



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

**José Mário Prati**

INFLUÊNCIA DO CEREBELO NO PROCESSAMENTO DE FUNÇÕES NÃO-  
MOTORAS - REVISÃO DA LITERATURA E ESTUDO EXPERIMENTAL

São Carlos

2025

**José Mário Prati**

INFLUÊNCIA DO CEREBELO NO PROCESSAMENTO DE FUNÇÕES NÃO-  
MOTORAS - REVISÃO DA LITERATURA E ESTUDO EXPERIMENTAL

Tese apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade  
Federal de São Carlos, para obtenção  
do título de Doutor em Fisioterapia

Área de Concentração: Neurociências  
Orientador: Prof. Dr. Thiago Luiz de Russo  
Coorientadora: Profa. Dra. Anna Carolyn Lepesteur Gianlorenço

São Carlos

2025

Trabalho desenvolvido com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo - 2022/05775-0) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Código 001).



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

---

**Folha de Aprovação**

---

Defesa de Tese de Doutorado do candidato José Mário Prati, realizada em 16/04/2025.

**Comissão Julgadora:**

Prof. Dr. Thiago Luiz de Russo (UFSCar)

Profa. Dra. Flavia Roberta Faganello Navega (UNESP)

Prof. Dr. Rodrigo Pegado de Abreu Freitas (UFRN)

Profa. Dra. Caroline Cunha do Espírito Santo (ISD)

Profa. Dra. Aline de Souza Pagnussat (UFCSPA)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

Dedico este trabalho à minha esposa Nicole,  
que teve compreensão e paciência nos momentos  
mais difíceis do meu processo de formação.

## AGRADECIMENTOS

Eu nunca me imaginei finalizando um Doutorado. Desde muito pequeno, sempre sonhei em jogar futebol profissionalmente, passando por testes em cidades como Campinas, Rio de Janeiro e Porto Alegre. E então, em novembro de 2018, recebi a notícia que fui aprovado no processo seletivo de Mestrado da Universidade Federal de São Carlos. Logo em seguida, em maio de 2021, iniciei o Doutorado. Isso mostra que por mais que façamos planos, tenhamos objetivos e metas, podemos conhecer algo novo, que nos encanta e pode nos mostrar habilidades e competências que não sabíamos que poderíamos ter. Dito isto, eu jamais conseguiria chegar nesse ponto da minha formação acadêmica se não fossem várias pessoas me apoiando e me ajudando.

Como sempre foi e sempre vai ser, agradeço a Deus pela minha vida e pela possibilidade de conseguir alcançar esse mérito. Sem Seu olhar e proteção eu não estaria aqui.

Agradeço à minha família, especialmente minha esposa Nicole. O que essa mulher aguentou de mudanças de humor durante esses 4 anos não foi brincadeira. A paciência e compreensão que ela teve durante este período foi fundamental para que eu chegasse até aqui. Agradeço também à minha mãe e minha irmã. Elas contribuíram significativamente para que tudo se iniciasse.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, em especial a todo corpo docente que me transmitiu conhecimentos e experiências fundamentais para que eu me tornasse um pesquisador e docente. Meus agradecimentos especiais vão para meus orientadores Prof Dr Thiago Luiz de Russo e Profa Dra Anna Carolyn Lepesteur Gianlorenço e para outras duas docentes, sendo elas a Profa Dra Melina Nevoeiro Haik e a Profa Dra Valéria Amorim Pires. Tenho profunda admiração por vocês e estarei sempre à disposição para projetos futuros e cooperações. Também agradeço imensamente à Dra Andréia Fujimoto, técnica de laboratório do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, por todo auxílio com o preparo de soluções e reconstituição de anticorpos.

Agradeço a todos meus colegas discentes do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia por dividir momentos de desafios, alegrias e cooperações. Felizmente pude aprender com cada colega discente que tive contato durante meus 6 anos no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

Agradeço imensamente aos membros da banca examinadora, Profa Dra Aline de Souza Pagnussat, Profa Dra Anabelle Silva Cornachione, Profa Dra Caroline Cunha do Espírito Santo, Prof Dr Cleber Ferraresi, Profa Dra Flávia Roberta Faganello Navega, Profa Dra Maria Gabriela Menezes de Oliveira e Prof Dr Rodrigo Pegado de Abreu Freitas por disponibilizar tempo e energia na avaliação da minha tese. Com a experiência que adquiri na pós-graduação, tomei ciência do quão é sobrecarregada a vida de um docente e que tempo é algo escasso visto a quantidade de compromissos. Obrigado por terem disponibilizado um tempo precioso nesse momento especial da minha formação acadêmica.

Agradeço aos animais que possibilitaram a realização desta pesquisa.

Por fim, mas não menos importante, agradeço imensamente à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento em minha formação e em minha pesquisa.

Todas as pessoas e instituições descritas nesses agradecimentos foram de suma importância para que eu chegasse até aqui.

