson Marques Junior e a todos os professores do Departamento de Neurologia do HCFMRPUSP.

Ao Antônio Renato Meirelles e Silva, pelos ensinamentos, pela dedicação e paciência.

À Bete, Sandrinha e ao Jorge da cirurgia experimental, por jamais se negarem a prestar qualquer auxílio, pela incansável ajuda, pelo incentivo, e total apoio.

À Carolina Giorgetto por sua imensurável ajuda.

Aos funcionários do Laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental.

Aos meus Alunos.

Este Programa recebe verba da CAPES para manutenção dos cursos (PROEX).

Você nunca alcança o sucesso verdadeiro a menos
que você goste do que está fazendo.

Dale Carnegie

Freitas, L.S. **Morfologia e morfometria ultraestrutural dos nervos oculomotor, troclear e abducente de seres humanos em correlação com imagens de ressonância magnética.** 2020. 123 fls. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil.

Resumo

Os neurônios motores dos nervos oculomotor, troclear e abducente, conjuntamente, denominados de nervos motores oculares pertencem a classe eferente somática da musculatura voluntária; a inervação de todos os três nervos é muito semelhante em função geral e na origem filogenética e de desenvolvimento. O nervo oculomotor, particularmente, contém fibras eferentes viscerais adicionais do sistema nervoso autônomo parassimpático, classe que não está presente nos outros dois. Cada nervo motor ocular contém, claramente, distinta população de fibras mielinizadas. Dessa forma, este estudo objetivou a revisão anatômica e a análise da morfologia e morfometria ultraestrutural normal dos nervos motores oculares de peças anatômicas de seres humanos e correlacioná-las com imagens de alta resolução de ressonância magnética em vivo de 10 voluntários. Compreender a anatomia dos nervos motores oculares é essencial para o diagnóstico neurológico e a prática da medicina clínica. O estudo dos nervos motores oculares é um terreno fértil para a avaliação através do diagnóstico por imagem, pouco utilizada ainda na prática clínica, principalmente quando realizado por novas tecnologias, como exames em aparelho de ressonância magnética de alto campo (3 tesla). No entanto, pouco se sabe sobre as correlações existentes entre a ultramicroscopia e as imagens de ressonância magnética dos nervos motores oculares. Este estudo foi realizado com a aquisição de imagens de ressonância magnética do tronco encefálico paralelamente aos nervos motores oculares estudados, de voluntários envolvendo a margem superior do mesencéfalo até o nível da transição bulbo medular inferiormente. O plano de varredura foi ajustado para uma direção axial oblíqua perpendicular para o longo eixo do aqueduto, que era aproximadamente paralelamente ao curso do nervo troclear. Os parâmetros de sequência foram os seguintes: TR 9,9 ms; TE 5,0 ms; ângulo de flip 60 °; FOV, 150 X 150 mm; matriz, 500 X 500; espessura da seção, 0,25 mm; tamanho do voxel 0,3 X 0,3 X 0,25 mm; 60 seções; Fator SENSE, 2; tempo de aquisição 7 minutos e 14 segundos. As imagens de microscopia de luz e ultraestruturais dos nervos cranianos foram obtidas de cadáveres do laboratório de patologia da Faculdade de medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo após ser aprovado de acordo com o comitê de ética. Dez nervos oculomotores, dez trocleares e dez nervos abducentes foram examinados com obtenção de seções transversais de cada nervo em sua porção cisternal, os cortes foram corados com acetato de uranila (solução saturada em 50% de metanol) e outros corados com citrato de chumbo. Os cortes foram preparados para microscopia óptica e eletrônica.

Palavras-chaves: 1) Estudo ultraestrutural do Nervos motores oculares 2) Imagens de Ressonância Magnética 3) Nervos motores oculares de seres Humanos

ABSTRACT

Freitas, L.S. **Morphology and ultrastructural morphometry of the oculomotor, trochlear and abducent of human beings nerves in correlation with magnetic resonance Imaging.** 2020. 123 fls. Doctoral Thesis - Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Brazil.

The motor neurons of the oculomotor, trochlear and abductor nerves, collectively, called ocular motor nerves belong to the somatic efferent class of voluntary musculature; an innervation of all three nerves is very similar in general function and in phylogenetic and developmental origins. The oculomotor nerve, in particular, contains additional visceral efferent fibers from the parasympathetic autonomic nervous system, a class that is not present in the other two. Each ocular motor nerve clearly contains distinct population of myelinated fibers. Thus, this study aimed at an anatomical review and an analysis of the normal ultrastructural morphology and morphometry of the ocular motor nerves of human anatomical parts and correlated with high resolution images of live magnetic resonance of 10 volunteers. Understanding an anatomy of the ocular motor nerves is essential for neurological diagnosis and the practice of clinical medicine. The study of ocular motor nerves is an ideal terrain for evaluation through diagnostic imaging, little used in clinical practice, especially when performed by new technologies, such as exams in high-field magnetic resonance devices (3tesla). However, little is known about correlations between an ultramicroscopy and magnetic resonance images of the ocular motor nerves. This study was carried out with the acquisition of magnetic resonance images of the trunk parallel to the ocular motor nerves studied, from studies of an upper margin of the midbrain to the level of the medullary bulb transition inferiorly. The scanning plane was adjusted to an axial oblique direction perpendicular to the long axis of the aqueduct, which was approximately parallel to the course of the trochlear nerve. The sequence parameters were as follows: TR 9.9 ms; TE 5.0 ms; turning angle 60 °; FOV, 150 x 150 mm; matrix, 500 x 500; section thickness, 0.25 mm; voxel size 0.3 X 0.3 X 0.25 mm; 60 compositions; SENSE factor, 2; acquisition time 7 minutes and 14 seconds. As light microscopy and ultrastructural images of the cranial nerves, cadavers from the pathology laboratory of the Ribeirão Preto Medical School of the University of São Paulo were detected after being approved according to the ethics committee. Ten oculomotor, ten trochlear and ten abducted nerves were examined with cross sections of each nerve in its cistern, or cuts cut with uranium acetate (solution saturated in 50% methanol) and others stained with lead citrate. The sections were prepared for optical and electronic microscopy.

Key words: 1) Ultrastructural study of ocular motor nerves 2) Magnetic Resonance Imaging 3) Human eye motor nerves Magnetic Resonance Imaging

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Embriologia dos nervos cranianos.....	24
Figura 2	Visão Lateral dos núcleos oculomotor e núcleos relacionados.....	26
Figura 3	Tronco encefálico no nível do mesencéfalo.....	27
Figura 4	Ramos intraorbitários do nervo oculomotor.....	29
Figura 5	Gânglio ciliar e suas raízes.....	30
Figura 6	Esquema do Gânglio ciliar.....	30
Figura 7	Gânglio Ciliar.....	31
Figura 8	Nervos cranianos no seio cavernoso.....	34
Figura 9	Anatomia microcirúrgica da artéria comunicante posterior (PCoA).....	36
Figura 10	Angiografia de aneurismas da artéria comunicante posterior.....	37
Figura 11	Lesão em topografia do núcleo do III nervo craniano à esquerda.....	38
Figura 12	Schwannoma do nervo oculomotor (porção cisternal)	39
Figura 13	Fístula carótida cavernosa indireta.....	39
Figura 14	Apoplexia pituitária. Paciente com cefaleia e oftalmoplegia.....	41
Figura 15	Imagem ponderada em T1 após a administração de contraste paramagnético por via endovenosa evidenciando apicite petrosa (Síndrome de Gradenigo) à esquerda.....	42
Figura 16	Trajetos dos nervos trocleares.....	45
Figura 17	Trajetos dos nervos motores oculares.....	45
Figura 18	Núcleos dos nervos trocleares.....	49
Figura 19	Imagens de RM da porção cisternal dos nervos trocleares.....	49
Figura 20	Contato vascular entre o IV nervo e a artéria cerebelar superior direita.....	51
Figura 21	Segmentos do nervo abducente.....	52
Figura 22	Imagem axial no nível do nervo facial (NC VII) e nervo abducente (NC VI), demonstrando a relação de seus respectivos núcleos e fibras.....	53
Figura 23	Cavos durais normais (setas brancas) dos NC VI (sequência CISS)...	54
Figura 24	Imagem de interferência construtiva sagital em estado estacionário (CISS) sem contraste demonstra o NC VI.....	56
Figura 25	Sequências CISS (interferência construtiva sagital em estado estacionário).....	57
Figura 26	Desenho esquemático do nervo abducente quando passa através do canal Dorello.....	57
Figura 27	Peça anatômica evidenciando os colículos faciais.....	58
Figura 28	Visão posterior da região petro clival.....	58
Figura 29	Nervos motores oculares na base do crânio	59
Figura 30	Relação do NC VI com a arcnoide e dura mater e sua passagem sub o ligamento Petroesfenoide.....	59
Figura 31	Imagem coronal de RM ponderada em T1 evidenciando os Músculos extra oculares.....	61
Figura 32	O nervo abducente e o modo de inervação dos músculos reto medial e lateral do olho.....	63
Figura 33	Síndrome de Tolosa-Hunt.....	66
Figura 34	Lesão isquêmica aguda do colículo facial.....	67

Figura 35	Angiografia por TC demonstrando aneurisma intracavernoso de 20 mm à direita.....	68
Figura 36	Medida transversal dos nervos oculomotores.....	79
Figura 37	Nervos oculomotores no plano sagital.....	80
Figura 38	Reconstrução sagital dos nervos abducentes.....	81
Figura 39	Medidas transversais dos nervos abducentes.....	82
Figura 40	Imagem de RM axial dos Nervos trocleares.....	83
Figura 41	Medida axial dos nervos trocleares.....	84
Figura 42	Secção transversal histológica semifina e eletrônica de um nervo oculomotor.....	86
Figura 43	Secção transversal histológica semifina de um nervo troclear.....	88
Figura 44	Secção transversal histológica semifina de um nervo abducente.....	89
Figura 45	Painel: Áreas fasciculares totais e densidade das fibras dos nervos Oculomotor (III), Troclear (IV) e abducentes (VI).....	93
Figura 46	Atlas: Imagem de RM Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC III (Oculomotores).....	97
Figura 47	Atlas: Imagem Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC III (Oculomotores).....	98
Figura 48	Atlas: Imagem de RM Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC III (Oculomotores) e suas relações.....	99
Figura 49	Atlas: Imagem de RM (reconstrução sagital) 3DbTFE evidenciando reconstrução do trajeto do nervo oculomotor direito.....	100
Figura 50	Atlas: Imagem de RM (Reconstrução sagital) 3DbTFE evidenciando reconstrução do Nervo Oculomotor Esquerdo.....	101
Figura 51	Atlas: Imagem (contraste invertido) de RM Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC IV (trocleares).....	102
Figura 52	Atlas: Imagem Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC IV (trocleares).....	103
Figura 53	Atlas: Imagem Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC IV (trocleares)	104
Figura 54	Atlas: Imagem ampliada axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC VI (Abducentes) NC VII (Facial) e NC VIII (vestibulococlear).....	105
Figura 55	Atlas: Imagem Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC VI (Abducentes).....	106
Figura 56	Atlas: Imagem de RM 3DbTFE evidenciando os Nervos NC VI e canais de Dorello (Abducentes).....	107
Figura 57	Atlas: Micrografia de luz do nervo oculomotor (NCIII) em corte transversal.....	108
Figura 58	Atlas: Micrografia de luz do nervo Troclear (NCIV) em corte transversal.....	109
Figura 59	Atlas: Micrografia de luz do nervo Abducente (NC VI) em corte transversal.....	110
Figura 60	Atlas: Micrografia eletrônica de nervo oculomotor (NC III) em corte transversal.....	111
Figura 61	Atlas: Micrografia eletrônica de nervo oculomotor (NC III)	112
Figura 62	Atlas: Micrografia eletrônica do Nervo abducente (NC VI)	113
Figura 63	Atlas: Micrografia eletrônica do Nervo troclear (NC IV) (detalhe bainha de mielina)	114
Figura 64	Atlas: Micrografia eletrônica do NC IV (detalhe bainha de mielina)	115

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Parâmetros morfométricos fasciculares dos nervos oculomotores dos lados direito e esquerdo.....	90
Tabela 2	Parâmetros morfométricos fasciculares dos nervos trocleares dos lados direito e esquerdo.....	91
Tabela 3	Tabela 3: Parâmetros morfométricos fasciculares dos nervos abducentes dos lados direito e esquerdo.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AComP	Artéria Comunicante Posterior
ACP	Artéria Cerebral Posterior
ACS	Artéria Cerebelar Superior
AVG	Aferentes Viscerais Gerais
ASG	Aferentes Somáticas Gerais
CCD	Charge-coupled device
CISS	Constructive Interference in Steady State
EPM	Erro padrão da média
ESG	Eferentes Somáticas Gerais
EVE	Eferente Visceral Especial
FLAIR	Fluid Attenuation Inversion Recovery
FCC	Fístula Carotídeo-Cavernosa
FOV	Field of View
FLM	Fascículo longitudinal medial
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
FS	Fascículos
RM	Ressonância Magnética
RExZ	Root exit zone
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
SE	Spin Eco
NNC	Núcleo de Nervo Craniano
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HCFMRPUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de SP
NA (NC VI)	Nervo Abducente
NT (NC IV)	Nervo Troclear
NO (NC III)	Nervo Oculomotor
3DbTFE.	Sequência 3D Turbo Field Eco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	ANATOMIA, FISIOLOGIA E EMBRIOLOGIA DOS NERVOS MOTORES OCULARES	19
2.1	Embriologia dos nervos motores oculares	21
3	NERVO OCULOMOTOR (NC III)	24
3.1	Núcleo de Edinger- Westphal	25
3.2	Segmentos do nervo oculomotor	27
3.2.1	Segmento fascicular	27
3.2.2	Segmento basilar	28
3.2.3	Segmento intracavernoso	28
3.2.4	Segmento intraorbital	28
3.3	Gânglio ciliar	29
3.3.1	Raiz parassimpática motora	30
3.3.2	Raiz simpática	31
3.3.3	Raiz sensorial	31
3.4	Vascularização do nervo oculomotor (NC III)	32
3.5	Correlatos clínicos do III Nervo (Oculomotor)	32
3.5.1	Lesões nucleares	32
3.5.2	Lesões fasciculares	33
3.5.3	Lesões cisternais	33
3.5.4	Lesões do seio cavernoso e do ápice orbitário	34
3.5.5	Isquemia	35
3.5.6	Aneurismas, conflitos neurovasculares e fístulas	35
3.5.7	Meningiomas	40
3.5.8	Tumores hipofisários	40
3.5.9	Apoplexia pituiária	41
3.5.10	Síndrome de grandenigo	42
4	NERVO TROCLEAR (NC IV)	43
4.1	Segmentos do Nervo troclear	43
4.1.1	Fascicular do Nervo Troclear	43
4.1.2	Segmento cisternal	44
4.1.3	Segmento cavernoso	44
4.2	Vascularização do nervo troclear	46
4.3	Correlatos clínicos do nervo troclear	46
4.3.1	Lesões nucleares	47
4.3.2	Lesões fasciculares	48
4.3.3	Lesões cisternais	48
4.3.4	Lesões no seio cavernoso e no ápice orbital	48
4.3.5	Conflitos neurovasculares	50
5	NERVO ABDUCENTE (NC VI)	51
5.1	Segmentos do nervo abducente	53
5.1.1	Segmento nuclear	53
5.1.2	Segmento fascicular parenquimatosos	53

5.1.3 Segmento cisternal.....	54
5.1.4 Segmento do cavo dural.....	54
5.1.5 Segmento interdural.....	55
5.1.6 Segmento interdural petroclival.....	55
5.1.7 Segmento interdural cavernoso.....	56
5.1.8 Segmento foraminal.....	60
5.1.9 Segmento orbital (extraforaminal).....	60
5.2 Vascularização do Nervo Abducente.....	60
5.2.1 Segmentos intracranianos.....	60
5.2.2 Segmento extracraniano.....	60
5.3 Correlatos clínicos do nervo abducente.....	61
5.3.1 Síndromes relacionadas ao nervo Abducente (NC VI)	63
5.3.1.1 Síndrome de Wernicke-Korsakoff.....	64
5.3.1.2 Síndrome do Tronco Cerebral.....	64
5.3.1.3 Síndrome da Pressão Intracraniana Elevada.....	64
5.3.1.4 Síndrome do Ápice Petroso.....	65
5.3.1.5 Síndrome de Tolosa-Hunt.....	65
5.3.1.6 Síndrome de paralisia isolada do sexto nervo.....	66
5.3.2 Aneurisma da artéria carótida interna intracavernosa.....	67
5.3.3 Fístula Carotídeo-Cavernosa (FCC).....	68
5.3.4 Etiologias diversas.....	69
6 OBJETIVOS.....	71
6.1 Objetivos Gerais.....	71
6.2 Objetivos Específicos.....	71
7 MATERIAIS E MÉTODOS.....	73
7.1 Obtenção dos espécimes.....	73
7.2 Preparo histológico.....	73
7.3 Microscopia e morfometria.....	74
7.4 Sequências de imagens de Ressonância Magnética (RM).....	75
7.4.1 Imagem de alta resolução.....	75
8 DISCUSSÃO E RESULTADOS.....	77
8.1 Resultados das Imagens de Ressonância Magnética.....	77
8.2 Resultados de Morfologia e Morfometria.....	85
8.2.1 Morfologia.....	85
8.2.2 Morfometria.....	90
9 CONCLUSÃO.....	95

10	ATLAS DE IMAGENS DE RESSÔNANCIA MAGNÉTICA DE ALTA RESOLUÇÃO, CORTES HISTOLÓGICOS DE MICROSCOPIA DE LUZ E ELETRÔNICA DOS NERVOS MOTORES OCULARES.....	97
11	REFERÊNCIAS.....	117
12	ANEXOS.....	121

1 INTRODUÇÃO

A Ressonância Magnética (RM) baseia-se na física da ressonância magnética nuclear, foi, originalmente, chamada de RMN (Ressonância Magnética Nuclear). Certos núcleos atômicos são capazes de absorver e emitir energia de frequência de rádio, quando colocados em um campo magnético externo. Na ressonância magnética clínica e de pesquisa, os átomos de hidrogênio são usados com maior frequência para gerar um sinal de radiofrequência detectável que é recebido por antenas próximas da região do corpo que está sendo examinada. Os átomos de hidrogênio existem naturalmente em pessoas e em outros organismos biológicos em abundância, particularmente na água e gordura. Por este motivo, a maioria das varreduras de ressonância magnética caracteriza, essencialmente, a localização da água e da gordura no corpo. Os pulsos das ondas de rádio frequência estimulam a transição de energia de spin nuclear e os gradientes de campo magnético localizam o sinal no espaço. Ao variar os parâmetros da sequência de pulso, podem ser gerados diferentes contrastes entre os tecidos com base nas propriedades de relaxamento dos átomos de hidrogênio nele contidos.