## RESUMO

O cerebelo é uma estrutura amplamente reconhecida por seu papel nas funções motoras, como o controle do movimento, a aprendizagem motora e equilíbrio. No entanto, sua participação em processos não motores, como as emoções e as funções cognitivas, tem despertado crescente interesse. A rede funcional e a conectividade do cerebelo ainda são áreas de estudo em aberto, e tanto pesquisas clínicas quanto pré-clínicas têm se dedicado a identificar essas conexões, visando um melhor entendimento da neurofisiologia e da influência do cerebelo sobre outras regiões do cérebro em diversas funções. Esta tese foi organizada em três estudos: duas revisões narrativas e um estudo experimental. **ESTUDO 1 - OBJETIVO:** O objetivo deste estudo foi identificar e sintetizar as evidências na literatura sobre a ativação e a conectividade do cerebelo com outras estruturas encefálicas envolvidas no processamento de diversas funções. **MÉTODOS:** Foi realizada uma busca abrangente na literatura nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico utilizando diferentes termos de busca para identificar estudos clínicos e pré-clínicos relacionados ao envolvimento do cerebelo em diferentes funções incluindo funções sensoriais, motoras, autonômicas, cognitivas e emocionais. Os estudos encontrados foram sumarizados e apresentados em tópicos referentes às respectivas funções. **RESULTADOS:** Foi demonstrado que regiões do lobo anterior do cerebelo estão mais envolvidas com o controle motor, integração de sinais proprioceptivos e graviceptivos e na antecipação de recompensa. Por outro lado, regiões do lobo posterior, incluindo os hemisférios cerebelares, estão mais envolvidos no processamento de movimentos oculares, processamento cognitivo, emocional e auditivo. Também foi observado que regiões semelhantes do cerebelo se ativam em diferentes funções, levando ao entendimento de um envolvimento simultâneo de uma mesma região cerebelar para o processamento de diferentes funções. Além disso, algumas regiões cerebelares, como os lóbulos VI e VII, parecem atuar como áreas integradoras, pois são frequentemente descritas como participativas na maioria das funções investigadas. **CONCLUSÃO:** O cerebelo possui envolvimento no processamento de variadas funções. A topografia cerebelar demonstra ser mais abstrata do que é conhecida atualmente e novas investigações serão necessárias para elucidar as particularidades relacionadas à ativação cerebelar em diferentes funções. **ESTUDO 2 - OBJETIVO:** O objetivo deste estudo foi identificar na literatura as principais regiões de ativação cerebelar no processamento da nocicepção e da dor, bem como suas

conexões com outras regiões do sistema nervoso envolvidas nesse processamento.

**MÉTODOS:** Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico utilizando termos de busca específicos da temática do estudo para obter uma busca abrangente sobre fatores relacionados à temática do estudo. Foram selecionados estudos clínicos e pré-clínicos que abordavam a temática da revisão. Foi analisada a ativação cerebelar na presença de estímulos nociceptivos, a localização da ativação cerebelar e suas conexões com outras regiões encefálicas envolvidas no processamento da nocicepção e da dor. **RESULTADOS:** As principais regiões cerebelares envolvidas no processamento da nocicepção e da dor são os lóbulos IV, V, VI, VII, Crus I e Crus II. O cerebelo pode se comunicar com estruturas encefálicas envolvidas no processamento das diferentes dimensões da dor, bem como na modulação da dor, porém ainda não existem estudos investigando essa hipótese. Estudos demonstram que a modulação do cerebelo reduz a intensidade da dor, aumentando o seu limiar e os processos de inibição endógena da dor. **CONCLUSÃO:** O cerebelo pode estar envolvido no processamento multidimensional da dor e exercer influência na modulação da dor através de suas vastas comunicações com estruturas encefálicas envolvidas nestes processamentos.

**ESTUDO 3 - OBJETIVO:** O objetivo deste estudo foi analisar a ativação neuronal do cerebelo frente a diferentes contextos espaço-temporais envolvidos na avaliação da emoção e memória emocional, e suas conexões com outras estruturas encefálicas em animais. **MÉTODOS:** Foram utilizados 43 camundongos ingênuos Suíço Albino. Os animais foram divididos em grupos Esquiva Inibitória, Choque, Sem Choque e Grupo Controle. Para avaliação comportamental, os animais foram expostos à caixa de Esquiva Inibitória, inferindo emoção e memória emocional, por 1, 4 e 8 dias, em diferentes contextos de exposição. Após a última exposição de cada grupo ao aparato de avaliação foi realizada eutanásia seguida de perfusão transcardíaca com paraformoldeído 4% e remoção encefálica. Os encéfalos foram seccionados em 40 µm para realização de análise de imunofluorescência de c-Fos de estruturas pré-estabelecidas. Foram captadas imagens microscópicas das estruturas encefálicas para análise de células imunofluorescentes. Foi realizada análise de variância *one-way* ANOVA ou teste de Kruskal Wallis em dados obtidos da análise de imunofluorescência e teste post-hoc adequado. O coeficiente de Correlação de Spearman foi realizado objetivando analisar a correlação entre os coeficientes das estruturas encefálicas. **RESULTADOS:** Houve aumento da expressão de c-Fos em lóbulos IV-V do cerebelo ( $p = 0.01$ ). O teste de múltiplas comparações de Dunn demonstrou diferença significativa na expressão de c-