Desde o início do desenvolvimento nas décadas de 1970 e 1980, a ressonância magnética mostrou ser uma técnica de imagem altamente versátil. Enquanto ela é mais proeminente em medicina diagnóstica e pesquisa biomédica, ela também pode ser usada para formar imagens de objetos não vivos. As varreduras de ressonância magnética são capazes de produzir uma variedade de dados químicos e físicos, além de imagens espaciais detalhadas.

As sequências utilizadas nesse estudo 3DbTFE e a T2W Drive fornecem um contraste T2 sobre T1 e pode ser muito útil em regiões com tecidos com tempo de relaxamento T2 muito diferentes, como LCR e estruturas neurais. Assim, as sequências 3DbTFE e T2W Drive podem mostrar os pequenos nervos cranianos com alto contraste tecidual e alta resolução espacial em comparação com sequencias usuais de rotina da ressonância magnética encefálica. (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

Em meu estudo de mestrado (FREITAS, L.S, 2016) abordamos a utilização de imagens de alta resolução em ressonância magnética em peças anatômicas de encéfalos, na qual observamos uma ótima resolução das imagens de ressonância magnética para avaliação de estruturas do tronco encefálico de tamanho muito

reduzido, o que me estimulou a continuar o trabalho de doutorado com avaliação de nervos cranianos motores oculares que são de diâmetro muito pequeno.

Um Microscópio Eletrônico de Transmissão (MET) é um microscópio no qual um feixe de elétrons é emitido em direção a uma amostra ultrafina, interagindo com a amostra enquanto a atravessa. A interação dos elétrons transmitidos através da amostra forma uma imagem que é ampliada e focada em um dispositivo de imagem, como uma tela fluorescente em uma camada de filme fotográfico, ou detectada por um sensor como uma câmera CCD. Um MET é capaz de exibir imagens a uma resolução significativamente maior em comparação com os microscópios óticos devido ao pequeno comprimento de onda dos elétrons. Tal característica permite ao usuário examinar detalhes ínfimos, até mesmo uma simples coluna de átomos, a qual é dezenas de milhares vezes menores do que o menor objeto reconhecível em um microscópio ótico. O MET é um dos principais métodos de análise em uma vasta gama de campos científicos, tanto em ciências físicas quanto biológicas. O MET é aplicado na pesquisa do câncer, virologia e na ciência dos materiais, além das pesquisas de poluição, nanotecnologia e semicondutores (PAVEL, 2008).

Os neurônios motores dos nervos oculomotor, troclear e abducente conjuntamente denominado de nervos motores oculares pertencem à classe eferente somática da musculatura voluntária, a inervação de todos os três nervos é muito semelhante em função geral e na origem filogenética e de desenvolvimento. O nervo oculomotor, particularmente, contém fibras eferentes viscerais adicionais do sistema nervoso autônomo parassimpático, classe que não está presente nos outros dois. Cada nervo motor ocular contém claramente uma distinta população de fibras mielinizadas. Neste estudo, objetivamos a revisão anatômica e a análise da morfologia e morfometria ultraestrutural normal dos nervos motores oculares de peças anatômicas de seres humanos para, em seguida, correlacioná-las com imagens de alta resolução de ressonância magnética em vivo de voluntários saudáveis. (HAINES; MIHAILOFF, 2017)

Compreender a anatomia dos nervos motores oculares é essencial para o diagnóstico neurológico e a prática da medicina clínica. O estudo dos nervos motores oculares é um terreno fértil para a avaliação através do diagnóstico por imagem, pouco utilizada ainda na prática clínica, principalmente quando realizado por novas tecnologias, como exames em aparelho de ressonância magnética de alto campo (3 tesla). No entanto, pouco se sabe sobre as correlações existentes entre a

ultramicroscopia e as imagens de ressonância magnética dos nervos motores oculares. Nesta perspectiva, na existência de aparelhos que em suas áreas de atuação se mostram com uma resolução espacial e capacidade de análises de estruturas que não podem ser visualizadas por outros métodos, as perguntas que norteiam a nossa pesquisa são as seguintes: Qual a composição e organização das fibras dos nervos oculares motores vistas na microscopia eletrônica? É possível visualizar em vivo a anatomia dos nervos oculares motores através de imagens de ressonância magnética? Qual a acuracidade das imagens de ressonância magnética na avaliação destes nervos?

*Anatomia, fisiologia e embriologia dos
nervos motores oculares*

2 ANATOMIA, FISIOLOGIA E EMBRIOLOGIA DOS NERVOS MOTORES OCULARES

A aparência geral dos olhos, muitas vezes, transmite impressões sobre a condição física e mental. Como visto na maioria das vezes na ficção vitoriana, a observação próxima dos olhos pode revelar muito sobre o estado mental de adultos saudáveis. Tendemos a associar olhos afundados, dobras proeminentes sob os olhos, descoloração debaixo dos olhos e injeção conjuntival com sofrimento e fadiga. Olhos que são "vidrados" (aparentando estar desfocados) ou avermelhados (devido à injeção conjuntival) eliciam suspeitos de fadiga e / ou uso de substâncias tóxicas.

Movimentos espontâneos dos olhos também têm implicações convencionalmente aceitas. A falta de contato visual direto é tomada para indicar uma falta de confiança, autenticidade ou interesse; o contato visual excessivo pode ser tomado como intimidador. Frequentes olhares laterais ("olhos shifty") às vezes implicam ansiedade ou decepção, mas também pode ser assumido para refletir hipervigilância, paranoia ou alucinação. Como essas características dos olhos podem ter tantas causas, é mais útil começar com observações específicas (por exemplo, movimentos frequentes, rápidos, espontâneos, laterais dos olhos) em vez de uma inferência (por exemplo, parece estar respondendo a estímulos internos).

Os nervos cranianos III (oculomotor), IV (troclear) e VI (abducente) controlam a posição dos globos oculares; o NC III influencia a posição das pálpebras e o tamanho das pupilas. Além do seu valor em localizar lesões, estes três nervos motores oculares (a função sensorial é limitada à propriocepção) podem revelar mudanças sutis na atividade geral do esqueleto e dos músculos lisos. Por exemplo, mesmo a menor fraqueza em um músculo extraocular pode causar diplopia, e as pálpebras revelam até mesmo pequenas variações na atividade do músculo esquelético ou liso. Atividade motora controlando a direção do olhar, a elevação das pálpebras e o tamanho das pupilas também reflete maior atividade cortical e são sensíveis aos efeitos de drogas (SANDERS et al., 2009).

Por convenção, a expressão nervos motor oculares refere-se aos nervos cranianos (NC) III, IV, e VI, e a expressão nervo oculomotor remete,

especificamente, ao NC III. As órbitas e os bulbos dos olhos estão em posição divergente no crânio, causando leve divergência dos eixos anatômicos dos olhos em relação aos eixos visuais que estão em linha à frente na visão a distância e são convergentes na visão de perto. Durante o sono e o coma, os olhos repousam na posição divergente de neutralidade anatômica. Na vigília, a atividade cortical cerebral que influencia os músculos extraoculares alinha os olhos para fornecer uma visão binocular eficiente. As forias e tropias são, respectivamente, manifestações da tendência latente ou manifesta que têm os olhos de se desviarem do eixo visual.

Os quatro músculos retos originam-se de uma estrutura comum no ápice da órbita, o anel de Zinn. Este anel é um espessamento do periósteo que forma um tendão circular e é atravessada no centro pelo nervo óptico, a artéria central da retina, os NC III e VI e os músculos retos originados de seu corpo. Os músculos retos inserem-se na esclera em posição 5 a 7 mm posterior ao limbo. O sistema nervoso mantém a fusão visual das imagens pelo controle preciso dos movimentos dos dois olhos. Os músculos extraoculares atuam em duplas que são conjugadas e agem em conjunto para realizar determinada ação. Os músculos retos superiores e inferiores estão na órbita e inserem-se no bulbo do olho, ao longo do eixo anatômico, exercendo sua tração de eficiência máxima quando o olho está em leve abdução. Os músculos oblíquos superiores e inferiores inserem-se no bulbo em ângulo aproximado de 30° em sentido medial-lateral, exercendo tração máxima com o olho em adução leve. Os oblíquos inserem-se posteriormente no bulbo: o oblíquo superior puxa a parte posterior do olho para cima produzindo o olhar para baixo; o oblíquo inferior puxa a parte posterior do olho para baixo, produzindo o olhar para cima. Portanto, o oblíquo superior atua como depressor do olho aduzido e o oblíquo inferior, como elevador; eles movem o bulbo no sentido oposto ao de seus nomes.

No olhar inferior conjugado para um lado, o oblíquo superior do olho aduzido está conjugado ao reto inferior do olho abduzido. Na verdade, mesmo em adução a maior parte da elevação e da depressão ocular é realizada pelos retos superior e inferior, e a principal ação de ambos os músculos oblíquos é a torção.

Em virtude das disposições anatômicas dos músculos oblíquos e dos retos orbitários com ação vertical, o exame do movimento extraocular deve incluir o olhar para direita e a esquerda mais o olhar para cima e para baixo em posição excêntrica para os dois lados. O levantador da pálpebra superior faz parte dos músculos estriados da pálpebra e é responsável por sua elevação.

As lesões dos nervos oculares motores são classificadas de acordo com a localização anatômica em que ocorrem: nuclear, fascicular, cisternal, cavernosa, ou ápice orbital. O curso em que cada nervo segue influencia os locais em que são mais vulneráveis a danos e a gama de patologias a que está exposto. Embora as paralisias dos nervos cranianos possam ocorrer isoladamente, elas frequentemente estão associadas com déficits neurológicos adicionais que podem ajudar a localizar a lesão de forma anatômica.

2.1 Embriologia dos nervos motores oculares

Durante a maior parte do período embrionário, a vesícula mesencefálica de paredes finas é fortemente curvada e encerra uma cavidade ventricular (Fig.1a), mas durante o desenvolvimento posterior suas paredes gradualmente se espessam e o ventrículo se reduz para formar o aqueduto cerebral.

À medida que o tronco encefálico se desenvolve, a expansão da cavidade do quarto ventrículo empurra a placa alar para fora e para baixo. Isso faz com que a placa alar retroflexa venha ficar lateral, em vez de dorsal para a placa basal, com as duas placas sendo separadas pelo sulco limitante (Figuras 1a e 1b). Assim, no tronco cerebral totalmente desenvolvido, os neurônios motores derivados da placa basal encontram-se medianos ao sulcus limitans, enquanto os neurônios sensoriais derivados da placa alar ficam laterais. Do ponto de vista anatômico, isso evolui para a formação das colunas neuronais, que se dividem em motoras (fibras eferentes que transportam impulsos para fora do SNC para efetores como os músculos ou glândulas e células ciliadas da orelha interna) e sensoriais (aferentes - essas fibras carregam impulsos de receptores ou órgãos sensoriais para o SNC e se comunicam com interneurônios especializados) e mais adiante em tipos de células gerais e especiais, somáticas e viscerais.

Os nervos cranianos contendo fibras EVG (Eferentes viscerais gerais) incluem o nervo oculomotor, o nervo facial, o nervo glossofaríngeo (NC IX) e o nervo vago. Estas são fibras pré-ganglionares que terminam em vários gânglios simpáticos dos quais as fibras pós-ganglionares conduzem os impulsos motores para os músculos lisos das vísceras e dos vasos e impulsos secretórios para as glândulas. As fibras aferentes viscerais gerais (AVG) conduzem impulsos sensoriais (geralmente sensações de dor ou reflexo) das glândulas viscerais, e vasos

sanguíneos para o SNC. Eles são considerados parte do sistema nervoso autônomo (SNA). No entanto, ao contrário das fibras eferentes do SNA, as fibras aferentes não são classificadas como simpáticas ou parassimpáticas. Exemplos de nervos cranianos contendo fibras de EVG incluem o nervo glossofaríngeo e o nervo vago (NC X).

As fibras aferentes somáticas gerais (ASG - também referidas como fibras sensoriais somáticas) surgem de células nos gânglios espinhais e são encontradas em todos os nervos espinais, exceto, ocasionalmente, no primeiro nervo cervical. Eles conduzem impulsos de dor, tato e temperatura da superfície do corpo através das raízes posteriores para a medula espinhal e impulsos de sentido muscular, sensibilidade tendínea e sensibilidade comum de estruturas mais profundas. As fibras eferentes somáticas gerais (ESG - também referidas como somatomotor, ou fibras motoras somáticas) surgem de corpos de células neuronais motoras nos cornos ventrais da substância cinzenta dentro da medula espinhal. Eles saem da medula espinhal através das raízes ventrais, levando impulsos motores para músculo esquelético.

Um interneurônio, também conhecido como neurônio de associação, neurônio conector ou neurônio de circuito local, é um neurônio multipolar que conecta neurônios aferentes e neurônios eferentes em vias neurais. Eles são encontrados dentro do SNC e do sistema nervoso entérico (subdivisão da SNA, que controla diretamente o sistema gastrointestinal). O que é importante lembrar é que, em contraste com o sistema nervoso periférico (SNP), os neurônios do SNC, incluindo o cérebro, são todos interneurônios. Entretanto, no SNC, o termo interneurônio é usado para pequenos neurônios que projetam localmente (em contraste com os neurônios de projeção maiores com conexões de longa distância). Os interneurônios do SNC são tipicamente inibitórios e utilizam o neurotransmissor GABA ou glicina. Entretanto, os interneurônios excitatórios que usam o glutamato também existem, assim como os interneurônios liberando neuromoduladores como a acetilcolina.

Como se vê na (Fig1c), a coluna neuronal mais mediana é referida como o eferente somático geral (ESG), que contém células motoras somáticas para NC III, IV, VI e XII. Os neurônios motores ESG inervam os músculos esqueléticos, que são derivados de miótomos. Para a cabeça e o pescoço são os músculos extraoculares e a língua. Continuando lateralmente, a coluna celular seguinte contém neurônios motores viscerais e motores eferentes (EVG) (neurônios autonômicos

parassimpáticos), que fornecem aos músculos lisos e glândulas da cabeça e pescoço e as vísceras torácica e abdominal até a flexão esplênica do cólon. Os núcleos motores EVG representam a porção cranial do sistema autonômico craniossacral, que inclui os núcleos salivatórios superior e inferior e o núcleo motor dorsal do vago. Indo mais lateralmente existe outra coluna de neurônios motores chamada de coluna eferente visceral especial (EVE). A coluna EVE contém neurônios motores para NCs V, VII, IX, X e XI. A razão pela qual esses neurônios motores são designados EVEs é porque inervam os músculos derivados da origem do arco branquial (faringe). Estes músculos particulares foram designados viscerais, porque originalmente as brânquias em peixes surgem a partir dos arcos branquiais embrionários (grego, branchia, está em inglês "brânquias"). Em essência, as brânquias em peixes são pulmões primordiais, assim eles são considerados vísceras. Os músculos derivados do arco-branquial em seres humanos foram considerados vísceras, assim, a sua inervação foi considerada como tendo sido derivada de neurônios ramificados e assim, designados como eferências viscerais especiais (EVE). Essencialmente, os núcleos motoneuronais do tronco encefálico que se desenvolvem a partir da coluna miomotora do embrião e inervam as fibras musculares estriadas se desenvolveram a partir do mesênquima dos arcos branquiais.

Durante a ontogenia e a filogenia, a coluna de células motoras ramificadas deslocou-se ventralmente (anterior) de seu local original logo abaixo do piso ventricular para sua posição atual no tegmento (Fig. 1.C)

Devido ao deslocamento da coluna de neurônios motores (EVE), os axônios axiomotores ramificados tendem a formar laços internos, por exemplo, o cerca do núcleo do NC VI (GSE) pelos axônios saindo do núcleo NC VII (SVE). Assim, os axônios dos neurônios motores somáticos GSE NCs III, IV, VI e XII deixam o tronco encefálico anteriormente, enquanto os axônios dos neurônios motores branquiais EVS saem lateralmente.

Conforme indicado anteriormente, o sulco limitante separa a coluna de células motoras mais medianas da coluna de células sensoriais mais laterais. A coluna de células sensoriais mais medianas, a que está imediatamente adjacente (lateral) ao sulcus limitans é referida como a coluna aferente visceral (AVG) ou visceral geral, que recebe informação sensorial das vísceras (Fig.1.C).