Fos entre os grupos Esquiva Inibitória-4 dias e Grupo Controle ( $p = 0.01$ ). Houve aumento na expressão de c-Fos em lóbulo VI do cerebelo ( $p = 0.01$ ). O teste de múltiplas comparações de Dunn demonstrou diferença significativa na expressão de c-Fos entre os grupos Esquiva Inibitória- 4 dias e Choque-4 dias ( $p = 0.01$ ). Não houve diferença significativa na expressão de c-Fos nas demais regiões de interesse. O teste de Coeficiente de Correlação de Spearman não demonstrou correlação entre os coeficientes das regiões de interesse do Grupo Esquiva Inibitória-4 dias. **CONCLUSÃO:** Os lobos IV-V e VI foram as regiões cerebelares com maior atividade em animais que realizaram a tarefa de Esquiva Inibitória por quatro dias, sugerindo envolvimento na emoção e na memória emocional. **CONCLUSÃO GERAL:** O cerebelo possui envolvimento no processamento de variadas funções desempenhadas pelo sistema nervoso. Uma vez esclarecida sua interação anatômica e funcional com outras estruturas encefálicas também envolvidas nestes processamentos, o cerebelo pode se tornar um alvo terapêutico para o tratamento de condições dolorosas e psiquiátricas.

Palavras-chave: cerebelo, funções, dor, emoção, memória emocional, c-Fos.

## ABSTRACT

The cerebellum is a structure widely recognized for its role in motor functions, such as movement control, motor learning, and balance. However, its participation in non-motor processes, such as emotions and cognitive functions, has been increasingly attracting interest. The functional network and connectivity of the cerebellum remain open areas of study, and both clinical and preclinical research have been dedicated to identifying these connections to gain a better understanding of cerebellar neurophysiology and its influence on other brain regions in various functions. **STUDY 1 - OBJECTIVE:** This study aimed to identify and synthesize the evidence in the literature regarding the activation and connectivity of the cerebellum with other brain structures involved in processing various functions. **METHODS:** A comprehensive literature search was conducted in the PubMed and Google Scholar databases using different search terms to identify clinical and preclinical studies related to cerebellar involvement in different functions, including sensory, motor, autonomic, cognitive, and emotional functions. The retrieved studies were summarized and presented in topics corresponding to the respective functions. **RESULTS:** It was demonstrated that regions of the anterior lobe of the cerebellum are more involved in motor control, proprioceptive and graviceptive signal integration, and reward anticipation. On the other hand, regions of the posterior lobe, including the cerebellar hemispheres, are more involved in processing eye movements, cognition, emotions, and auditory functions. It was also observed that similar cerebellar regions are activated in different functions, leading to the understanding that the same cerebellar region may simultaneously contribute to processing multiple functions. We hypothesize that microzones specialized in different functions may co-activate to support multimodal behaviors. **CONCLUSION:** The anterior cerebellar lobe plays a greater role in sensory-motor processing, whereas the posterior lobe is more involved in cognitive and emotional functions. Additionally, some cerebellar regions, such as lobules VI and VII, seem to act as integrative areas, as they are frequently described as participating in most of the investigated functions. **STUDY 2 - OBJECTIVE:** This study aimed to identify in the literature the main cerebellar activation regions in nociception and pain processing, as well as their connections with other nervous system regions involved in this process. **METHODS:** Searches were conducted in the PubMed and Google Scholar databases using specific

search terms related to the study's theme to obtain a comprehensive overview of factors associated with pain processing. Clinical and preclinical studies addressing the topic were selected. Cerebellar activation in response to nociceptive stimuli, the location of cerebellar activation, and its connections with other brain regions involved in nociception and pain processing were analyzed. **RESULTS:** The primary cerebellar regions involved in nociception and pain processing are lobules IV, V, VI, VII, Crus I, and Crus II. The cerebellum can communicate with brain structures involved in processing different dimensions of pain, as well as in pain modulation; however, studies investigating this hypothesis are still lacking. Research shows that cerebellar modulation reduces pain intensity by increasing the pain threshold and enhancing endogenous pain inhibition processes. **CONCLUSION:** The cerebellum may be involved in the multidimensional processing of pain and exert influence on pain modulation through its extensive connections with brain structures engaged in these processes. **STUDY 3 - OBJECTIVE:** This study aimed to analyze neuronal activation in the cerebellum in different spatiotemporal contexts involved in emotion and emotional memory processing, as well as its connections with other brain structures in animals. **METHODS:** A total of 43 naïve Swiss Albino mice were used. The animals were divided into four groups: Inhibitory Avoidance, Shock, No Shock, and Control Group. For behavioral assessment, the animals were exposed to the Inhibitory Avoidance apparatus, inferring emotion and emotional memory, for 1, 4, and 8 days in different exposure contexts. After the final exposure of each group to the assessment apparatus, euthanasia was performed, followed by transcardiac perfusion with 4% paraformaldehyde and brain extraction. The brains were sectioned at 40  $\mu\text{m}$  for c-Fos immunofluorescence analysis in predefined structures. Microscopic images of brain structures were captured for the analysis of immunofluorescent cells. One-way ANOVA or the Kruskal-Wallis test was applied to the immunofluorescence analysis data, followed by the appropriate post-hoc test. Spearman's correlation coefficient was used to analyze the correlation between the coefficients of brain structures. **RESULTS:** There was an increase in c-Fos expression in cerebellar lobules IV-V ( $p = 0.01$ ). Dunn's multiple comparisons test showed a significant difference in c-Fos expression between the Inhibitory Avoidance-4 days group and the Control Group ( $p = 0.01$ ). An increase in c-Fos expression was also observed in cerebellar lobule VI ( $p = 0.01$ ). Dunn's multiple comparisons test indicated a significant difference in c-Fos expression between the Inhibitory Avoidance-4 days and Shock-4 days groups ( $p = 0.01$ ). No significant