Imediatamente lateral à coluna de células neuronais AVG é a coluna aferente visceral especial (AVE) ou coluna de células neuronais sensoriais especiais, que recebe a entrada da língua para determinar o sabor. Imediatamente lateral à coluna de células neuronais AVE é a coluna de células neuronais aferentes somáticas gerais (ASG), que recebe entrada exteroceptiva (isto é, toque, pressão, dor, temperatura, vibração e propriocepção) da cabeça e pescoço. A propriocepção refere-se aos terminais nervosos sensoriais encontrados nos músculos, tendões e cápsulas articulares, que fornecem informações sobre movimentos e posição do corpo.

Figura 1 (A, B, C, D e E) – Embriologia dos nervos cranianos

As Figuras de A a C descrevem o desenvolvimento do tronco cerebral inferior. A organização nuclear é transformada a partir da orientação dorsal-ventral e para na medula espinal, em uma orientação medial-lateral mostrada nas figuras B e C. A figura C mostra como os núcleos dos nervos cranianos são organizados no tronco cerebral em sua disposição medial a lateral. Aqui, pode ser visto que os núcleos motores (GSE, SVE) estão situados mediais ao sulco limitante, os núcleos sensitivos (SSA, GSA) estão localizados lateralmente ao sulco limitante, e os núcleos autonômicos (GVA, VAB, VAB) são encontrados em a região adjacente a sulco limitante. Figuras D e E representam o desenvolvimento do cerebelo. Note-se a formação e o desenvolvimento do cerebelo a partir dos lábios rômnicos que se fundem na linha média.

Fonte: www.what-when-how (2015).

3 NERVO OCULOMOTOR (NC III)

O núcleo oculomotor se situa próximo à linha média na parte inferior da substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo rostral. Abaixo dele se situam as

fibras do fascículo longitudinal medial, muitas das quais fazem sinapse dentro do núcleo oculomotor. Os axônios dos neurônios motores do oculomotor em geral passam medialmente ao núcleo rubro e saem do mesencéfalo imediatamente medial ao pedúnculo cerebral. Essas estruturas são vascularizadas por ramos paramedianos da artéria basilar e pela parte proximal da artéria cerebral posterior (segmento P1). Lesões vasculares nesta região produzem déficits oculomotores em combinação com outros sintomas.

O terceiro nervo craniano passa ao longo da parede do seio cavernoso e penetra na órbita ipsilateral através da fissura orbitária superior. Seus três ramos inervam os músculos reto superior e elevador da pálpebra, os músculos retos mediais, inferiores e oblíquos inferiores. Os neurônios motores que inervam cada um destes músculos individuais formam colunas orientadas rostrocaudalmente dentro do núcleo (Fig. 2). Os neurônios motores que inervam o músculo elevador da pálpebra superior formam um subnúcleo dorsal na linha média separado, chamado de subdivisão caudal central. Cada subnúcleo medial possui axônios que se estendem para o olho oposto, mas a decussação ocorre dentro do complexo nuclear. (HAINES; MIHAILOFF, 2017)

3.1 Núcleo de Edinger- Westphal

O núcleo de Edinger-Westphal contém os neurônios motores colinérgicos parassimpáticos pré-ganglionares que controlam a acomodação do cristalino e a contração pupilar. Em seres humanos, os núcleos de Edinger- Westphal formam um par de colunas celulares que se situam próximas da linha média, entre os polos superiores dos núcleos oculomotores (Fig.2). As fibras pré-ganglionares acompanham o nervo oculomotor ipsilateral e fazem sinapse no gânglio ciliar. Neurônios motores pós-ganglionares colinérgicos enviam seus axônios ao globo ocular por meio dos nervos ciliares curtos. Esses neurônios motores inervam o músculo ciliar e o constritor da pupila, com a grande maioria inervando o primeiro. (HAINES; MIHAILOFF, 2017).

Figura 2- Visão lateral dos núcleos oculomotor e núcleos relacionados

A). Os agrupamentos de motoneurônios são mostrados em seções frontais através das partes anterior (B) e posterior (C) do núcleo. Os nomes dos núcleos principais estão indicados à esquerda em B e C, e os alvos de cada subdivisão são indicados à direita em B e C. Como indicado pelas áreas pontilhadas e claras, esses neurônios motores se projetam ipsilateralmente, com exceção dos neurônios motores do reto superior que se projetam de modo contralateral e dos neurônios motores do elevador das pálpebras que se distribuem de modo bilateral. O axônio dos neurônios motores contralaterais cruza imediatamente para se unirem ao nervo oculomotor ipsilateral. Dessa forma, o nervo oculomotor se projeta inteiramente para os músculos ipsilaterais.

Fonte: Haines; Mihailoff (2017)

O terceiro nervo craniano e o maior dos três nervos oculares motores, contém cerca de 15.000 axônios, incluindo fibras motoras e fibras motoras parassimpático sendo inteiramente motor em função, inerva todos os músculos oculares motores, elevador da pálpebra e esfíncter da pupila, exceto os músculos retos laterais e oblíquo superior. Os componentes funcionais são:

- Componente eferente somático: relacionados ao movimento do globo ocular inerva os músculos elevador da pálpebra, retos mediais, superior, inferior, oblíquo inferior.

- Eferente visceral geral (parassimpático): Componente do nervo responsável pela inervação do músculo esfíncter da pupila e músculo ciliar responsável pela acomodação do cristalino.

- Aferente somático geral: Componente do nervo responsável por impulsos proprioceptivos dos músculos extraoculares inervados pelo componente eferente somático deste nervo.

3.2 Segmentos do nervo oculomotor

3.2.1 Segmento fascicular

A porção fascicular do nervo oculomotor desce quando se move ventral e lateralmente através do mesencéfalo. Os fascículos passam pelo fascículo longitudinal medial, o núcleo rubro e a porção medial do pedúnculo cerebral. Durante a passagem através do mesencéfalo ventral, parece haver uma organização topográfica dos fascículos para que uma paresia divisional seja possível mesmo com lesões intrínsecas. O nervo oculomotor sai do tronco cerebral na fossa interpeduncular como um arranjo horizontal de vários feixes de fibras que se fundem rapidamente para formar a porção subaracnóidea do terceiro nervo craniano. (Fig.3)

Figura 3 - Tronco encefálico no nível do mesencéfalo

Fonte: Adaptado de Faslu Muhamed

3.2.2 Segmento Basilar

Começa como uma série de 15-20 radículas na fossa interpeduncular. Estas coalescem e formam uma grande raiz lateral medial e curta, que se une para formar um nervo achatado, que é torcido, e assim o nervo se torna um cordão arredondado. O nervo passa então por entre artéria cerebral posterior e a artéria cerebelar superior e corre para frente na cisterna interpeduncular (correndo para lateral e paralelo com a artéria comunicante posterior) para alcançar o seio cavernoso.

3.2.3 Segmento Intracavernoso

O nervo entra no seio cavernoso, perfurando a parte posterior do seu teto no lado lateral do processo clinoide posterior, desce então para a parede lateral do seio, onde se encontra acima do nervo troclear.

Na parte anterior do seio cavernoso, o nervo se divide em divisões superiores e inferiores que entram na órbita através da parte central da fissura orbital superior dentro do anel de Zinn, na fissura, o nervo nasociliar situa-se entre as duas divisões, enquanto o nervo abducente fica inferolateral a elas.

O curso intracavernoso dos nervos do motor ocular NC III e NC IV correm na parede lateral do seio cavernoso juntamente com as divisões VI e V2 da NC V. O NC VI corre em localização próxima da artéria carótida dentro do próprio seio cavernoso. À medida que os nervos se dirigem para o aspecto anterior do seio cavernoso e a fissura orbital superior, V1 (oftálmica) divide-se em três ramos: os nervos lacrimal, frontal e nasociliar. Os nervos lacrimal e frontal atravessam o topo do NC III e do NC IV. O NC III divide-se em divisões superiores e inferiores, que se cruzam sob NC IV para entrar no ápice orbital através do anel de Zinn.

3.2.4 Segmento Intraorbital

Na órbita, a divisão superior menor ascende no lado lateral do nervo óptico e fornece aos músculos retos superiores e o levantador palpebral superior. A divisão maior e inferior divide-se em três ramos: 1). O nervo para o reto medial passa inferior

ao nervo óptico. 2). O nervo para o músculo reto inferior passa para baixo e entra no músculo no seu aspecto superior e 3). O nervo para o músculo oblíquo inferior (o mais longo dos três ramos) passa entre o reto medial e reto inferior e inerva o músculo oblíquo inferior a partir de sua borda posterior, a partir desse ponto origina-se ainda a raiz motora para o gânglio ciliar e da ainda a origem a raiz motora para o gânglio ciliar.

Figura 4 - Ramos intraorbitários do nervo oculomotor

Fonte: Modificado de Faslu Muhamed

3.3 Gânglio ciliar

Gânglio parassimpático periférico constituído por células multipolares de tamanho muito reduzido mais ou menos do tamanho da cabeça de um alfinete de aspecto achatado e cinzento localizado perto do ápice orbital na gordura entre o nervo óptico e o músculo reto lateral usualmente ao lado da artéria oftálmica. Possui três raízes: Raiz parassimpática motora, raiz simpática, e raiz sensitiva. (Fig.5)

Figura 5 - Gânglio ciliar e suas raízes

Fonte: Modificado de Faslu Muhamed

3.3.1 Raiz parassimpática motora

Contém fibras parassimpáticas pré-ganglionares que surgem das células do núcleo de Edinger - Westphal e dirigem-se ao nervo oculomotor. Estas fibras são transmitidas ao gânglio e as fibras pós-ganglionares que vão até os nervos ciliares curtos. (Fig.6)

Figura 6 – Esquema do Gânglio ciliar

Fonte: Modificado de Faslu Muhamed

3.3.2 Raiz simpática

Raiz simpática: As fibras simpáticas que são fibras pós-ganglionares do gânglio cervical inferior sobem até o crânio na adventícia da artéria carótida e entra na órbita através da fissura orbitária superior.

3.3.3 Raiz sensorial

Contém fibras sensoriais do globo ocular, que atingem os gânglios através de nervos ciliares curtos e passam sem interrupção. Ele abandona o gânglio para se juntar ao nervo nasociliar perto do ponto onde esse nervo entra na órbita. Ramos: Estes são os nervos ciliares curtos, 8-10 filamentos delicados que emergem do gânglio, eles correm para frente em curso ondulado em companhia das artérias ciliares curtas, acima e abaixo do nervo óptico, subdividem-se em 15-20 ramos que perfuram a esclerótica em torno do nervo óptico e passam para frente em sulcos delicados na superfície interna da esclerótica.

Eles carregam: 1) Fibras parassimpáticas: fornecem fibras ao esfíncter da pupila e músculos ciliares (mais de 95% dessas fibras são distribuídas ao músculo ciliar, que é muito maior em volume). 2) Fibras simpáticas: distribuídas aos vasos sanguíneos do globo ocular e podem incluir as fibras que fornecem fibras ao dilatador da pupila quando essas fibras não seguem o curso habitual nos nervos oftálmicos, nasociliares e longos ciliares. 3) Fibras sensoriais: fornecimento de córnea, íris e coroide.

Figura 7- Gânglio ciliar

Fonte: Modificado de Faslu Mohamed

3.4 Vascularização do nervo III Nervo (oculomotor)

O fornecimento de sangue ao aspecto medial do tronco encefálico é proveniente de vasos diretamente fora da artéria basilar. As perfurantes pequenas das artérias circunflexas (artéria cerebelar cerebral posterior superior) também podem fornecer a porção fascicular do terceiro nervo à medida que cursam através do mesencéfalo ventral, o fornecimento vascular do III nervo no espaço subaracnóideo é através de ramos vasculares da artéria cerebral posterior e artéria cerebelar superior, e os ramos meníngeos tentoriais e dorsais do tronco meningo-hipofisário da artéria carótida interna. No seio cavernoso, os ramos hipofisários tentoriais, dorsais e inferiores do tronco meningo-hipofisário suprem o nervo juntamente com os ramos da artéria oftálmica.

Todos os nervos são nutridos com sangue de vasos adjacentes, que geralmente são pequenos e variáveis. Essa artéria nutricional se divide em ramos ascendentes e descendentes que se anastomosam no epineuro com ramos semelhantes dos outros, a partir desses vasos epineurais, os ramos finos penetram no perineuro, com anastomoses adicionais e suas arteríolas terminais entre fascículos para formar ricos plexos capilares longitudinais ao longo do comprimento total do nervo, estes são reforçados por outras artérias nutrientes, mas nenhuma parte do plexo intrafascicular é dominada por uma única artéria. O fornecimento de sangue dos nervos oculomotor, troclear e abducente é organizado de forma semelhante, sendo as artérias nutrientes derivadas de quaisquer artérias pequenas adjacentes. Embora não seja observado com frequência, é óbvio que a privação desse suprimento de sangue por espasmo, trombose ou embolia pode produzir paralisia ou paresia dos músculos inervados. (HAINES; MIHAILOFF, 2017).

3.5 Correlatos Clínicos do III Nervo (Oculomotor)

3.5.1 Lesões nucleares

O complexo nuclear do III Nervo está dentro do mesencéfalo periaquedutal no nível do colículo superior. Lesões nucleares completas resultam em paresia contralateral do músculo reto superior, ptose bilateral, dilatação ipsilateral da pupila

(midríase) e paresia ipsilateral do músculo oblíquo inferior e medial e músculo reto inferior. As lesões também podem estar incompletas poupando funções pupilares em lesões caudais e ausência de ptoses em lesões rostrais. (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

3.5.2 Lesões fasciculares

Axônios que se projetam do complexo nuclear coalescem para formar os fascículos que passam anteriormente ao mesencéfalo. As lesões fasciculares geralmente envolvem estruturas adjacentes, e a associação de paralisias do III Nervo com sinais neurológicos adicionais dá origem a várias síndromes. Uma lesão no pedúnculo cerebral produz uma hemiparesia contralateral (síndrome de Weber); lesão ao núcleo rubro produz um tremor contralateral (Síndrome de Benedikt); e danos ao pedúnculo cerebelar superior dá origem a ataxia ipsilateral (síndrome de Nothnagel). (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

3.5.3 Lesões cisternais

Depois de emergir da superfície ventral do mesencéfalo, o III Nervo passa entre a Artéria Cerebral Posterior (ACP) e Artéria Cerebelar Superior (ACS). Em seguida, dirige-se inferiormente à Artéria Comunicante Posterior (AComP) e inferomedial ao uncus do lobo temporal para entrar no seio cavernoso. Paralisias periféricas completas do III Nervo manifesta-se clinicamente como ptose, midríase e desvio do olho para baixo e para fora. Lesão do nervo também pode resultar em disfunção parcial, poupando função pupilar ou afetando apenas um único músculo extraocular. (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

cavernoso e o ápice orbital são contínuos, as etiologias das síndromes apresentam características clínicas semelhantes que podem sobrepor-se. (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

3.5.5 Isquemia

A Isquemia, incluindo oftalmoparesia diabética, é a causa identificável mais comum de paralisias do NC III e NC VI e é a segunda causa em paralisias do IV só superada pelo trauma. Em geral, a isquemia representa aproximadamente um quarto de casos de paralisia ocular motora em que a causa subjacente pode ser identificada. (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

3.5.6 Aneurismas, conflitos neurovasculares e fístulas.

Além das lesões resultantes da doença vascular isquêmica, disfunção do nervo do músculo ocular pode surgir devido à compressão por estruturas vasculares, em particular aneurismas intracranianos, ou secundários a fístulas carótidas cavernosas.

Aneurismas intracranianos e vasos dolicoectásicos representam até 14% das paralisias do NC III em geral e uma proporção muito maior de paralisias periféricas isoladas. O NC IV e NC VII são menos afetados representando cerca de 2% e 4% dos casos respectivamente. As estruturas vasculares que potencialmente podem dar origem as disfunções motoras oculares são determinadas pelo curso anatômico dos segmentos cisternais de cada nervo. (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

Na rota para o seio cavernoso, o NC III primeiro passa entre a a.cerebral posterior (ACP) e a a.cerebelar superior (ACS) e depois inferior a AcomP (a.comunicante posterior.Fig.8). Apesar de paralisias relacionadas a aneurismas do ACS são bem reconhecidos aneurismas do AcomP (Fig.9) são os mais comumente envolvidos, com a incidência de um déficit da NCIII na apresentação variando de 34% a 61% . Em casos de ruptura de aneurismas, ocorre ferimento neural secundário à dissecação hemorrágica direta ou hérnia uncal. Em casos de aneurismas não rompidos, extravasamento localizado, fibrose intraneural ou dilatação aguda da saco de aneurisma levando a distorção mecânica e o edema do nervo, são os mecanismos propostos. (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

Figura 9 - Anatomia microcirúrgica da artéria comunicante posterior (PCoA)

Anatomia microcirúrgica da artéria comunicante posterior (PCoA), conforme observado em visões superiores (A) e lateral direita (B). O PCoA divide a artéria carótida interna supraclinoide (ICA) em um segmento oftálmico e um segmento comunicante, e dá origem aos anti-tubérculos anteriores. ACA, artéria cerebral anterior; AChA, artéria coróide anterior; BA, artéria basilar; MCA, artéria cerebral média; OphA, artéria oftálmica; PCA, artéria cerebral posterior; SCA, artéria cerebelar superior; Tenda., Tentorium.

Fonte: www.neupsykey.com/posterior-communicating-artery-aneurysms

Figura 10 - Angiografia de aneurismas da artéria comunicante posterior

Projeção lateral da ACI de dois casos diferentes (A, B) apresentando paralisia completa do NC III. Aneurismas de artérias comunicantes posteriores do segmento supraclinoide da ACI com orientação para trás e abaixo (setas pretas).

Fonte: Dr. F. Robertson, Nacional Hospital para Neurologia e Neurocirurgia, Londres, UK

A maioria das séries demonstra uma proporção elevada de paralisias isoladas do NCIII secundárias a aneurismas da AcomP que estão associados a perturbações da função pupilomotora. Anatomicamente, isso é explicado pelos aneurismas que tendem a apontar para trás, inferior e lateralmente, localizando-o periféricamente, desta forma acometendo, fibras parassimpáticas pupilomotoras localizadas dorsomedialmente que são mais vulneráveis ao choque. (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

Figura 11 (A, B e C) – Lesão em topografia do núcleo do III nervo craniano à esquerda

Fig.11. A.) Ressonância magnética ponderada T1 pós-gadolinio que demonstra uma lesão com reforço anelar característica de abscesso em topografia do mesencéfalo acometendo o núcleo do III nervo e B) reforço do III nervo a esquerda (seta).

C.) Imagem axial FLAIR mostrando edema vasogênico que envolve a lesão no mesencéfalo acometendo NC III.

Fonte: Baldwin; Thurtell (2012)

Figura12 - Schwannoma do nervo oculomotor (porção cisternal)

A) Tomografia axial sem contraste, mostrando uma lesão cística na cisterna interpeduncular esquerda. B, C) Ressonância magnética axial mostrando massa cística e homogênea. A imagem ponderada em T1 (B) mostra uma massa hiperintensa. A imagem ponderada em T2 (C) mostra hiperintensidade extrema em relação ao tronco encefálico. (SUENAGA, ET. AL, 2014)

Figura 13 - Fístula carótida cavernosa indireta

(A) Imagem Axial T2-w mostrando expansão do seio cavernoso esquerdo com múltiplos sinais vazios de fluxo anormais (pontas de flecha brancas) adjacentes a a.carótida interna intracavernosa (seta branca). (B) Imagem TOF (Time Off Flight) de RM demonstrando sinal aumentado dentro do seio cavernoso refletindo um fluxo anormalmente alto (seta branca aberta). Angiografia das artérias de projeção lateral (C) e anteroposterior (D) de um segundo paciente que tinha uma fístula indireta. (C) Demonstra desvio de contraste para o seio cavernoso (flecha branca) de ramos durais da a.carótida interna com drenagem para veia oftálmica superior (seta preta). (D) Demonstra desvio de contraste para os seios cavernosos (flechas brancas) dos ramos dural da artéria carótida externa (cabeças de seta).

Fonte: Dr. F. Robertson, Hospital Nacional de Neurologia e Neurocirurgia, Londres in Pathology of the ocular motor nerves III, IV, and VI.Adams ME, Linn J, Yousry I. Neuroimaging Clin N Am. 2008 May;18(2):261-82.

Os segmentos cavernosos dos nervos são suscetíveis a efeito de massa e invasão direta de tumores expandindo para fora da fossa pituitária ou para dentro da região para selar, base do crânio, ou seios paranasais ou de tumores decorrentes de dentro do próprio seio cavernoso. Além disso, os tumores podem se espalhar por ramos dos nervos de compartimentos distantes da cabeça e pescoço.

3.5.7 Meningiomas

Aproximadamente 15% dos meningiomas surgem de locais paraselares, incluindo a asa medial do esfenoide, osso petroso posteromedial, tubérculo selar, cavum de Meckel e o próprio seio cavernoso. Numa grande série examinada por Richards e colegas, meningiomas foram a neoplasia intracraniana mais comum dando origem à paralisia de nervo ocular motor. Disfunção nervosa pode resultar da invasão do seio cavernoso ou ápice orbital. A tomografia computadorizada geralmente demonstra uma massa de atenuação ligeiramente aumentada em comparação com o cérebro adjacente com um importante reforço após a administração de contraste endovenoso, hiperosteose associada ou expansão dos seios paranasais adjacentes também pode ser evidente. Na RM, os meningiomas são iso ou hipossinal nas imagens T1 e isointenso em imagens T2, embora 30% possam mostrar hiperintensidade em sequências de TR longas. O reforço após a administração de gadolínio endovenoso é característico.

3.5.8 Tumores hipofisários

A apresentação oftalmológica mais comum de tumores da hipófise são as perdas de campo visual. A perturbação do nervo ocular motor ocorre com uma prevalência de 1% a 14%. O cenário isolado mais comum é disfunção do NCIII. O segundo cenário mais comum é uma combinação de paralisia do NC III e disfunção de pelo menos um dos outros nervos motores oculares. Paralisias isoladas do NCIV ou NCVI são descritas, mas são menos comuns. Na ressonância magnética, os macro adenomas pituitários aparecem como massas hipointensas em T1 que comprimem as estruturas adjacentes que apresentam maior sinal do que o tecido hipofisário normal; e hiper ou isointenso em imagens T2. Invasão lateralmente no seio cavernoso para envolver o ocular os nervos motores podem ser difíceis de

determinar em imagem, como a parede lateral da fossa pituitária é fino e mal visualizado. Métodos descritos usando a ressonância magnética para determinar a invasão do seio cavernoso incluem extensão do tecido anormal lateral e tangente entre as porções intra e supra cavernosa da artéria carótida interna no plano coronal e envolvimento da artéria carótida interna intracavernosa por mais de 67%. (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

3.5.9 Apoplexia pituitária

Paresia ocular secundária a tumores pituitários geralmente ocorre de forma insidiosa. Em contraste, a apoplexia pituitária é caracterizada pelo início repentino de dor de cefaleia, sintomas visuais e disfunção hormonal resultante de hemorragia aguda ou infarto da glândula. Em quase todos os casos, isso ocorre, espontaneamente, dentro de um adenoma hipofisário pré-existente. (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008). Vários fatores predisponentes, no entanto, são identificados, como gravidez, administração de hormônio e cirurgia de coração aberto; nesses casos, a apoplexia pituitária pode ocorrer na ausência de um tumor subjacente.

Figura 14 - Apoplexia pituitária. Paciente com cefaleia e oftalmoplegia

Sagital (A) e coronal (B) Imagens sem contraste ponderado em T1 que demonstram uma sela túrcica ampliada com alto sinal homogêneo representando produtos da hemoglobina que ocupam a maior parte da sela. Uma borda fina de tecido isointenso é vista na periferia da sela à esquerda representando macroadenoma residual. (C) Imagem Axial T2-w que demonstra camadas de produtos sanguíneos dentro da fossa pituitária expandida.

Fonte: Adams; Linn; Yousry (2008)

3.5.10 Síndrome de Gradenigo

Por causa da proximidade com o ápice petroso, já que entra no canal de Dorello, a NCVI é suscetível a infecções espalhando-se medialmente pelo espaço do ouvido médio. A associação de paralisia NCVI com otite média e dor facial na distribuição da NCV é conhecida como síndrome de Gradenigo. Na atual era antibiótica, isso é raro, mas ainda pode ser encontrado em pacientes com diabetes e aqueles que são imunossuprimidos. Os agentes causais mais comuns são: *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.

A Tomografia computadorizada usando um algoritmo ósseo pode ser particularmente útil para demonstrar a opacificação e coalescência das células do ápice petroso e coleções subperiósticas no advento da formação de abscessos. Na ressonância magnética a apicite petrosa pode aparecer como sinal baixa intensidade nas imagens ponderadas em T1 com reforço periférico após a administração de contraste paramagnético por via endovenosa.

Figura 15 - Imagem ponderada em T1 após a administração de contraste paramagnético por via endovenosa evidenciando apicite petrosa (Síndrome de Gradenigo) à esquerda.

Fonte: <http://radiopaedia.org/articles/gradenigo-syndrome>

4 NERVO TROCLEAR (NC IV)

O nervo troclear, ou quarto nervo craniano (NC IV), é mais fino nervo craniano. Origina-se do núcleo do nervo do mesmo nome, que contém neurônios motores somáticos, localizado em posição imediatamente anterior ao aqueduto de Sylvius na substância cinzenta da parte inferior do mesencéfalo no nível do colículo inferior, logo acima da ponte e caudal ao núcleo lateral do NC III, mas separado por uma curta distância. Os filamentos nervosos curvam-se, posteriormente, ao redor do aqueduto decussam no véu medular superior e saem através do teto. É o único nervo craniano a sair do tronco encefálico posteriormente, e, por causa dessa distância a mais, o NC IV tem o maior trajeto intracraniano de todos os nervos cranianos. O nervo circunda o tronco encefálico, faz a volta e dirige-se para a frente, passando entre as artérias cerebral posterior e cerebelar superior e, depois, segue ao longo do tentório. Ele penetra na dura-máter logo atrás e lateral aos processos clinoides posteriores e entra no seio cavernoso perto do NC III. No seio cavernoso, ocupa posição súperolateral abaixo do NC III, mas acima dos ramos trigêmeos. Ao deixar o seio cavernoso, atravessa a fissura orbital superior, entra na órbita e cruza sobre o NC III para inervar o músculo oblíquo superior não atravessando o anel de Zinn.

O NC IV termina no músculo oblíquo superior no lado oposto ao núcleo de origem. Na lesão nuclear do quarto nervo, o músculo oblíquo superior contralateral está enfraquecido. Em uma lesão extra bulbar ao longo do trajeto do nervo, há acometimento do músculo ipsilateral. (CAMPBELL, 2012)

4.1 Segmentos do nervo troclear

4.1.1 Fascicular do Nervo Troclear

Os axônios que emergem dos núcleos do nervo troclear passam inicialmente lateralmente a uma curta distância do aqueduto cerebral, então curvam-se dorsocaudalmente e finalmente, convergem para decussar sobre o teto do aqueduto no véu medular superior. Cada fascículo sai da superfície dorsal do tronco cerebral no lado oposto abaixo dos colículos inferiores. O nervo troclear é o único nervo craniano que cruza e sai da face dorsal do tronco cerebral. Os axônios de cada

núcleo inervam o músculo oblíquo superior contralateral. A decussação, no entanto, está incompleta, com cerca de 5% dos motoneurônios passando para o nervo troclear ipsilateral. Lesões fasciculares que ocorrem após a decussação provocam fraqueza no músculo oblíquo superior ipsilateral.

4.1.2 Segmento cisternal

No segmento cisternal o nervo circula ao redor da lateral do mesencéfalo dentro das cisternas quadrigeminal e ambiens. Por causa de seu longo curso e a sua relação com as bordas livres e fixas do tentório, o segmento cisternal do nervo troclear é particularmente vulnerável a lesões. As Lesões Podem estar associadas a hemiparesia contralateral resultante da compressão do pedúnculo cerebral ou ataxia contralateral resultante da compressão do pedúnculo cerebelar superior. Depois de completar seu curso cisternal, o nervo troclear entra e passa através da parede lateral do seio cavernoso lateralmente, logo abaixo do nervo oculomotor e entra na órbita através da fissura orbital superior para inervar o músculo oblíquo superior.

4.1.3 Segmento cavernoso

O nervo troclear encontra-se dentro da parede lateral do seio cavernoso inferior ao nervo oculomotor e superior a divisão oftálmica do trigêmeo. Em comum com os outros nervos motores oculares, lesões do nervo troclear frequentemente estão associadas a múltiplas paralisias de nervos cranianos como parte do espectro do seio cavernoso e síndromes apicais orbitárias. O nervo recebe o nome de troclear devido à polia fibrosa através da qual o tendão do músculo oblíquo superior passa. Ao longo de sua parte intracraniana, o nervo troclear está entre as lâminas durais, onde é difícil de visualizar em exames de imagens.

Figura 16 - Trajeto dos nervos trocleares

Fonte: Bhatti; Schmalfuss (2014).

Figura 17 - Trajeto dos nervos motores oculares

Fonte: Dutton (1994)

4.2 Vascularização do nervo troclear

As artérias que nutrem a maior parte proximal do segmento cisternal do nervo troclear inclui as artérias vermiana, tronco terminal medial, tronco terminal lateral, artéria paravermiana e colaterais diretas; todos provenientes da artéria superior cerebelar (ACS). A artéria cerebral posterior também fornece ao segmento cisternal através de ramos da artéria colicular. As artérias cerebelares superiores e cerebral posterior nutrem o segmento proximal restante do nervo troclear que é fornecido pelo ramo superior do tronco inferolateral e a artéria tentorial, marginais do tronco meningohipofiseal. O segmento intracraniano mais distal do nervo troclear recebe vascularização pela artéria para a fissura orbital superior e em dois terços dos casos, pela artéria tentorial marginal. Além disso, as artérias circunferenciais do segmento P1 da artéria cerebral posterior estão envolvidas na nutrição do nervo troclear (Ozanne, Pereira, Krings, Toulgoat, & Lasjaunias, 2008). Dentro do seio cavernoso, ramos intrasinusal da artéria carótida interna nutre o nervo troclear. A artéria etmoidal posterior e ramos da artéria oftálmica foram encontrados como nutridores do segmento intra-orbitário do nervo troclear (BARTHOLDY, 1897; LEBLANC, 2000).

4.3 Correlatos clínicos do nervo troclear

A causa mais comum de paralisias isoladas unilaterais ou bilaterais do nervo troclear em crianças e adultos em que a etiologia pode ser determinada são as anormalidades congênitas e traumáticas. Até mesmo traumatismos cranioencefálicos de menor gravidade podem induzir paralisia do nervo troclear em pacientes em uso de anticoagulantes ou em pacientes com transtorno estrutural pré-existente. Seu longo trajeto em torno do mesencéfalo, junto à borda do tentório, torna esse nervo particularmente vulnerável, e uma pancada frontal que pode causar contusão por contragolpe de um ou de ambos os nervos, empurrando o nervo para cima contra o tentório rígido. (BRAZIS; MASDEU; BILLER, 2007)

A paralisia do nervo troclear é clinicamente caracterizada por diplopia vertical (hipertropia incompatível com o aumento na inclinação em direção ao lado paralisado [teste de Bielschowsky]), excicotropia, e inclinação da cabeça. O nervo

trocLEAR é facilmente danificado por cirurgia, traumatismo craniano, hérnia cerebral e outros insultos. A avaliação por imagem do nervo troclear é mais difícil do que de outros nervos cranianos, já que o quarto nervo craniano é muito mais delgado do que os outros nervos cranianos e tem um curso complexo na cisterna ambiens.

A etiologia subjacente da doença congênita permanece obscura; há um debate sobre se é o resultado da disgenesia do quarto núcleo do nervo ou do desenvolvimento anormal de nervo ou tendão periférico. A causa mais comum da paralisia isolada do quarto nervo adquirida, após a idiopática, é o traumatismo craniano. Geralmente, o trauma deve ser severo com perda de consciência resultante. No entanto, em alguns casos, o trauma pode ser menos grave e não associado à perda de consciência. É preciso considerar a possibilidade de anormalidades estruturais subjacentes (por exemplo, neoplasia da base do crânio) se a paralisia do quarto nervo resultar após apenas um trauma menor. A Microvasculopatia secundária do diabetes, aterosclerose ou hipertensão também pode causar paralisia isolada do quarto nervo.

Existem relatos raros de oftalmopatia tireoidiana e miastenia gravis imitando uma paralisia isolada do quarto nervo. Esses pacientes eventualmente desenvolveram outros achados, desmascarando o diagnóstico subjacente. Neoplasia, aneurisma, esclerose múltipla ou lesão iatrogênica podem apresentar paralisia isolada do quarto nervo que pode evoluir ao longo do tempo para incluir outras paralisias do nervo craniano ou sintomas neurológicos.

A paralisia do nervo troclear pode se manifestar após a cirurgia de catarata. Os pacientes com paralisia subjacente, bem controlada e assintomática do quarto nervo podem descompensar gradualmente à medida que perdem a função binocular resultante da catarata. Após a restauração da boa visão, esses pacientes tomam conhecimento da diplopia. (BRAZIS; MASDEU; BILLER, 2007)

4.3.1 Lesões nucleares

O núcleo do NC IV encontra-se no mesencéfalo no nível do colículo inferior, caudal ao complexo nuclear do NC III. As lesões nucleares dão origem a fraqueza do músculo oblíquo superior contralateral. Lesões nucleares isoladas são raras, no entanto, os achados associados incluem oftalmoplegia internuclear ipsilateral (lesão do fascículo longitudinal medial [FLM]), síndrome de Horner ipsilateral (lesão de

fibras simpáticas na substância cinzenta periaquedutal) e defeito papilar aferente contralateral (lesão do colículo superior). Lesões mais extensas podem resultar em sinais de mesencéfalo dorsal (Síndrome de Parinaud).

4.3.2 Lesões fasciculares

Os fascículos correm posteriormente e decussam dentro do véu medular superior e saem do mesencéfalo dorsal imediatamente abaixo do colículo inferior. As lesões fasciculares que surgem após a decussação resultam em uma fraqueza do músculo oblíquo superior ipsilateral.