difference was found in c-Fos expression in other regions of interest. Spearman's correlation coefficient test did not show correlations between the coefficients of the regions of interest in the Inhibitory Avoidance-4 days Group. **CONCLUSION:** Lobules IV-V and VI were the cerebellar regions with the highest activity in animals that performed the Inhibitory Avoidance task for four days, suggesting involvement in emotion and emotional memory. **GENERAL CONCLUSION:** The cerebellum is involved in the processing of various functions performed by the nervous system. Once its anatomical and functional interaction with other brain structures also involved in this processing is clarified, the cerebellum could become a therapeutic target for the treatment of painful and psychiatric conditions.

Keywords: cerebellum, functions, pain, emotion, emotional memory, c-Fos.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

### **CONTEXTUALIZAÇÃO**

**Figura 1.** Divisão cerebelar em lóbulos

### **ESTUDO 1**

**Figura 1.** Córtex cerebelar e sua organização celular

**Figura 2.** Conectividade do cerebelo com o córtex motor primário na aprendizagem motora

**Figura 3.** Adaptações da atividade cerebelar no processo de aquisição de aprendizagem

**Figura 4.** Ativação cerebelar em diferentes processamentos

**Figura 5.** Regiões do cerebelo ativadas por estímulos de recebimento e antecipação de recompensa

**Figura 6.** Ativação cerebelar em diferentes emoções

**Figura 7.** Ativação do cerebelo no movimento visual e auditivo

### **ESTUDO 2**

**Figura 1.** Regiões de atividade cerebelar na presença de estímulo nocivo

**Figura 2.** Conectividade cerebelar no processamento da dor

### **ESTUDO 3**

**Figura 1.** Caixa de Esquiva Inibitória

**Figura 2.** Linha temporal dos testes comportamentais do treino de esquiva inibitória

**Figura 3.** Distribuição aleatória dos tecidos em diferentes amostras

**Figura 4.** Latência dos animais na tarefa de Esquiva Inibitória em diferentes contextos temporais de exposição

**Figura 5.** Expressão de c-Fos nos lóbulos IV-V do cerebelo

**Figura 6.** Expressão de c-Fos no lóbulo VI do cerebelo

**Figura 7.** Expressão de c-Fos no lóbulo VII do cerebelo

**Figura 8.** Expressão de c-Fos na amígdala basolateral

**Figura 9.** Expressão de c-Fos no giro denteado

**Figura 10.** Expressão de c-Fos em CA1

**Figura 11.** Expressão de c-Fos em CA3

**Figura 12.** Expressão de c-Fos no córtex cingulado anterior

**Figura 13.** Expressão de c-Fos no córtex pré-límbico

**Figura 14.** Expressão de c-Fos no córtex infra-límbico

**Figura 15.** Coeficiente de Correlação de Spearman

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais

FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

CAPES - Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CPG-(PPGFT) - Comissão de Pós-Graduação do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

AVC - Acidente vascular cerebral

TRPV1 - receptor vaniloide tipo 1

fMRI - functional resonance magnetic imaging

VAS - Visual Analogue Scale

MRI - resonance magnetic imaging

PAG - Substância cinzenta periaquedutal

ETCC - Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua

mA - miliampere

PBS - tampão fosfato salino

mRNA - RNA mensageiro

## SUMÁRIO

PREFÁCIO.....	20
CONTEXTUALIZAÇÃO.....	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
ESTUDO 1: O cerebelo e suas conexões com outras estruturas encefálicas envolvidas em funções motoras e não-motoras: uma revisão abrangente.....	29
1. INTRODUÇÃO.....	30
1.2. OBJETIVO.....	32
1.3. MÉTODOS.....	32
1.4. RESULTADOS.....	32
1.4.1. Relação entre o cerebelo e diferentes funções.....	32
1.4.1.1. Controle motor.....	32
1.4.1.2. Função vestibular.....	39
1.4.1.3. Movimentos oculares.....	41
1.4.1.4. Função cognitiva.....	42
1.4.1.5. Emoção.....	47
1.4.1.6. Função autonômica.....	50
1.4.1.7. Função auditiva.....	53
1.5. CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
ESTUDO 2: Uma nova visão do papel do cerebelo no processamento da dor.....	73
2. INTRODUÇÃO.....	74
2.1. OBJETIVO.....	75
2.2. MÉTODOS.....	75
2.3. RESULTADOS.....	76
2.3.1. Envolvimento do cerebelo em diferentes tipos e localizações de dor.....	76
2.3.1.1. Estudos pré-clínicos.....	76
2.3.1.2. Estudos clínicos.....	77
2.3.1.3. A potencial influência do cerebelo no processamento multidimensional da dor e na modulação da dor.....	86
2.3.1.4. O cerebelo como alvo terapêutico para tratamento da dor.....	90
2.4. CONCLUSÃO E DIREÇÕES FUTURAS.....	91
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	93