4.3.3 Lesões cisternais

O segmento cisternal percorre o mesencéfalo lateralmente dentro das cisternas quadrigeminal e ambiens (Fig.19). Devido ao seu longo curso e à sua relação com a borda do tentório, o segmento cisternal do NC IV é particularmente vulnerável a lesões. Estas podem estar associadas à hemiparesia contralateral resultante da compressão do pedúnculo cerebral ou ataxia contralateral resultante da compressão do pedúnculo cerebelar superior. (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

4.3.4 Lesões no seio cavernoso e no ápice orbital

O NC IV está dentro da parede lateral do seio cavernoso inferior ao NC III e superior à divisão oftálmica da NC V. Em comum com os outros nervos motores oculares, as lesões do NC IV estão frequentemente associadas às múltiplas paralisias dos nervos cranianos como parte do espectro do seio cavernoso e das síndromes do ápice orbital. (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

Figura 18: Núcleos dos nervos trocleares

Fonte: Freitas, L.S (2016)

Figura 19: Imagens de RM da porção cisternal dos nervos trocleares

Fonte: Choi (1992)

4.3.5 Conflitos neurovasculares

Conflitos neurovasculares são distúrbios que se acredita surgirem do impacto vascular e são caracterizados por disfunção nervosa hiperativa ao invés de paralisia nervosa. Esse grupo inclui distúrbios, como neuralgia do trigêmeo (NC V), espasmo hemifacial (NC VII) e Mioquimia Oblíqua Superior (MOS) (NC IV). Um mecanismo comum proposto para o grupo de conflitos neurovasculares é a compressão vascular em uma porção específica do segmento cisternal do nervo conhecido como zona de saída da raiz (REx Z). A porção cisternal dos nervos motores oculares pode ser dividida em um segmento central (glial) revestido de mielina derivada de oligodendrócitos e um segmento periférico revestido de mielina derivada de células de Schwann. O REx Z refere-se a essa porção central e é menos estável anatomicamente e eletrofisiologicamente porque carece de perineuro e epineuro. Propõe-se que a região de transição entre oligodendrócitos e mielina derivada de células de Schwann seja particularmente vulnerável à pressão pulsátil contínua, o que pode resultar em desmielinização focal e curto-circuito dos impulsos. O comprimento do RExZ difere para cada nervo, medindo até 4 mm para o NC III, 1 mm para o NC IV e 1 mm para o NC VI. (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

Os conflitos neurovasculares do NC IV ocorrem devido a artéria cerebelar superior ou seus ramos que estão em contato próximo com o nervo dentro da cisterna ambiens. A compressão do NC IV RExZ pode levar a um distúrbio recorrente raro da motilidade ocular, chamado MOS (Fig.20). A MOS é caracterizada por oscilopsia paroxística unilateral e microtremor resultante de contrações intermitentes do músculo oblíquo superior. (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

Figura 20 - Contato vascular entre o IV nervo e a artéria cerebelar superior direita

Paciente do sexo feminino, 54 anos, com MOS (movimentos oculares sacádicos) do lado direito. A ressonância magnética 3-D – CISS de alta resolução revela um contato neurovascular entre o RExZ do nervo troclear direito (ponta de seta) e um ramo da artéria cerebelar superior direita (seta).

Fonte: (ADAMS; LINN; YOUSRY, 2008)

5 NERVO ABDUCENTE (NC VI)

O Sexto nervo craniano (NC VI), também conhecido como nervo abducente, é um dos nervos responsáveis pelas funções motoras extra-oculares do olho, juntamente com o nervo oculomotor (NC III) e o nervo troclear (NC IV).

O nervo abducente é um nervo somático, ou seja, o nervo não tem função sensorial. Sua função principal é transportar axônios do núcleo eferente somático geral para inervar o músculo reto lateral que então abduz o olho no lado ipsilateral. Também está envolvido secundariamente na inervação do músculo reto medial contralateral por meio do fascículo longitudinal medial, de modo que ambos os olhos se movam lateralmente de maneira coordenada.

O Nervo NC VI pode ser dividido em seis segmentos distintos: o segmento nuclear, segmento fascicular parenquimatoso, segmento cisternal, segmento do cavo dural, segmento interdural, segmento foraminal, segmento orbital (Fig.21). O núcleo abducente reside na ponte dorsal, ventral ao assoalho do quarto ventrículo, lateral ao fascículo longitudinal medial. Cerca de 40% dos axônios se projetam através do fascículo longitudinal medial ipsilateral para atravessar o subnúcleo reto

medial contralateral para, eventualmente, inervar o músculo reto medial contralateral. O núcleo abducente é suprido pelos ramos pontinos da artéria basilar.

Em relação aos nervos cranianos, o nervo abducente é o que tem o curso intracraniano mais longo. Está localizado na ponte no assoalho do quarto ventrículo, no mesmo nível do colículo facial. Os axônios do nervo facial dão voltas ao redor do aspecto posterior do núcleo do abducente. O nervo origina-se da ponte dorsalmete e caudal, abaixo do quarto ventrículo; depois que as fibras emergem do núcleo, elas cursam superiormente e depois anteriormente antes que a maioria dos axônios saia do tronco encefálico na junção da ponte e da medula (Sulco bulbo-pontino) caudal e medial ao nervo facial e ao nervo vestibulococlear.

O nervo então passa através do espaço subaracnoideo e cruza a borda superior da ponta da parte petrosa do osso temporal em direção ao clivus dentro de uma bainha fibrosa chamada canal de Dorello e entra na dura-máter inferior ao processo clinóide posterior. Por estar ancorado no canal de Dorello, o nervo é propenso a se estirar quando a pressão intracraniana é aumentada. Em seguida, ele entra no seio cavernoso (juntamente com o nervo oculomotor, o nervo troclear e o primeiro ramo do nervo trigêmeo (V1), seguindo lateralmente à artéria carótida interna e medialmente na parede lateral do seio cavernoso, e depois entrando na órbita através da fissura orbital superior dentro do anel tendíneo para chegar ao seu destino no músculo reto lateral.

Figura 21: Segmentos do nervo abducente

Fonte: Modificado de Blitz (2014)

Algumas variantes fisiológicas da anatomia do nervo abducente foram documentadas. Em um estudo de 20 cabeças cadavéricas (40 nervos), três variantes foram encontradas. Variação (1) foi encontrada em 70% dos casos, onde o

nervo abducente era um único tronco. Vinte por cento dos casos tinham variação (2), ramificação do nervo exclusivamente dentro do seio cavernoso. Por fim, 10% dos casos tiveram variação (3), duplicação do nervo abducente. (NGUYEN; DULEBOHN, 2009)

5.1 Segmentos do nervo Abducente

5.1.1 Segmento nuclear

O núcleo do NC VI está localizado na região dorsal tegmento pontino. As fibras fasciculares parenquimatosas do nervo facial envolve o núcleo do NC VI e cria o colículo facial, que pode ser identificado como uma pequena convexidade saliente no assoalho do quarto ventrículo (Fig.22). É importante ressaltar que as fibras do nervo facial cursando posteriormente ao núcleo abducente elevam o colículo facial.

5.1.2 Segmento fascicular parenquimatoso

As fibras fasciculares parenquimatosas do NC VI estende-se anteroinferiormente e atravessam a ponte perto do lemnisco medial e do trato piramidal.

Figura 22 - Imagem axial no nível do nervo facial (NC VII) e nervo abducente (NC VI), demonstrando a relação de seus respectivos núcleos e fibras.

5.1.3 Segmento cisternal

A origem do NC VI é tipicamente na junção pontomedular . Em um estudo anatômico, em aproximadamente 20% dos casos adicionais , os filetes surgiram na ponte inferior apenas rostral à junção pontomedular. O NC VI estende-se, superolateralmente, a cisterna cerebelopontina lateral à membrana pontina anterior em direção ao aspecto dorsal do clivus. A zona de transição entre o sistema nervoso central mielinizado por oligodendrócitos e o sistema nervoso periférico mielinizado por células de Schwann é em média 0,3 mm a partir da origem do NC V.

5.1.4 Segmento do cavo dural

Para fins de geração de imagens, o cavo dural do NC VI é definido pela presença de líquido cefalorraquidiano visível (LCR) ao redor do nervo cercado pela camada interna da dura-máter (Fig.23). A evaginação do LCR, cuja abertura posterior é denominada poro , comunica-se com o espaço subaracnóideo, é curta e mede 1 mm ou mais em 57% (18) a 86% (19) dos casos. Quando 2 ou mais filetes de NC VI estão presentes, pode haver mais de um NC VI correspondente . Como o NC VI perfura a camada interna da dura-máter, ele muda o curso de uma direção lateral na cisterna cerebelopontina para uma direção mais medial e craniana ao longo do dorso do clivus, seu primeiro ponto de fixação .

Figura 23- Sequencia CISS evidenciando Cavus durais normais (setas brancas) do NC VI no plano axial (A) e (B). C. há dilatação proeminente do cavu dural a direita do NC VI (seta preta) em um paciente com hipertensão intracraniana idiopática.

5.1.5 Segmento interdural

O segmento interdural da NC VI, o segmento entre as camadas interna e externa da dura-máter, se estende desde o aspecto dorsal do clivus até a fissura orbital superior (FOS) e é o segmento interdural mais longo entre os nervos cranianos. Pode ser dividido em petroclival e subsegmentos cavernosos. O termo canal de Dorello tem sido utilizado de forma intercambiável na literatura para definir a transição entre o subsegmento petroclival e cavernosos ou para descrever todo o subsegmento petroclival, incluindo a cava dural. Note-se que em estudos anatômicos, a membrana aracnoide e uma luva dural acompanham o NC VI após o ligamento petrosfenoidal.

5.1.6 Segmento interdural petroclival

Uma vez que o NC VI perfura a camada interna da dura mater no cavo, ascende ao aspecto dorsal do clivus primeiro dentro do seio petroso inferior por comprimento variável antes de entrar no que foi denominado confluência venosa petroclival para entrar no canal de Dorello sob o ligamento petroesfenóide. Esse ligamento se estende do processo clinóide posterior até o aspecto superolateral do clivus ao tubérculo petroso. O canal de Dorello é limitado pelo ligamento petrosfenoidal superiormente, o aspecto superior do clivus inferiormente, o dorso da sela túrcica medialmente, e o ápice petroso lateralmente (Fig.17). O nervo é fixado à dura-máter ao redor, pois atravessa o canal de Dorello, a chamada segunda angulação do sexto nervo, e o nervo se estende lateralmente até atingir a parede lateral da porção cavernosa da artéria carótida interna. Geralmente, o NC VI percorre a face lateral do canal Dorello. Em casos variantes, quando estiver presente mais de um NC VI, as várias partes do NC VI podem passar separadamente no espaço interdural, com uma porção que se estende acima e a outra abaixo do ligamento petrosfenoidal.

5.1.7 Segmento interdural cavernoso

OS NC VI e NC II percorrem medialmente ao aspecto superior do cavo de Meckel e lateral a artéria carótida interna (ACI) na parte cavernosa proximal, onde é fixado pelo tecido conjuntivo e pode ser ocasionalmente obscurecido nas imagens com sequência CISS. OS NC VI e NC II recebem fibras nervosas simpáticas da ACI cavernosa, que então se juntam ao NC V.1(ramo oftálmico interdural do nervo trigêmeo) e entra na órbita. OS NC VI. II tem a entrada mais medial e passa nas principais vias venosas no compartimento do seio cavernoso, inferolateral a ACI cavernoso e medial a NC V.1.

Figura 24 - Imagem de interferência construtiva sagital em estado estacionário (CISS) sem contraste demonstra NC VI desde sua origem até a região da junção pontomedular (seta branca) que se estende anteriormente em direção ao aspecto dorsal do clívus (ponta de seta branca). B. No CISS sagital pós-contraste, o NC VI (seta preta) pode ser visto estendendo-se através de um segmento curto NC VI (ponta de seta branca)

Fonte: Marinos et. al. (2015)

Figura 25 - Sequências CISS evidenciando os NC II e VI

A. Sequências CISS evidenciando os NC VI e II. O NC VI (seta preta e branca) corte sagital pode ser visto estendendo-se através de um segmento curto (ponta de seta branca). (B), NC VI e II (setas brancas e pretas)

Fonte: Marinos et al (2015)

Figura 26- Desenho esquemático do nervo abducente quando passa através do canal Dorello. No lado esquerdo, o nervo entra na dura mater (início do canal) e passa anteriormente em direção ao seio cavernoso (extremidade do canal), entrando inferior ao ligamento de Gruber, visto no lado direito desta imagem.

Fonte: modificado de Tubbs (2012)

Figura 27 - Peça anatômica evidenciado os colículos faciais

Fonte: <http://anatpat.unicamp.br/>

Figura 28 - Visão posterior da região petro clival

Seta amarela, indicando o ligamento de Gruber. Seta azul, indicando o nervo trigêmio e a vermelha indicando o nervo abducente entrando no canal de Dorello para o seio cavernoso.

Fonte: Romero (2009)

Figura 29 - Nervos motores oculares na base do crânio

Fonte: modificado de Tubbs (2012)

Figura 30 - Relação do NC VI com a aracnoide e dura mater e sua passagem sub o ligamento petrosesfenoide

Fonte: www.cbosteopatia.com.br

5.1.8 Segmento foraminal

O Segmento Foraminal (SFO) está localizado entre as asas maiores e menores do o osso esfenoidal e fica inferolateralmente ao anel tendíneo comum (anel de Zinn). O SFO se estende de forma superolateral a inferomedial no plano coronal.

5.1.9 Segmento orbital (extraforaminal)

O NC VI atravessa o segmento foraminal e o anel de Zinn medialmente para a origem do músculo reto lateral, inferior ao nervo nasociliar e lateral à divisão inferior do NC III. O NC VI se estende lateralmente ao longo do aspecto medial da músculo reto lateral e se insere na junção entre seu terço posterior e os dois terços anteriores (Fig. 31).

5.2 Vascularização do Nervo Abducente

5.2.1 Segmentos intracranianos

A porção mais proximal do segmento cisternal do nervo abducente é suprido pelas artérias anterolaterais que surgem das perfurantes da artéria basilar média e inferior, ramos diretos da artéria basilar, artéria cerebelar antero inferior e (ocasionalmente) a artéria pontomedular . Após o segmento cisternal, o segmento intracraniana do nervo abducente é suprido pela região anterior e posterior dos ramos do tronco inferolateral e ramos da tronco hipofisário . Especificamente, a artéria clival dorsal ou artéria meníngea dorsal, um ramo do tronco meningo-hipofisário, nutre a região proximal segmento, enquanto os segmentos médio e distal são nutridos pelos ramos da artéria para fissura orbitária superior (HENDRIX, 2014).

5.2.2 Segmento extracraniano

O suprimento intracavernoso do nervo abducente é único, em contraste com outros nervos do seio cavernoso artérias nutridas pela artéria carótida interna seguem dentro do nervo abducente para nutrir o nervo antes de seguirem

externamente para também suprir os nervos oculomotores e trocleares (HENDRIX, 2014).

Figura 31- Imagem coronal de RM ponderada em T1 evidenciando os Músculos extra oculares.

Músculo reto lateral (seta vermelha), Inserção do NC VI(seta Azul)

Fonte: <http://radiopaedia.org/articles/orbit>

5.3 Correlatos clínicos do nervo abducente

O Comprometimento do nervo abducente resulta na incapacidade de abduzir o olho ipsilateralmente com diminuição parcial na capacidade de adução do olho contralateral. Isso se manifesta no paciente como diplopia ou visão dupla devido à ação sem oposição do músculo reto medial. A visão fica pior à distância e o paciente terá uma esotropia no olhar primário. Os pacientes também podem tentar virar a cabeça para manter a binocularidade e a fusão binocular para minimizar a diplopia. Como algumas fibras do nervo se cruzam, a falta de um defeito de adução contralateral facilita a diferenciação de uma lesão no núcleo do nervo abducente antes do fascículo longitudinal medial de uma lesão além do fascículo longitudinal medial. No exame físico, o paciente não poderá abduzir o olho afetado após a linha

média. Os pacientes também se queixam de piora da diplopia na tentativa de olhar lateralmente.

A origem dos danos do nervo abducente pode resultar de qualquer processo que comprima ou estire o nervo como: tumores, aneurismas, fraturas ou aumento da pressão intracraniana (PIC). Outras causas gerais incluem danos no suprimento sanguíneo do nervo, síndromes desmielinizantes ou processos infecciosos, como meningite ou várias neuropatias.

Em crianças, o dano ao nervo abducente é frequentemente visto como uma síndrome pós-viral. No entanto, nestes pacientes devemos fazer um extenso trabalho para descartar a neoplasia como causa da paralisia. Os adultos necessitam de uma investigação menos extensa, porque a causa mais comum de paralisia do nervo abducente nessa população é a neuropatia isquêmica. Em adultos, os fatores de risco comuns de um suprimento vascular comprometido incluem idade avançada, diabetes mellitus, hipertensão e hiperlipidemia. Destes, a causa mais comum de paralisia do nervo abducente é a neuropatia diabética.

Processos que causam pressão descendente do tronco cerebral também podem estirar o nervo abducente ao longo do clivus. Alguns desses processos incluem uma neoplasia expansiva cerebral, hidrocefalia, hipertensão intracraniana benigna idopática, hemorragia intracraniana ou edema. Uma condição associada à paralisia bilateral do nervo abducente é a hipertensão intracraniana idiopática.

Infecções virais ou bacterianas do sistema nervoso central também podem danificar o nervo abducente. Uma punção lombar para análise do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) poderá ser realizada para excluir meningite em pacientes que não tenham histórico de diabetes ou hipertensão e que têm uma tomografia computadorizada de crânio negativa para outra patologia.

O tratamento da paralisia do sexto nervo depende da causa subjacente. Se a causa for por uma infecção viral, a paralisia se resolve com o tempo, junto com outros sintomas da infecção viral. Se for devido a um suprimento vascular comprometido, o tratamento deve ser direcionado para minimizar os fatores de risco concomitantes que prejudicam a circulação microvascular. Se for devido a compressão, cirurgia, quimioterapia ou outros procedimentos para corrigir a causa do efeito de massa no nervo. Os corticosteroides também podem ser usados para

reduzir a inflamação do tecido nervoso dessas causas subjacentes. (NGUYEN; DULEBOHN, 2009)

Devido à neuroanatomia do núcleo do nervo abducente e sua proximidade com as fibras do colículo facial, os infartos que afetam o tegmento da ponte podem produzir uma paralisia facial ipsilateral e uma paralisia do músculo reto orbitário lateral. Da mesma forma, infartos da base da ponte podem afetar as fibras do nervo abducente quando ele sai da junção ponto medular perto do trato corticoespinhal.

Figura 32 - O nervo abducente e o modo de inervação dos músculos reto medial e lateral do olho

Fonte: modificado de Nguyen; Dulebohn (2009)

5.3.1 Síndromes relacionadas ao nervo Abducente (NC VI)

A disfunção do sexto nervo craniano (abducente) pode resultar de lesões que ocorrem em qualquer lugar ao longo de seu curso entre o sexto núcleo nervoso na ponte dorsal e no músculo reto lateral dentro da órbita. O sexto nervo tem o curso subaracnóideo mais longo de todos os nervos cranianos e inerva o reto lateral ipsilateral (LR) que abduz o olho. O longo e tortuoso curso do nervo é dividido em cinco seções. As lesões dentro de cada seção são frequentemente reconhecidas

pelo envolvimento de estruturas contíguas. Ao entender esse esquema anatômico, o clínico pode reconhecer os sinais e sintomas clínicos relevantes e as possíveis etiologias (AZARMINA, 2013)

5.3.1.1 Síndrome de Wernicke-Korsakoff

A Síndrome de Wernicke-Korsakoff associada à paralisia do nervo abducente é geralmente associada à deficiência de tiamina devido ao uso excessivo de álcool. A tríade clássica dos pacientes apresenta confusão, oftalmoplegia e ataxia. A oftalmoplegia resulta da atrofia do assoalho do quarto ventrículo, bem como de outras regiões do cérebro (os corpos mamilares, o tálamo, a substância cinzenta periaquedutal, as paredes do terceiro ventrículo, o cerebelo e o lobo frontal) estas alterações podem afetar as fibras do nervo abducente e resultar em um nistagmo horizontal. (NGUYEN; DULEBOHN, 2009).

5.3.1.2 Síndrome do Tronco Cerebral

A síndrome do tronco cerebral que corresponde a lesão na fossa posterior que podem ser de origem compressiva, isquêmica, inflamatória (a maioria esclerose múltipla comum em adultos jovens) ou degenerativa e pode envolver o quinto, sétimo e oitavo nervos cranianos, bem como o trato piramidal no aspecto anterior da ponte e cerebelo, posteriormente podem causar paralisias do nervo abducente.

5.3.1.3 Síndrome da Pressão Intracraniana Elevada

Alterações na Pressão Intracraniana (PIC) aumentada ou diminuída pode resultar em deslocamento descendente do tronco cerebral causando alongamento do sexto nervo que é fixado quando sai da ponte para dentro do canal de Dorello. Aproximadamente, 30% dos pacientes com hipertensão intracraniana benigna tem paresia do sexto nervo como único déficit neurológico, além do papiledema que determinam alteração no campo visual que resultam no aumento do ponto cego. Ventrículos normais ou de pequeno tamanho são presentes na ressonância magnética. Outras patologias no espaço subaracnóideo levando à paralisia do sexto

nervo incluem hemorragia, infecções meníngeas (viral, bacteriana, fúngica), inflamação (sarcoidose) ou infiltrações (linfoma, leucemia, carcinoma).

5.3.1.4 Síndrome do Ápice Petroso

A próxima seção do curso do sexto nervo está sob o ligamento petroclinoideo. O contato com a ponta da pirâmide petrosa faz a porção do sexto nervo dentro do canal de Dorello suscetível a processos patológicos. Este é especialmente importante nos casos secundários a inflamações localizadas devido a otite média complicada ou a abscessos extra durais. Em 1904 a síndrome foi introduzida por Giuseppe Gradenigo descrito como uma paralisia do sexto nervo e diminuição da audição ipsilateral, dor facial ipsilateral em distribuição do quinto nervo craniano e paralisia facial ipsilateral (envolvimento do nervo VII).

5.3.1.5 Síndrome de Tolosa-Hunt

A síndrome de Tolosa-Hunt é uma inflamação estéril idiopática que afeta principalmente a porção anterior do seio cavernoso. Esses pacientes apresentam-se com dor orbital, com envolvimento ipsilateral do segundo ao sexto nervos cranianos, bem como paralisia oculosimpáticas (síndrome de Horner). Remissão espontânea pode ocorrer em alguns casos depois de alguns dias ou semanas e a resposta a terapia com corticosteroides é boa. A Histopatologia da lesão revela reação granulomatosa crônica evidenciada pela presença de células epitelióide gigantes e de células plasmáticas com necrose, mas não caseação.

Figura 33 - Síndrome de Tolosa-Hunt

Imagem com intensidade de sinal de partes moles reforçando homogeneamente após a administração de contraste paramagnético por via endovenosa e vista no seio cavernoso anterior esquerdo, no ápice orbital e na fissura orbital superior.

Fonte: <http://radiopaedia.org/articles/tolosa-hunt-syndrome>

5.3.1.6 Síndrome de paralisia isolada do sexto nervo

O paciente que demonstra apenas fraqueza do músculo reto lateral e nenhum dado histórico para implicar uma etiologia específica, é classificado como tendo “paralisia do sexto nervo isolada”. Muitas vezes, existem fatores de risco vasculares como diabetes mellitus, hipertensão ou história de uma infecção viral recente. A paralisia nos abducentes por enxaqueca oftálmica é variável, central ou periférica, e pode ser impossível em um caso individual decidir qual tipo de paralisia está presente se os estudos de imagem forem inconclusivos. Dano imunológico ao nervo abducente pode ocorrer em qualquer parte do nervo cada caso, o principal objetivo de um caso de paralisia isolada de NC VI é garantir que sinais e sintomas das outras cinco síndromes foram avaliadas e descartadas. (AZARMINA, 2013)

Figura 34 - Lesão isquêmica aguda do colículo facial

(A) FLAIR axial e (B) imagem T1 pós-gadolinio de um paciente apresentando uma paralisia por CNVI isolada. As imagens demonstram uma lesão hiperintensa, localizada dentro da ponte dorsalmente, no nível do colículo facial, representando uma lesão isquêmica aguda do núcleo do NC VI (seta branca).

Fonte: AZARMINA, (2013)

5.3.2 Aneurisma da artéria carótida interna intracavernosa

O curso proeminente e tortuoso do interior da artéria carótida no seio cavernoso aumenta a suspeita de aneurisma como etiologia comum da síndrome do seio cavernoso. O sexto e terceiro nervos cranianos são mais vulneráveis. Aneurismas representam pequenas incidências de causas de paralisia do sexto nervo, chegando no máximo a 3% dos casos (Fig.35).

Figura 35 - Angiografia por TC demonstrando aneurisma intracavernoso de 20 mm à direita

Fonte: J R Soc Med Cardiovasc Dis (2013)

5.3.3 Fístula carotídeo-cavernosa (FCC)

Um defeito da artéria carótida interna dentro o seio cavernoso resultará em arterialização do seio, e das veias orbital e ocular que resultarão nos seguintes sinais e sintomas: dor, proptose, sopro, pulsação ocular, olhos vermelhos, quemose e lacrimejamento, diplopia e diminuição da visão. O nervo abducente é mais frequentemente envolvido seguido pelo terceiro, quarto e quinto nervos cranianos. Às vezes é difícil determinar se a diplopia do paciente é devido a uma distinta paralisia de um nervo craniano ou simplesmente o deslocamento do globo ocular secundário a congestão. Aproximadamente 75% dos casos de FCC foram atribuídos a traumatismo craniano, enquanto 25% podem ser espontâneos ou secundários à arteriosclerose ou a aneurismas pré-existentes. A baixa mortalidade associada à ruptura da artéria carótida interna dentro do seio cavernoso é atribuída à proteção dural e óssea e pela sua localização extradural, que previne a formação de hemorragia subaracnóidea.

No entanto, a fístula resulta nos sinais acima mencionados e sintomas, bem como diminuição do fluxo para a artéria carótida interna mais distal resultando em sintomas isquêmicos do hemisfério cerebral homolateral.

5.3.4 Etiologias diversas

Uma lista de possíveis etiologias da síndrome do seio cavernoso do sexto nervo é bastante extensa e inclui lesões metastáticas, neurofibroma, craniofaringioma, mieloma múltiplo, linfoma, herpes zoster, arterite temporal e sífilis. O médico deve estar preparado para prosseguir com uma investigação médica extensa quando a etiologia da síndrome do seio cavernoso não for determinada por investigações de rotina, incluindo estudos neurorradiológicos com contraste.

(AZARMINA, 2013)

É importante considerar para diagnósticos das patologias do VI nervo craniano, os seis mimetizadores que podem levar à paralisia deste nervo:

- 1) Doença ocular da tireoide
- 2) Miastenia grave
- 3) Síndrome de Duane
- 4) Espasmo do reflexo próximo
- 5) Atraso na fusão
- 6) Fratura blowout da órbita

Objetivos

6 OBJETIVOS

6.1 *Objetivos gerais*

- Analisar a morfologia microscópica de luz e eletrônica dos nervos motores oculares e relacionar com imagens de ressonância magnética de alta resolução.
- Mostrar as correlações clínicas das lesões dos nervos motores oculares.

6.2 *Objetivos específicos*

- Determinar um padrão morfológico e morfométrico e achados de ressonância magnética dos nervos motores oculares em seres humanos para futuros estudos.
- Identificar peculiaridades estruturais e anatômicas dos nervos e relacionar com patologias destes nervos.

Materiais e Métodos

7 MATERIAIS E MÉTODOS

7.1 *Obtenções dos espécimes*

Foram utilizados nervos cranianos de encéfalos humanos obtidos do acervo do serviço de patologia (SERPAT) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Os encéfalos foram obtidos em necrópsias realizadas entre os anos de 2015 a 2018 e estavam fixados em solução de formol a 10%, após o devido consentimento por escrito das famílias e aprovado pelo comitê de ética da FMRP USP.

Foram colhidos dez nervos oculomotores, dez nervos trocleares e dez nervos abducentes bilateralmente, em sua porção cisternal.

7.2 *Preparo histológico*

Após a dissecação e retirada, os nervos foram estirados em papel filtro e pós-fixados por imersão em frascos plásticos transparentes, preenchidos com uma solução de glutaraldeído 2,5%, em tampão cacodilato de sódio, 0,1 M e pH 7,2, por pelo menos 12 horas, a 4°C. Após este período, foram lavados com solução tampão cacodilato de sódio a 0,1 M, pH 7,2 e pós-fixados em solução composta de tetróxido de ósmio (OsO_4) aquoso a 4%, tampão cacodilato de sódio a 0,2 M, pH 7,2 e ferrocianeto de potássio ($\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) aquoso a 6% na proporção 1:2:1, por 2 horas em temperatura ambiente e agitação orbital contínua.

Em seguida, os segmentos foram lavados por uma hora, em temperatura ambiente, com tampão cacodilato de sódio a 0,1 M, pH 7,2 e desidratados em concentrações crescentes de etanol (etanol a 25%, 35%, 50%, 70%, 80%, 95%, por 5 minutos cada concentração, e duas vezes em etanol a 100%). Após a desidratação, os segmentos passaram pelo processo de infiltração em resina epóxi EMBED 812® (Electron Microscopy Sciences) e etanol a 100% na proporção 1:2, por 1 hora e na proporção 2:1, por duas horas. A resina foi preparada na proporção de 13 ml de EMBED 812®(Resina), 7 ml de NMA (plastificador), 13 ml de DDSA (endurecedor) e 0,6 ml de DMP-30 (catalisador) que foram utilizados para microscopia eletrônica.

Após um período aproximado de 18 horas de imersão em resina plena, em temperatura ambiente, os segmentos dos nervos foram orientados, sob lupa estereoscópica, em moldes de silicone devidamente identificados e preenchidos com resina para futura obtenção de secções transversais. Os moldes preenchidos com a resina e com os segmentos dos nervos foram aquecidos em estufa seca (60°C) por 72 horas, para a polimerização de resina. Após a polimerização, os blocos foram removidos dos moldes e foram aparados manualmente, com lâminas descartáveis, para a remoção do excesso de resina, antes da realização da microtomia.

Os segmentos dos nervos estudados tiveram secções transversais semifinas (0,5 µm de espessura) obtidas com navalhas de vidro através de um ultramicrotomo MT 6000 – XF (RMC Inc.), transferidas para lâminas de vidro com uma gota de água destilada, secadas em placa aquecedora a 60 °C e coradas com azul de toluidina a 1% em ácido bórico saturado. Tais secções foram utilizadas para estudos de microscopia de luz.

Os procedimentos histológicos utilizados nesse trabalho são aqueles utilizados de rotina no laboratório de microscopia e morfometria, do setor de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia e Anatomia da FMRP-USP, para o preparo de espécimes de nervos tanto para estudos de microscopia de luz como eletrônica.

7.3 Microscopia e morfometria

As secções transversais semifinas dos segmentos dos nervos retirados foram observadas em um fotomicroscópio (Axiophot II, Carl Zeiss, Gena, Alemanha) acoplado a uma câmera digital de alta resolução AxioCam MRc conectada a um microcomputador. Foi utilizada objetiva de 10x para aquisição da imagem do fascículo. Objetiva de 40x com imersão em óleo foi utilizada para aquisição de campos microscópicos para contagem manual de fibras mielínicas e posterior cálculo da densidade destas.

As medidas da área e diâmetro mínimo dos fascículos, foram obtidas com o auxílio de um programa analisador de imagens Image J, do National Institutes of Health (NIH). O diâmetro mínimo é o menor diâmetro obtido de uma estrutura de forma aparentemente circular. Após a obtenção da imagem dos fascículos, campos microscópicos do espaço endoneural de cada um dos nervos foram digitalizados. A

contagem do número de fibras mielínicas nas imagens desses campos endoneurais foi realizada de forma manual, no mesmo programa utilizado para a morfometria dos fascículos. A área do endoneuro onde foi realizada a contagem das fibras corresponde, em média, a 15% da área total dos referidos nervos. Em cada campo microscópico digitalizado, as fibras mielínicas foram contadas na sua totalidade e, ao término desse processo, o número total e a densidade (número/mm²) de fibras mielínicas foram obtidos. Foram também analisadas as amostras em microscópio eletrônico MEV JSM-5200 da JEOL com aumento de 50k para análise das ultraestruturas dos segmentos de nervos estudados.

Todos os procedimentos morfológicos e morfométricos descritos no presente estudo, foram realizados no Laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental, do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

7.4 Sequências de imagens de Ressonância Magnética (RM)

As imagens de RM foram realizadas, entre 2018 e 2019, usando um sistema de 3T (Intera Achieva; Philips Medical Systems, Best, Holanda) com bobina de cabeça SENSE 32 canais. Todos os voluntários, no total de 10 (alunos dos cursos de medicina, fisioterapia e pacientes sem patologias neurológicas) foram submetidos à imagem 3D balance turbo-field-echo (3D-bTFE) e em 4 casos usamos sequências T2W Drive no nível do tronco encefálico com cortes paralelos aos nervos cranianos avaliados.

7.4.1 Imagem de alta resolução

A aquisição foi realizada em topografia do tronco encefálico incluindo a margem inferior do colículo inferior, que é conhecido como o nível da zona de saída da raiz do nervo troclear e inferiormente até o sulco bulbo pontino. O plano de varredura foi ajustado para uma direção axial oblíqua perpendicular ao curso do nervo troclear.

Os parâmetros de sequência foram os seguintes: TR 9,9 ms; TE 5,0 ms; ângulo de flip 60°; FOV, 150 X 150 mm; matriz, 500 X 500; espessura da seção, 0,25 mm; tamanho do voxel 0,3 X 0,3 X 0,25 mm; 60 seções; Fator SENSE, 2; tempo de aquisição 7 minutos e 14 segundos. Em 4 casos usamos sequência T2W Drive com TR 912.6 e TE 202.4 e corte de 0,6mm com tempo de 16 minutos e 39 segundos, que foi um tempo muito grande e incomodo para alguns pacientes.

8 DISCUSSÃO E RESULTADOS

8.1 Resultados das Imagens de Ressonância Magnética

Um dos objetivos deste estudo foi analisar, através da sequência de imagem de RM de alta resolução 3DbFFE e T2W Drive, os nervos motores oculares em indivíduos saudáveis em um sistema de imagem 3T MR. Essa técnica fornece um contraste T2 sobre T1 e pode ser muito útil em regiões com tecidos com tempos de relaxamento T2 muito diferentes, como LCR (Líquido Cefalorraquidiano) e estruturas neurais. A sequência de imagem 3DbFFE pode analisar os pequenos nervos cranianos com alto contraste tecidual e alta resolução espacial.

A identificação dos nervos motores oculares na ressonância magnética está relacionada a uma resolução espacial da imagem, configuração anatômica (ou seja, tamanho e curso) do nervo e proximidade do nervo com a região adjacente a vasos que podem apresentar curso e calibres semelhantes. Recentemente, vários estudos de imagem por RM foram realizados para visibilizar os nervos motores oculares em indivíduos saudáveis (FISCHBACH; MÜLLER; BRUHN, 2009), no entanto, os nervos não foram identificados de forma consistente. Cheng et al, utilizaram um voxel de 0,35 X 0,35 X 1,0 mm (tamanho do eixo x, eixo y e eixo z) e relataram identificação definitiva do nervo troclear em 16% dos casos, provável identificação em 22% casos e nenhuma identificação em 62% dos casos. Fischbach e cols. usaram um voxel 0,37X 0,47X 2,0 mm com intensidade de campo de 3 Teslas e relataram 85% de detectabilidade, incluindo visualização desfocadas e distintas. Yousry e cols. usaram voxel de 0,35 X 0,69 X 0,69 mm e visualizou definitivamente o nervo troclear em 75% dos casos e provavelmente em 20% dos casos, o melhor nível de detecção já relatado.