ESTUDOS 3: Análise da participação e influência do cerebelo no processamento da emoção e memória emocional em camundongos através da expressão de c-Fos.....	100
3. INTRODUÇÃO.....	101
3.1. O cerebelo e o processamento emocional.....	101
3.1.1. <i>Cerebelo e hipocampo</i> .....	101
3.1.2. <i>Cerebelo e amígdala</i> .....	102
3.1.3. <i>Cerebelo e córtex pré-frontal medial</i> .....	103
3.2. OBJETIVO GERAL.....	105
3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	105
3.4. HIPÓTESE.....	105
3.5. PROCEDIMENTOS ÉTICOS E LOCAL DA PESQUISA.....	106
3.6. ANIMAIS.....	106
3.7. MÉTODOS.....	106
3.7.1. Avaliação comportamental - Emoção e Memória Emocional.....	106
3.7.1.1. <i>Esquiva Inibitória</i> .....	106
3.7.1.2. <i>Imunofluorescência</i> .....	108
3.7.2. Análise das imagens e quantificação de imunofluorescência de c-Fos.....	110
3.7.3. Análise estatística.....	110
3.8. RESULTADOS.....	111
3.8.1. Latência dos animais no teste de Esquiva Inibitória.....	111
3.8.2. Imunofluorescência de c-Fos.....	112
3.8.2.1. <i>Cerebelo (Lóbulos IV-V)</i> .....	112
3.8.2.2. <i>Cerebelo (Lóbulo VI)</i> .....	114
3.8.2.3. <i>Cerebelo (Lóbulo VII)</i> .....	116
3.8.2.4. <i>Amígdala basolateral</i> .....	118
3.8.2.5. <i>Giro denteado</i> .....	120
3.8.2.6. <i>Hipocampo (CA1)</i> .....	122
3.8.2.7. <i>Hipocampo (CA3)</i> .....	124
3.8.2.8. <i>Córtex Cingulado Anterior</i> .....	126
3.8.2.9. <i>Córtex Pré-Límbico</i> .....	128
3.8.2.10. <i>Córtex Infra-límbico</i> .....	130
3.8.3. Análise de Coeficiente de Correlação de Spearman.....	132

3.8.3.1. <i>Esquiva Inibitória-4 dias</i> .....	132
3.9. DISCUSSÃO.....	133
3.10. CONCLUSÃO.....	137
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	137
CONCLUSÃO FINAL.....	143
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	144
ANEXO I.....	146
ANEXO II.....	147
ANEXO III.....	148
ANEXO IV.....	149

## **PREFÁCIO**

Essa tese foi realizada seguindo as normas do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos e desenvolvida no Laboratório de Neurociências e Reabilitação Neurológica com colaboração do Laboratório de Imunohistoquímica e Biologia Molecular do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos. Esta tese é composta por 3 artigos os quais a temática contempla a linha de pesquisa de Neurociência Comportamental, se tratando de uma das linhas de pesquisa do Laboratório de Neurociências e Reabilitação Neurológica do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos.

O discente pesquisador deste projeto, Ms. José Mário Prati, iniciou o Doutorado em Maio de 2021. Ao iniciar seu Doutorado, o discente estava sob orientação da Profa Dra Anna Carolyn Lepesteur Gianlorenço. A Profa Dra Anna Carolyn Lepesteur Gianlorenço possui como linha de pesquisa a Fisioterapia Neurofuncional nos ciclos da vida. Possui experiência em estudos comportamentais na área básica, objetivando compreender mecanismos de plasticidade do sistema nervoso central em funções motoras e não motoras, como coordenação, equilíbrio, processos de aprendizagem, memória, e sua relação com as emoções. Também possui experiência com estudos clínicos envolvendo reabilitação de indivíduos com doença neurológica, como Doença de Parkinson, e a atuação multidimensional no tratamento da patologia.

Entre o 1º semestre de 2021 e o 1º semestre de 2023, o discente realizou disciplinas referentes ao cumprimento de créditos junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, obtendo aprovação em todas as disciplinas realizadas com índice A. No 1º semestre de 2022, o discente submeteu o projeto de pesquisa na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de São Carlos, onde obteve posterior aprovação. Também no 1º semestre de 2022, o discente realizou a qualificação do seu projeto de pesquisa, obtendo aprovação do mesmo e iniciando os experimentos logo em seguida. Neste período, o discente realizou a submissão do projeto junto a sua orientadora na linha de pesquisa Programas Regulares / Auxílios à Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Regular / Fluxo Contínuo da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), obtendo aprovação no 2º semestre de 2022. O discente foi bolsista pela Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) entre Outubro de 2022 e Novembro de 2024.