Achamos que a resolução do eixo z (ou seja, espessura da seção) usada nos estudos anteriores era muito grande para identificar o nervo troclear de forma consistente. O diâmetro médio do nervo troclear era de apenas 0,54 mm (variação de 0,35 a 0,96 mm) em nosso estudo, semelhante ao diâmetro relatado em um estudo anterior com cadáveres (média 0,85 mm; intervalo, 0,5–1,1 mm). Além do mais, no caso do nervo troclear seu pequeno tamanho, a sua localização

horizontalmente na cisterna perimesencefálica, aproximadamente paralelo ao plano de imagem torna mais difícil sua visualização. (RAMKUMAR, M, et al, 2015)

Em relação ao nervo abducente utilizamos aquisição assimétrica com o método de imagem spin-eco rápido assimétrico em 3D, foi possível capturar claramente o nervo abducente desde o segmento cisternal até o segmento petroclival. O nervo abducente apresenta espessura entre 0,43 a 1,85 mm o que dificulta sua medida em exames de RM. Em pacientes com lesão compressiva ou ocupante de espaço nessa região, como meningiomas ou condromas petroclival, a relação anatômica entre o nervo abducente e a lesão pode ser avaliada usando esse método. Além disso, em pacientes com paralisia abducente, informações sobre o padrão normal de inervação do nervo abducente são úteis para descartar anormalidades orgânicas do nervo até o canal Dorello. (RAMKUMAR, M, et al, 2015)

Os nervos oculomotores são facilmente identificados em imagens axiais de RM de alta resolução 3DbTFE ou T2W Drive paralelas a fossa interpeduncular, com uma resolução da imagem (tamanho do voxel) de aproximadamente $0,5 \times 0,5$ mm no plano x-y e 0,7 mm de espessura de seção é suficiente para identificar os nervos, porque os diâmetros médios do NC III são relatados entre 1,8 a 1,9 mm . Em nosso estudo conseguimos uma medida em torno de 1,74 a 1,78 mm com uma média de 1,75 mm. Os nervos oculomotores surgem na cisterna interpeduncular a partir do mesencéfalo no lado medial do pedúnculo cerebral e percorre as artérias cerebelares posteriores e as cerebelares superiores (Fig.36). Os nervos oculomotores percorrem as paredes laterais da cisterna interpeduncular e forma os pilares aos qual a membrana Liliequist se liga. A membrana de Liliequist pode ser entendida como uma projeção formada pela aracnoide que se estende do dorso da sela túrcica aos corpos mamilares, ela surge da membrana aracnóide que cobre o dorso selar e separa as cisternas quiasmáticas e interpedunculares. O uncus do lobo temporal está situado lateralmente ao nervo oculomotor. O nervo oculomotor perfura o teto do seio cavernoso e desce no canto superolateral do seio cavernoso. Conseguimos boa visualização dos nervos em reconstruções multiplanares das imagens axiais (Figs. 37 e 38)

Figura 36 – Medida transversal dos nervos oculomotores. A) Imagens reconstruídas em planos sagital e oblíquos. B) Medida transversal do NC III direito e C) esquerdo

A

B

C

Fonte: Autor

Figura 37: A e B Nervos oculomotores no plano sagital (setas amarelas), a.Cerebral posterior e a.Cerebelar superior (setas azul clara) e nervo óptico (seta azul escuro)

B

Fonte: Autor

Existem muito poucos estudos morfométricos com área de seção transversal disponível relacionada ao NT (Nervo Troclear) e ao NA (Nervo Abducente) em seres humanos. Um recente estudo radiológico relatou que o diâmetro médio da NT e NA adultos que variaram de 0,75 a 1 mm e 0,43 a 1,85 mm, respectivamente, o que equivale a uma área de 0,44 a 0,78 mm² e 0,14 a 2,68 mm² para o NT e NA. (RAMKUMAR et al., 2015). Em nosso estudo encontramos uma medida em torno de 0,55 a 0,62mm para o nervo abducente em reconstruções transversais no nível dos segmentos cisternais e de 0,34 e 0,40mm para os nervos trocleares em imagens axiais no nível dos segmentos cisternais, já que a reconstrução não foi possível neste nervo devido a espessura e seu trajeto irregular. Em Estudos por ressonância magnética são geralmente realizados em pessoas vivas e o plano das imagens é paralelo a um dado plano de referência. Portanto, se o nervo tem uma sinuosidade natural, é provável que o diâmetro do nervo possa ser superestimado devido a seções oblíquas à o eixo longitudinal do nervo, A discrepância entre os dados radiológicos disponíveis e dados histológicos pode se dever ao encolhimento do tecido durante o preparo histológico

Figura 38 – Reconstrução sagital dos nervos abducentes. A) Nervo abducente direito B) Nervo Abducente esquerdo (seta amarelas), a. Basilar (seta azul claro) e a.Cerebelar ántero inferior (seta azul escuro).

A)

B)

Fonte: Autor

A organização do tecido conjuntivo do Nervo troclear e Nervo abducente são de grande importância clínica, pois fornece as principais estruturas de sustentação, proteção biomecânica e atua como um veículo para transportar vasos sanguíneos para o nervo. Os fascículos mal definidos, observados na porção cisternal desses nervos, em todas as faixas etárias, podem explicar por que parte desses nervos é mais propensa a forças compressivas. Essas fibras derivam seu suprimento sanguíneo de vasos sanguíneos que os predisõem a isquemia durante alongamento e compressão.

O início precoce da paralisia do sexto nervo craniano observada em casos de pressão intracraniana aumentada poderia ser explicado pelo fino e frágil epineuro no nervo abducente.

Figura 39 – Medidas transversais dos nervos abducentes. Direito A) e B) Esquerdo

A)

B)

Fonte: Autor

Figura – 40 Imagem de RM axial dos nervos trocleares (setas)

Fonte: Autor

Figura 41 – Medida axial dos nervos trocleares

Fonte: Autor

8.2 Resultados da Morfologia e Morfometria

8.2.1 Morfologia

- *Nervo oculomotor*

A seção transversal do nervo apresenta forma redonda ou oval, envolto por tecido conjuntivo fino que enviam septos incompletos carregando ramos de pequenos vasos sanguíneos na porção central (Figura 42.A). Os fascículos são mal definidos, pela ausência de definição completa do perineuro, e seu número varia de 10 a 18, independentemente da idade. Esse nervo está constituído por centenas de fibras mielínicas e amielínicas, de diversos diâmetros, imersos no endoneuro, acompanhando o longo eixo do nervo. Nota-se que as fibras mielínicas grandes predominam em número sobre as pequenas (Figura 42.B). As fibras mielínicas apresentam axônios envolvidos por uma bainha de mielina típica, que mantém sua espessura relativa, conforme aumenta o calibre da fibra.

Verifica-se ainda, no endoneuro, a presença de elementos celulares usuais de nervos, como núcleos de células de Schwann associados às fibras mielínicas e amielínicas, núcleos de fibroblastos, células endoteliais de capilares, pericitos e mastócitos (Figura 42. B e C). As fibras nervosas mielinizadas apareceram como espaços vazios rodeado por um anel profundamente corado representando bainha de mielina. As células e as fibras do tecido conjuntivo no epineuro exterior são arranjadas em 2-3 camadas. O interior do epineuro é escasso na maioria dos nervos. As células perineurais não são nitidamente visíveis. As observações em nível de microscopia de luz são confirmadas pela microscopia eletrônica de transmissão (Figura 42.E). Chama a atenção um número reduzido de fibras amielínicas quando comparamos com nervos espinais em geral.

Figura 42 - A: Secção transversal semifina histológica de um nervo oculomotor.

Notar que esse nervo é monofasciculado, envolto por um perineuro mal definido. No endoneuro, notar a presença de fibras mielínicas de diversos diâmetros, com o predomínio das grandes sobre as pequenas. Notar, também, a presença de vasos capilares endoneurais. B e C: Ampliação do espaço endoneural de uma secção transversal semifina do nervo oculomotor. Notar a presença de elementos celulares usuais, tais como fibras mielínicas de diversos diâmetros (M), com bainha de mielina típica, bem como núcleos de Células de Schwann associadas (*). V = vaso capilar endoneural. Setas = núcleos de fibroblastos. Coloração = Azul de toluidina a 1%. D e E: Ampliação do espaço endoneural de uma secção transversal ultra-fina do nervo oculomotor. Seta amarela = mitocondria no interior do axônio e bainha de mielina=seta vermelha. Notar o número reduzido de fibras amielínicas.

- Nervos troclear e abducente

Em decorrência de similaridades nas características morfológicas entre os dois nervos, estes serão descritos conjuntamente. As seções transversais dos nervos IV (Figura 43) e VI (Figura 44) revelaram várias formas, sendo a mais comum a oval para o nervo troclear e circular para nervo abducente, embora em muitas ocasiões eles fossem irregulares ou mesmo reniforme devido ao seu epineuro fino. O NT e o NA são cobertos por uma fina camada de tecido conjuntivo irregular, o epineuro, que envolve os fascículos nervosos e contém vasos sanguíneos que têm ramos menores penetrando no perineuro (Figuras 43.A e 44.A).

A presença de discretos septos de tecido conjuntivo também penetram a intimidade dos nervos, partindo do epineuro, mas não chegam a formar um perineuro bem definido e a separação de fascículos fica incerta. O espaço endoneural é preenchido por tecido conjuntivo frouxo, axônios mielínicos e amielínicos e contém numerosos capilares. Em alguns nervos, septos do tecido conjuntivo do epineuro separa pequenos fascículos (Figuras 43.B e 44.B). Assim como no nervo oculomotor, as fibras mielínicas grandes predominam em número sobre as pequenas. Núcleos de células de Schwann associados às fibras mielínicas e amielínicas, núcleos de fibroblastos, células endoteliais de capilares, pericitos e mastócitos também se encontram presentes.

Figura 43 - A: Secção transversal histológica semifina de um nervo troclear.

Notar que esse nervo é monofasciculado, envolto por um perineuro mal definido (asteriscos). As setas indicam os vasos epineurais. No endoneuro, notar a presença de fibras mielínicas de diversos diâmetros, com o predomínio das grandes sobre as pequenas. Notar, também, a presença de vasos capilares endoneurais. B: Ampliação do espaço endoneural de uma secção transversal semifina do nervo troclear. Notar a presença de elementos celulares usuais, tais como fibras mielínicas de diversos diâmetros (M), com bainha de mielina típica, bem como núcleos de Células de Schwann associadas (S). V = vaso capilar endoneural. Setas = núcleos de fibroblastos. Coloração = Azul de toluidina a 1%.

Figura 44- A: Secção transversal histológica semifina de um nervo abducente.

Notar que esse nervo é monofasciculado, envolto por um perineuro mal definido (asteriscos). No endoneuro, notar a presença de fibras mielínicas de diversos diâmetros, com o predomínio das grandes sobre as pequenas. Notar, também, a presença de vasos capilares endoneurais. B: Ampliação do espaço endoneural de uma secção transversal semifina do nervo abducente. Notar a presença de elementos celulares usuais, tais como fibras mielínicas de diversos diâmetros (M), com bainha de mielina típica, bem como núcleos de Células de Schwann associadas (S). V = vaso capilar endoneural. Setas = núcleos de fibroblastos. Coloração = Azul de toluidina a 1%.

8.2.2 Morfometria

- *Nervo oculomotor*

A área fascicular total dos nervos oculomotores do lado direito, variou de 1,10 a 2,55 mm², com média de $1,79 \pm 0,22$ mm². Nos nervos oculomotores do lado esquerdo, a área fascicular total variou de 1,04 mm² a 2,87 mm², com média de $1,92 \pm 0,25$ mm² (Tabela 1).

A densidade das fibras mielínicas dos nervos oculomotores do lado direito, variou de 4088 a 8776 fibras/ mm², com média de 6410 ± 686 fibras /mm². Nos nervos oculomotores do lado esquerdo, a densidade de fibras mielínicas variou de 4557 a 10469 fibras/mm², com média de 6938 ± 849 fibras/mm² (Tabela 1).

Tabela 1: Parâmetros morfométricos fasciculares dos nervos oculomotores dos lados direito e esquerdo. Valores expressos em média $\pm$ EPM (erro padrão da média).

	Lado Direito	Lado Esquerdo
Área (mm ²)	$1,79 \pm 0,22$	$1,92 \pm 0,25$
Densidade (fibras/mm ²)	6410 ± 686	6938 ± 849

Analizando os valores obtidos, não foram observadas diferenças significativas nos dados morfométricos fasciculares dos nervos oculomotores quando comparamos os mesmos diferentes lados (teste t de Student, não pareado) (Figura 45).

- *Nervo troclear*

A área fascicular total dos nervos trocleares do lado direito variou de 0,08 a 0,56 mm², com média de $0,29 \pm 0,06$ mm². Nos nervos trocleares do lado esquerdo, a área fascicular total variou de 0,07 mm² a 0,37 mm², com média de $0,25 \pm 0,04$ mm² (Tabela 2).

A densidade das fibras mielínicas dos nervos trocleares do lado direito, variou de 4630 a 8903 fibras/ mm², com média de 5618 ± 585 fibras /mm². Nos nervos

trocleares do lado esquerdo, a densidade de fibras mielínicas variou de 4713 a 7083 fibras/mm², com média de 5804 ± 346 fibras/mm² (Tabela 2).

Tabela 2: Parâmetros morfométricos fasciculares dos nervos trocleares dos lados direito e esquerdo. Valores expressos em média $\pm$ EPM (erro padrão da média).

	Lado Direito	Lado Esquerdo
Área (mm ²)	0,29 $\pm$ 0,06	0,25 $\pm$ 0,04
Densidade (fibras/mm ²)	5618 $\pm$ 585	5804 $\pm$ 346

Analisando os valores obtidos, não foram observadas diferenças significativas nos dados morfométricos fasciculares dos nervos trocleares quando comparamos os mesmos diferentes lados (teste t de Student, não pareado para área e teste não paramétrico de Mann-Whitney para densidade). (Figura 45)

- *Nervo abducente*

A área fascicular total dos nervos abducentes do lado direito variou de 0,34 a 0,84 mm², com média de $0,55 \pm 0,26$ mm². Nos nervos abducentes do lado esquerdo, a área fascicular total variou de 0,46 mm² a 0,70 mm², com média de $0,60 \pm 0,07$ mm² (Tabela 3).

A densidade das fibras mielínicas dos nervos abducentes do lado direito, variou de 4079 a 8324 fibras/ mm², com média de 4134 ± 2403 fibras/mm². Nos nervos abducentes do lado esquerdo, a densidade de fibras mielínicas variou de 3914 a 5540 fibras/mm², com média de 4483 ± 528 fibras/mm² (Tabela 3).

Tabela 3: Parâmetros morfométricos fasciculares dos nervos abducentes dos lados direito e esquerdo. Valores expressos em média $\pm$ EPM (erro padrão da média).

	Lado Direito	Lado Esquerdo
Área (mm ²)	0,55 $\pm$ 0,26	0,60 $\pm$ 0,07
Densidade (fibras/mm ²)	4134 $\pm$ 2403	4483 $\pm$ 528

Analisando os valores obtidos, não foram observadas diferenças significativas nos dados morfométricos fasciculares dos nervos abducentes, quando comparamos os mesmos diferentes lados (teste não paramétrico de Mann-Whitney para área e teste t de Student, não pareado para densidade). (Figura 45)

A comparação entre os diferentes nervos mostrou que, do lado direito, a área fascicular média do nervo oculomotor é, significativamente, maior que a área dos nervos troclear e abducente, sem diferenças entre os nervos IV e VI nesse lado. No lado esquerdo, o nervo oculomotor tem área fascicular maior somente quando comparado ao nervo troclear, sem diferenças entre os nervos troclear e abducente nesse lado. Na comparação dos valores de densidade média das fibras mielínicas a análise estatística não mostra diferenças significativas.

Figura 45: Paineis: Áreas fasciculares totais e densidade das fibras dos nervos oculomotor (III), troclear (IV) e abducente (VI) dos lados direito (barras pretas) e esquerdo (barras vermelhas).

A área do nervo III é significativamente maior (*) que a área dos nervos IV e VI no lado direito, sem diferenças entre os nervos IV e VI nesse lado (One-way ANOVA, seguida de pós teste de Holm-Sidak). No lado esquerdo, o nervo III tem área fascicular maior (#) somente quando comparado ao nervo IV, sem diferenças entre os nervos IV e VI nesse lado (One-way ANOVA on ranks, seguida de pós-teste de Dunn). Paineis inferiores: Densidade média de fibras mielínicas dos nervos oculomotor (III), troclear (IV) e abducente (VI) dos lados direito (barras pretas) e esquerdo (barras vermelhas). A comparação entre nervos não mostra diferenças significativas (One-way ANOVA, seguida de pós teste de Holm-Sidak).

Conclusão

9 CONCLUSÃO

O Reconhecimento da anatomia dos nervos motores oculares permite uma abordagem padronizada para avaliação de imagens e presta-se à categorização de entidades patológicas. O conhecimento dos diferentes padrões de apresentação clínica de pacientes com a disfunção dos nervos motores oculares pode ditar o protocolo de imagem usado e deve direcionar a atenção para o segmento com maior probabilidade de ser afetado. Muitos pacientes com paralisias relacionadas aos nervos motores oculares não receberam um diagnóstico guiado por anormalidades de imagem no passado.