Em 13 de Dezembro de 2024, ocorreu a 289ª Reunião Ordinária da Comissão de Pós-Graduação do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (CPG - PPGFT) da Universidade Federal de São Carlos onde foi aprovada a troca de orientação do estudante, antes orientado pela Profa Dra Anna Carolyn Lepesteur Gianlorenço, sendo a partir desta data orientado pelo Prof Dr Thiago Luiz de Russo. A Profa Dra Anna Carolyn Lepesteur Gianlorenço tomou posse como co-orientadora do estudante. O Prof Dr Thiago Luiz de Russo, é coordenador do Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Neurológica, tendo como linha de pesquisa a Fisioterapia Neurofuncional nos ciclos da vida e a avaliação e intervenção da Fisioterapia Neurofuncional no adulto e no idoso em aspectos translacionais e clínicos. O Prof Dr Thiago também possui experiência com biologia molecular e imuno-histoquímica em sua carreira.

Em síntese, durante todo o doutorado, o discente participou ativamente nas atividades científicas e organizacionais do laboratório de Neurociências e Reabilitação Neurológica, de projetos de Extensão intitulados “Atenção e cuidado aos indivíduos com Doença de Parkinson” e “Terapia por Contensão Induzida de membros inferiores em indivíduos com AVC”, e um projeto de Trabalho de Conclusão de Curso da Graduação em Fisioterapia, com supervisão e papel na coorientação de alunos. Seu papel no avanço das técnicas de análise molecular e quantificação protéica foi essencial para sua formação e trouxe subsídios para sua atuação independente como pesquisador em neurociências. Seu projeto desenvolvido no Mestrado e publicado no periódico *Neuroscience Letters*, foi o primeiro estudo envolvendo análise de ativação neuronal por imunofluorescência no Laboratório de Neurociências e Reabilitação Neurológica, ampliando os horizontes metodológicos de pesquisa no laboratório.

Os artigos publicados têm gerado impacto na área, com convites internacionais para participação na confecção de um capítulo intitulado “Functional Connectivity” do livro intitulado “Roles of the cerebellum in motor control: Foundations, Experimental Approaches and Clinical Applications”, editado por Dr. Mario Ubaldo Manto, Dr. Dagmar Timmann e Dr. Clément Léna. Além disso, o estudante se inseriu na representação institucional como representante discente do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde no Conselho de Pós-Graduação da Universidade Federal de São Carlos.

Será apresentada abaixo a trajetória e atividades realizadas pelo estudante durante o curso de Doutorado.

### **ATUAÇÃO PROFISSIONAL E FORMAÇÃO COMPLEMENTAR (2021-2025)**

- **2021-2022** - Fisioterapeuta no Centro de Reabilitação Pediátrica Primeiros Passos (São Carlos-SP).
- **2023-2024** - Especialização em Neurologia e Neurociências (Faculdade Elo)
- **2024-Atual** - Fisioterapeuta no Hospital Dia - GR Day Clinic (Poços de Caldas-MG).

### **ARTIGOS SUBMETIDOS EM PERIÓDICO PARA PUBLICAÇÃO**

- **PRATI, J.M.; GIANLORENCO, A.C.L.; RUSSO, T.L.** Analysis of the participation and influence of the cerebellum in emotion and emotional memory processing in mice through c-Fos expression. **Brain Structure and Function.**

### **ARTIGOS COMPLETOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS**

- 2025

**PRATI, J.M.; GIANLORENÇO, A.C.L.** A new vision of the role of the cerebellum in pain processing. *Journal of Neural Transmission.* doi: <https://doi.org/10.1007/s00702-024-02872-1>. Publicado em 11 de Janeiro de 2025. Fator de Impacto: 3.2. Qualis A2.

- 2024

**PRATI, J.M.; PONTES-SILVA A.; GIANLORENÇO ACL.** The cerebellum and its connections to other brain structures involved in motor and non-motor functions: a comprehensive review. *Behavioural Brain Research.* doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.114933>. Publicado em 8 de Maio de 2024. Fator de Impacto: 2.6. Qualis A2.

PARENTE J.; GIANLORENÇO A.C.; REBELLO-SANCHEZ I.; KIM M.; **PRATI J.M.**; KIM C.K.; CHOI H.; SONG J.J.; FREGNI F.; Neural, Anti-Inflammatory, and Clinical Effects of Transauricular Vagus Nerve Stimulation in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. doi: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyad058>. Publicado em Março de 2024. Fator de Impacto: 4.5. Qualis: A1.

COSTA, V.; **PRATI, J.M.**; SUASSUNA A.O.B.; BRITO T.S.S.; ROCHA T.F.; GIANLORENÇO, A.C.L. Physical Exercise for Treating the Anxiety and Depression Symptoms of Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. doi: <https://doi.org/10.1177/08919887241237223>. Publicado em 06 de Março de 2024. Fator de Impacto: 2.9. Qualis: A4.

BARBOSA, I.O.; PONTES-SILVA, A.; **PRATI, J.M.** Dysfunction of the glymphatic system and sleep disturbance in rheumatoid arthritis and musculoskeletal pain: A gap related to pain becoming chronic. *Autoimmunity Reviews*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103500>. Publicado em Fevereiro de 2024. Fator de Impacto: 9.2. Qualis A1.

- 2023

MELO, T.S.; BARBOSA, I.O.; MENEGALLI-SANTOS L.; CASTRO, G.F.; TRISHINA A.; SANTOS-DE-ARAÚJO, A.D.; **PRATI, J.M.**; PONTES-SILVA A.; ZHARIKOV, Y. Microglia role in the pain phenomenon. *Revista da Associação Médica Brasileira*. doi: 10.1590/1806-9282.20230891.

## COORIENTAÇÕES

- 2023

Iago de Oliveira Gomes. Estimulação Transcutânea do Nervo Vago no Transtorno do Estresse Pós-Traumático: Uma Revisão de Escopo. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Fisioterapia. Universidade Federal da Bahia. Orientador: Cleber Luiz. Coorientador: **José Mário Prati**.

#### **AULAS/PALESTRAS MINISTRADAS**

- 2024

Mini-simpósio ministrado intitulado “New Technologies and Applications in transcutaneous electrical nerve stimulation”. III Symposium on Innovation and Translational Neuroscience & XVI International Symposium on Neuromodulation. São Paulo-SP.

- 2023

Aula ministrada intitulada “Plasticidade do sistema nervoso: chances para reabilitação”. XX Curso de Especialização em Intervenção na Neuropediatria da Universidade Federal de São Carlos.

Mini-simpósio ministrado intitulado “New Technologies and Applications in transcutaneous electrical nerve stimulation”. II Symposium on Innovation and Translational Neuroscience & XV International Symposium on Neuromodulation. São Paulo-SP.

#### **DEMAIS ATIVIDADES REALIZADAS**

- 2023

Membro da Comissão Organizadora do XXIX Simpósio de Fisioterapia da UFSCar ocorrido entre 29 de Novembro de 3 de Dezembro de 2023.

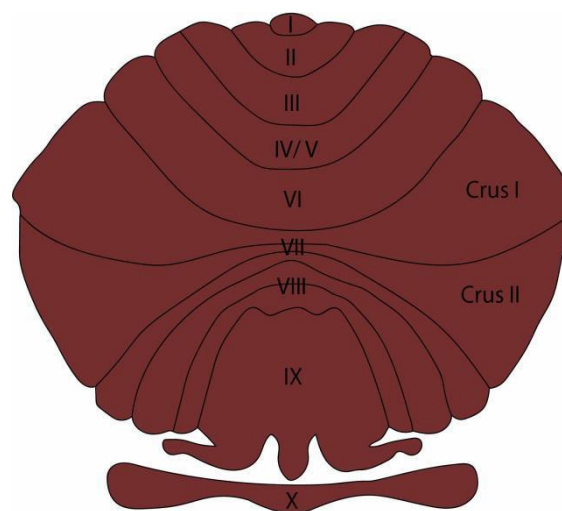
Representante discente do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde no Conselho de Pós-Graduação da Universidade Federal de São Carlos.

## CONTEXTUALIZAÇÃO

O cerebelo é uma estrutura do sistema nervoso central classicamente conhecida por sua participação em funções motoras incluindo controle motor, coordenação e aprendizagem motora (Paulin, 1993). Com os avanços nas pesquisas clínicas e pré-clínicas foi demonstrado que o cerebelo também participa de funções não-motoras e que sua rede funcional apresenta-se mais ampla que inicialmente proposto (Strick, Dum e Fiez, 2009). Devido a sua vasta comunicação com uma variedade de estruturas do sistema nervoso segmentar e supra-segmentar, sugere-se que o cerebelo tenha participação em funções sensoriais, motoras, cognitivas, emocionais e autonômicas (Sandroni *et al.* 1991; Stoodley, Valera e Schmahmann, 2012; Adamaszek *et al.* 2016).

Olof Larsell (1886-1964) foi um neuroanatomista sueco que dividiu o cerebelo em 10 lóbulos, também conhecidas como áreas de Larsell. De acordo com sua divisão, o lobo anterior corresponde às áreas de Larsell I-V; o lobo posterior corresponde às áreas de Larsell VI-IX; e o lobo flóculo-nodular corresponde à área de Larsell X (Damiani *et al.* 2016) (Figura 1). Essa divisão é a base anatômica mais utilizada para identificação das regiões do cerebelo. Tanto estudos pré-clínicos como estudos clínicos que utilizam de técnicas de neuroimagem utilizam dessa divisão como orientação espacial na apresentação de seus achados.

**Figura 1.** Divisão cerebelar em lóbulos



Notas: O cerebelo é dividido em 10 lóbulos. Até os dias de hoje, essa divisão é utilizada para localização espacial no cerebelo.