As sequencias de ressonância magnética de alta resolução com reconstruções multiplanares direcionadas para o estudo nos nervos motores oculares utilizados nesse estudo, que são pouco utilizadas em serviços de imagem, melhora e em alguns casos elucida as suspeitas diagnósticas de patologias relacionadas a estes nervos.

Estudos futuros serão necessários para determinar quantos pacientes podem se beneficiar de uma abordagem segmentar da alta resolução. Foi observado uma fidedignidade e detalhes anatômicos muito bons nos exames de ressonância magnética de alta resolução destes nervos, o suficiente para o estudo da anatomia de seus segmentos e o diagnóstico da maioria das patologias.

Não foi encontrada uma correlação direta entre os achados de microscopia de luz e eletrônica com as imagens de ressonância magnética, pois não foi possível a obtenção das imagens de ressonância magnética de alta resolução dos nervos que foram colhidos no banco de cérebros da FMRPUSP utilizados nesse estudo.

Foi confeccionado um atlas de imagens de microscopia óptica, eletrônica e de ressonância magnética para que sirva de referências para futuros estudos nessa área.

***ATLAS DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
DE ALTA RESOLUÇÃO, CORTES HISTOLÓGICOS DE MICROSCOPIA
DE LUZ E ELETRÔNICA DOS NERVOS MOTORES OCULARES***

10 ATLAS DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE ALTA RESOLUÇÃO, CORTES HISTOLÓGICOS DE MICROSCOPIA DE LUZ E ELETRÔNICA DOS NERVOS MOTORES OCULARES

Figura 46- Imagem (contraste invertido) de RM Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC III (Oculomotores)

FONTE: Pesquisador (2018)

- A- ARTÉRIA CEREBRAL POSTERIOR
- B- NERVOS OCULOMOTORES NC III
- C- CISTERNA INTERPEDUNCULAR
- D- MESENCÉFALO
- E- AQUEDUTO DE SILVIUS

Figura 47- Imagem Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC III (Oculomotores)

Fonte: Pesquisador (2018)

- A- NERVOS OCULOMOTORES NC III
- B- ARTÉRIA BASILAR
- C- MESENCÉFALO
- D- CISTERNA QUADRIGEMINAL

Figura 48- Imagem de RM Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC III (Oculomotores) e suas relações

Fonte: Pesquisador (2018)

- A- ARTÉRIA CEREBRAL POSTERIOR
- B- NERVOS OCULOMOTORES (NC III)
- C- HIPOCAMPO
- D- CISTERNA QUADRIGEMINAL

Figura 49 - Imagem de RM (reconstrução sagital) 3DbTFE evidenciando reconstrução do trajeto do nervo oculomotor direito

Fonte: Pesquisador (2018)

- A- SEIO CAVERNOSO
- B- NERVO OCULOMOTOR D
- C- CISTERNA INTERPEDUNCULAR
- D- MESENCÉFLO
- E- CISTERNA PRÉ-PONTINA

Figura 50- Imagem de RM (Reconstrução sagital) 3DbTFE evidenciando reconstrução do Nervo Oculomotor Esquerdo

Fonte: Pesquisador 2018

- A- SEIO CAVERNOSO
- B- NERVO OCULOMOTOR ESQUERDO
- C- ORIGEM DO NERVO OCULOMOTOR
- D- CISTERNA INTERPEDUNCULAR
- E- ARTÉRIA BASILAR

Figura 51- Imagem (contraste invertido) de RM Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC IV
(

Fonte: Pesquisador (2018)

- A- NERVO TROCLEAR DIREITO
- B- CISTERNA INTERPEDUNCULAR
- C- NERVO TROCLEAR ESQUERDO
- D- PEDÚNCULO CEREBELAR SUPERIOR ESQUERDO
- E- IV VENTRÍCULO

Figura 52- Imagem Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC IV (trocleares)

Fonte :Pesquisador

- A- NERVO TROCLEAR DIREITO
- B- ARTÉRIA BASILAR
- C- CISTERNA AMBIENS
- D- NERVO TROCLEAR ESQUERDO
- E- VÉU MEDULAR SUPERIOR

Figura 53- Imagem Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC IV (trocleares)

Fonte: CHOI, B.S; et al

- A- NERVO TROCLEAR DIREITO]
- B- ARTERIA BASILAR
- C- NERVO TROCLEAR ESQUERDO
- D- VÉU MEDULAR SUPERIOR

Figura 54- Imagem Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC VI (Abducentes) NC VII (Facial) e NC VIII (vestibulococlear)

FONTE: Pesquisador (2018)

- A- NERVO VESTIBULOCOCLEAR
- B- NERVO FACIAL
- C- NERVO ABDUCENTE DIREITO
- D- ARTERIA BASILAR
- E- NERVO ABDUCENTE ESQUERDO

Figura 55- Imagem Axial 3DbTFE evidenciando os Nervos NC VI (Abducentes)

Fonte: Pesquisador (2018)

- A- CONDUTO AUDITIVO INTERNO DIREITO
- B- NERVO ABDUCENTE DIREITO
- C- ARTÉRIA BASILAR
- D- NERVO ABDUCENTE ESQUERDO
- E- CISTERNA PRÉ PONTINA

Figura 56- Imagem de RM 3DbTFE evidenciando os Nervos NC VI e canais de Dorello (Abducentes)

FONTE: Pesquisador (2018)

- A- NERVO ABDUCENTE DIREITO
- B- CANAL DE DORELLO DIREITO
- C- ARTÉRIA BASILAR
- D- CANAL DE DORELLO ESQUERDO
- E- NERVO ABDUCENTE ESQUERDO

Figura 57- Micrografia de luz do nervo oculomotor(NCIII) em corte transversal

FONTE: Pesquisador (2019)

- A- FIBRAS MIELINIZADAS,
- B- AXÔNIO
- C- CÉLULA DE SCHWANN
- D- FIBRA NÃO MIELINIZADA
- E- PERINEURO

Figura 58 - Micrografia de luz do nervo Troclear (NCIV) em corte transversal

FONTE: Pesquisador (2019)

- A- EPINEURO
- B- FIBRAS MIELINIZADAS
- C- PERINEURO

Figura 59- Micrografia de luz do nervo Abducente (NC VI) em corte transversal

FONTE: Pesquisador (2019)

A- FIBRAS MIELINIZADAS

B- AXÔNIO

C- MIELINA DESTRUÍDA PELO FORMOL

Figura 60- Micrografia eletrônica de nervo oculomotor (NC III) em corte transversal

FONTE: Pesquisador (2019)

A- BAINHA DE MIELINA

B- AXÔNIO

C- MITOCÔNDRIA

Figura 61- Micrografia eletrônica de nervo oculomotor (NC III) em corte transversal

Fonte: M. Melling et al

- 1- FIBRA MIELINIZADA,
- 2- AXÔNIO,
- 3- CÉLULA DE SCHWANN,
- 4- FIBRA NÃO MIELINIZADA
- 5- MIELINA DOBRADA FOCALMENTE

Figura 62- Micrografia eletrônica do Nervo abducente (NC VI)

Fonte: Pesquisador (2019)

A- FIBRA MIELINIZADA

B- MITOCÔNDRIA

C- PERINEURO

D- AXÔNIO

Figura 63- Micrografia eletrônica do Nervo troclear (NC IV) (Detalhe da Bainha de mielina)

Fonte: Pesquisador (2019)

- A- LÂMINAS DE MIELINA
- B- MITOCÔNDRIA
- C- AXÔNIO

Figura 64- Micrografia eletrônica do Nervo Abducente (NC VI) (Detalhe da Bainha de mielina)

Fonte: Pesquisador (2019)

- A- PERINEURO
- B- BAINHA DE MIELINA
- C- MITOCÔNDRIA
- D- AXÔNIO

Referências

11 REFERÊNCIAS

ADAMS, Matthew; Linn, Jennifer; Yousry, Indra. Pathology of the ocular motor nerves III, IV, and VI. **Neuroimaging clinics of North America**. 18. 261-82, 2008.

ANTONIO Bernardo. The Meningo-Orbital Band: Microsurgical Anatomy and Surgical Detachment of the Membranous Structures through a Frontotemporal Craniotomy with Removal of the Anterior Clinoid Process. **Journal of Neurological Surgery, Part B: Skull Base**, 2014.

AZARMINA, Mohsen; AZARMINA, Hossein. The six syndromes of the sixth cranial nerve. **Journal of ophthalmic & vision research**, 2013.

BALDWIN, A, THURTELL, M.J. **Third Nerve Palsy with Contralateral Hemiplegia Secondary to Midbrain Fungal Abscess**. EyeRounds.org. September 5, 2012

BHATTI, M.T., SCHMALFUSS, I. **Handbook of Neuroimaging for the Ophthalmologist**. London: JP. Medical Ltd, 2014.

BLITZ, A.M; Et al. Anatomic considerations, nomenclature, and advanced cross-sectional imaging techniques for visualization of the cranial nerve segments by MR imaging. **Neuroimaging Clin N Am**, 2014

BRAZIS, P.W., MASDEU, J.C.; BILLER, J. **Localization in clinical neurology**. Philadelphia, 6th ed: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

CAMPBELL. William W. **DeJong's The Neurologic Examination**. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

CHOI, B.S; et al. High-Resolution 3D MR Imaging of the Trochlear Nerve. **American Journal of Neuroradiology**, 2010

CHENG YS, Zhou ZR, Peng WJ, et al. Three-dimensional-fast imaging employing steady-state acquisition and T2-weighted fast spin-echo magnetic resonance sequences on visualization of cranial nerves III - XII. **Chin Med J (Engl)**, 2008

COX, William A. The Oculomotor Systems. Cranial Nerves III, IV and VI. **Forensicmd files**. wordpress.com /the-oculomotor-systems, 2011

DUTTON, Jonathan J. **Atlas of Clinical and Surgical Orbital Anatomy**. Philadelphia: Saunders, 1994.

ETTL A, Salomonowitz E. Visualization of the oculomotor cranial nerves by magnetic resonance imaging. **Strabismus**; 12:85–96, 2004

FERREIRA T, Verbist B, van Buchem M, van Osch T, Webb A. **Imaging the ocular motor nerves**. **Euro J Radiol**, 74: 314-322, 2010

FISCHBACH, F; MÜLLER, M; BRUHN, H. High-resolution depiction of the cranial nerves in the posterior fossa (N III-N XII) with 2D fast spin echo and 3D gradient echo sequences at 3.0 T. **Clin Imaging**, 2009

FREITAS, L.S ; Estudo anatômico do tronco encefálico por imagens de ressonância magnética de 3 Teslas e correlação com cortes histológicos. **Dissertação de Mestrado**. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2016

GANESALINGAM, J; REDWOOD, R; JENKINS, Ih. Thrombolysis of an acute stroke presentation with an incidental unruptured aneurysm. **JRSM cardiovascular disease**, 2013.

HAINES, Duane; MIHAILOFF, Gregory. A **Fundamental Neuroscience for basic and Clinical Application**. Elsevier, 2017.

HENDRIX, P, Et al. Arterial supply of the upper cranial nerves: a comprehensive review. **Clin Anat**. 2014. Nov;27(8):1159-66. doi: 10.1002/ca.22415. Epub, 2014

HENDRIX, Philipp et al. **Blood Supply of the Cranial Nerves in Nerves and Nerve Injuries**, 2015, p.427-438. Jan;77(1):119-21. doi: 10.1016/j.wneu.2011.03.046, Epub 2011

MARINOS, Kontzialis et al. High-resolution 3D magnetic resonance imaging of the sixth cranial nerve: Anatomic and pathologic considerations by segment. **Journal of neuro-ophthalmology**: the official journal of the north American neuro-ophthalmology society. 35 412-425, 2015

MELLING, M; ET. AL. Morphological study of the healthy human oculomotor nerve by atomic force microscopy. **Neuroimage**, 2003

MOORE, K.L. **Clinically Oriented Anatomy**, third ed. Williams &Wilkins, Baltimore/Hong Kong/London/Munich/Philadelphia/Sydney/Tokyo, 1992

NGUYEN, V; DULEBOHN, S.C. Neuroanatomy, Cranial Nerve 6, Abducens (CN VI, Abducent) [Updated 2017 May 22]. In: **Publishing**; 2018 Jan- Puellas, L. Forebrain Development: Prosomere Model. Elsevier, 2009

PAVEL, Zinin; **Transmission Electron Microscope**. (2008) Disponível em: www.soest.hawaii.edu, 2018

RAMKUMAR, M, et al. The human trochlear and abducens nerves at different ages - a morphometric study. **Aging Dis**.18;6(1):6-16. doi: 10.14336/AD.2014.0310. eCollection Feb.PubMed PMID: 25657848; PubMed Central PMCID: PMC4306475, 2015

RICHARDS, B.W; JONES, F.R; YOUNGE, B.R. Causes and prognosis in 4,278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear, and abducens cranial nerves. **Am J Ophthalmol**, 1992

ROMERO, Flávio Ramalho et al. **Microsurgical anatomy and injuries of the abducens nerve**. Arq. Neuro-Psiquiatr. [online], 2009, vol.67, n.1

SANDERS RD. Cranial Nerves III, IV, and VI: Oculomotor Function. **Psychiatry** (Edgmont), 2009

SMITH-BINDMAN, R; et al. Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for patients enrolled in large integrated. **Health care systems**, 2010.

SHARMA, Ray et al. Age changes in the human oculomotor nerve - a stereological study. **Ann Anat**. 2009 Jun;191(3):260-6. doi: 10.1016/j.aanat.2009.02.008. Epub, 2009 Apr 10.

STAGER, D.R. et al., A comparative microscopic analysis of the capsule of the nerve to the inferior oblique muscle. **Am J Ophthalmol**. Soc. 95, 1997

SUENAGA, J. et al. Oculomotor Nerve Schwannoma Presenting as an Entirely Cystic Homogeneous Mass on Magnetic Resonance Imaging: Case Report. **Austin Neurosurg Open Access**, 2014

TUBBS, R.S. Dorello canal revisited: an observation that potentially explains the frequency of abducens nerve injury after head injury. **World Neurosurg**, 2012

YOUSRY, I, et al. Visualization of cranial nerves I-XII: value of 3D CISS and T2-weighted FSE sequences. **Eur Radiol**, 2000

Yousry I, Moriggl B, Dieterich M, et al. MR anatomy of the proximal cisternal segment of the trochlear nerve: neurovascular relationships and landmarks. **Radiology**, 2002

ZHANG, Y.L.; TAN, C.K., WONG, W.C.,. The ciliary ganglion of the monkey a light and electron microscope study. **J. Anat**. 184, 251–260, 1994

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Morfologia e morfometria ultraestrutural dos nervos oculomotor, troclear e abducente de seres humanos em correlação com imagens de ressonância magnética

Pesquisador: LINCOLN DA SILVA FREITAS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 90862218.1.0000.5440

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.792.215

Apresentação do Projeto:

Os neurônios motores dos nervos oculomotor, troclear e abducente pertencem a classe eferente somática da musculatura voluntária, a inervação de todos os três é muito semelhante em função geral e na organização filogenética e de desenvolvimento. O nervo oculomotor contém fibra eferente visceral aditiva (parassimpático) classe que não está presente nos outros dois. Cada nervo contém claramente grandes populações distintas pequenas populações de fibras mielinizadas. Este estudo tem como objetivo a revisão anatômica e análise da morfologia e morfometria ultraestrutural normal dos nervos motores oculares de seres humanos e correlacioná-las com imagens de ressonância magnética. O estudo específico dos nervos motores oculares em seres humanos é escasso na literatura e servirá de padrão para estudos posteriores.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a morfologia e morfometria ultraestrutural dos nervos oculares motores de seres humanos em correlação com imagens de ressonância magnética de voluntários saudáveis.

Determinar um padrão morfológico e morfométrico normal para futuros estudos.

Determinar as possíveis susceptibilidades estruturais e anatômicas de lesões e patologias destes nervos

Avaliar a anatomia dos nervos oculares motores em vivo de seres humanos através de imagens de ressonância magnética

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.792.215

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

o exame poderá causar certo desconforto pelo barulho da máquina durante o exame. Os pacientes serão orientados quanto a essa possibilidade. O exame poderá ser interrompido a qualquer momento se solicitado pelo paciente.

Benefícios: Determinar as possíveis suscetibilidades estruturais e anatômicas e patológicas dos nervos oculares motores.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é uma pesquisa observacional dos dados colhidos da ultraestrutura dos nervos oculares motores e das imagens de ressonância magnética.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador atendeu adequadamente as pendências solicitadas no parecer anterior.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão 02 04/07/2018, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 02 de 04/07/2018, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1105167.pdf	06/07/2018 23:12:33		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeconsentimentoivrenovaversao.doc	06/07/2018 23:11:46	LINCOLN DA SILVA FREITAS	Aceito
Recurso Anexado	RESPOSTASaocep.docx	05/07/2018	LINCOLN DA SILVA	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.792.215

pelo Pesquisador	RESPOSTASaocep.docx	13:46:28	FREITAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodetalhadocorrigidoatualizado.doc	05/07/2018 13:22:53	LINCOLN DA SILVA FREITAS	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoatualizada.pdf	05/07/2018 13:21:44	LINCOLN DA SILVA FREITAS	Aceito
Orçamento	Aprovacaooorcamento.pdf	03/06/2018 13:21:18	LINCOLN DA SILVA FREITAS	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	14/04/2018 18:41:16	LINCOLN DA SILVA FREITAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 31 de Julho de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
 (Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br