Embora estudos relacionem a participação do cerebelo em diferentes funções, ainda não está completamente elucidado as regiões cerebelares ativadas nestas diferentes funções, bem como sua comunicação com outras estruturas encefálicas participativas no processamento destas funções que contribuem para a regulação do comportamento. Um estudo recente demonstrou que os limites anatômicos do cerebelo não possuem relação direta com os limites funcionais, demonstrando haver uma sobreposição funcional em regiões cerebelares semelhantes (King *et al.* 2019). Também já foi demonstrada uma sobreposição funcional em tarefas envolvendo previsão de recompensa (Diedrichsen e Zotow, 2015). Além disso, analisando um conjunto de estudos neuroanatômicos e neurofisiológicos, é possível identificar que uma mesma região cerebelar participa de diferentes funções.

Em nosso estudo prévio, investigamos a expressão de c-Fos no lóbulo VI do cerebelo e em outras estruturas encefálicas de animais expostos ao Rotarod e a caixa de Esquiva Inibitória, objetivando inferir o desempenho e aprendizagem motora, a emoção e a memória emocional. Não foi identificada expressão de c-Fos significativa no lóbulo VI dos animais expostos em ambos os aparatos de avaliação. Contudo, foi encontrada diferença significativa na expressão de c-Fos em estruturas encefálicas envolvidas no processamento emocional (Prati *et al.* 2021). Diante disso, levantamos um questionamento relacionado à influência do cerebelo no processamento da emoção e memória emocional em diferentes contextos espaços-temporais. Este questionamento, bem como a participação do cerebelo no processamento de outras funções motivou o planejamento e execução das pesquisas que constituem os estudos apresentados nesta tese.

Considerando esses achados, no **Estudo 1**, foi realizada uma sumarização da literatura a respeito do envolvimento do cerebelo em funções sensoriais, motoras, cognitivas, emocionais e autonômicas, considerando as áreas cerebelares ativadas, bem como sua conectividade com outras estruturas encefálicas participativas das funções supracitadas. Adicionalmente, foram levantadas novas hipóteses sobre a influência do cerebelo no processamento destas funções através de suas vastas conexões. No **Estudo 2** foi realizada uma síntese da literatura a respeito do envolvimento do cerebelo no processamento da dor e da nocicepção, um tema ainda não estudado profundamente e que leva a variadas hipóteses sobre a influência que o cerebelo exerce nesse processamento. Por fim, no **Estudo 3**, foi realizado um estudo experimental

investigando a ativação neuronal cerebelar em lóbulos IV-V, VI e VII e em regiões encefálicas relacionadas ao processamento de emoção e memória emocional através da imunofluorescência de c-Fos e foi analisada a correlação entre os coeficientes das regiões de interesse. Estes estudos demonstram que o cerebelo está envolvido em inúmeros comportamentos e que sua fisiologia contribui para manutenção de comportamentos adaptativos, evidenciando o quanto essa estrutura se faz relevante no estudo das neurociências.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMASZEK, M. et al. Consensus Paper: Cerebellum and Emotion. **The Cerebellum**, v. 16, n. 2, p. 552–576, 1 abr. 2017.

DAMIANI D. et al.; Aspectos neurofuncionais do cerebelo: o fim de um dogma; **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia**; 35:39-44; doi: 10.1055/s-0035-1570498; 2016.

DIEDRICHSEN, J.; ZOTOW, E. Surface-Based Display of Volume-Averaged Cerebellar Imaging Data. **PLOS ONE**, v. 10, n. 7, p. e0133402, 31 jul. 2015.

KING, M. et al. Functional boundaries in the human cerebellum revealed by a multi-domain task battery. **Nature Neuroscience**, v. 22, n. 8, p. 1371–1378, ago. 2019.

PAULIN, M. G. The Role of the Cerebellum in Motor Control and Perception. **Brain Behavior and Evolution**, v. 41, n. 1, p. 39–50, 17 jan. 2008.

PRATI, J. M.; GUILHERME, E. M.; RUSSO, T. L.; GIANLORENÇO, A. C. L. Neuronal activation of cerebellum functional circuits in motor and non-motor functions in mice. **Neuroscience Letters**, vol. 765, 136271.

SANDRONI, P. et al. Autonomic involvement in extrapyramidal and cerebellar disorders. **Clinical Autonomic Research**, v. 1, n. 2, p. 147–155, 1 jun. 1991.

STOODLEY, C. J.; VALERA, E. M.; SCHMAHMANN, J. D. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. **NeuroImage**, v. 59, n. 2, p. 1560–1570, 16 jan. 2012.

STRICK, P. L.; DUM, R. P.; FIEZ, J. A. Cerebellum and Nonmotor Function. **Annual Review of Neuroscience**, v. 32, n. Volume 32, 2009, p. 413–434, 21 jul. 2009.

**ESTUDO 1: O cerebelo e suas conexões com outras estruturas encefálicas envolvidas em funções motoras e não-motoras: uma revisão abrangente**

José Mário Prati; André Pontes-Silva; Anna Carolyn Lepesteur Gianlorenço

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos.

Palavras-chave: Cerebelo, estruturas cerebrais, funções cerebrais, rede, comportamento

Publicado no periódico **Behavioural Brain Research**. Volume: 465, 8 de Maio de 2024, 114933. Fator de Impacto: 2.6. Qualis A2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.114933>.

## 1. INTRODUÇÃO

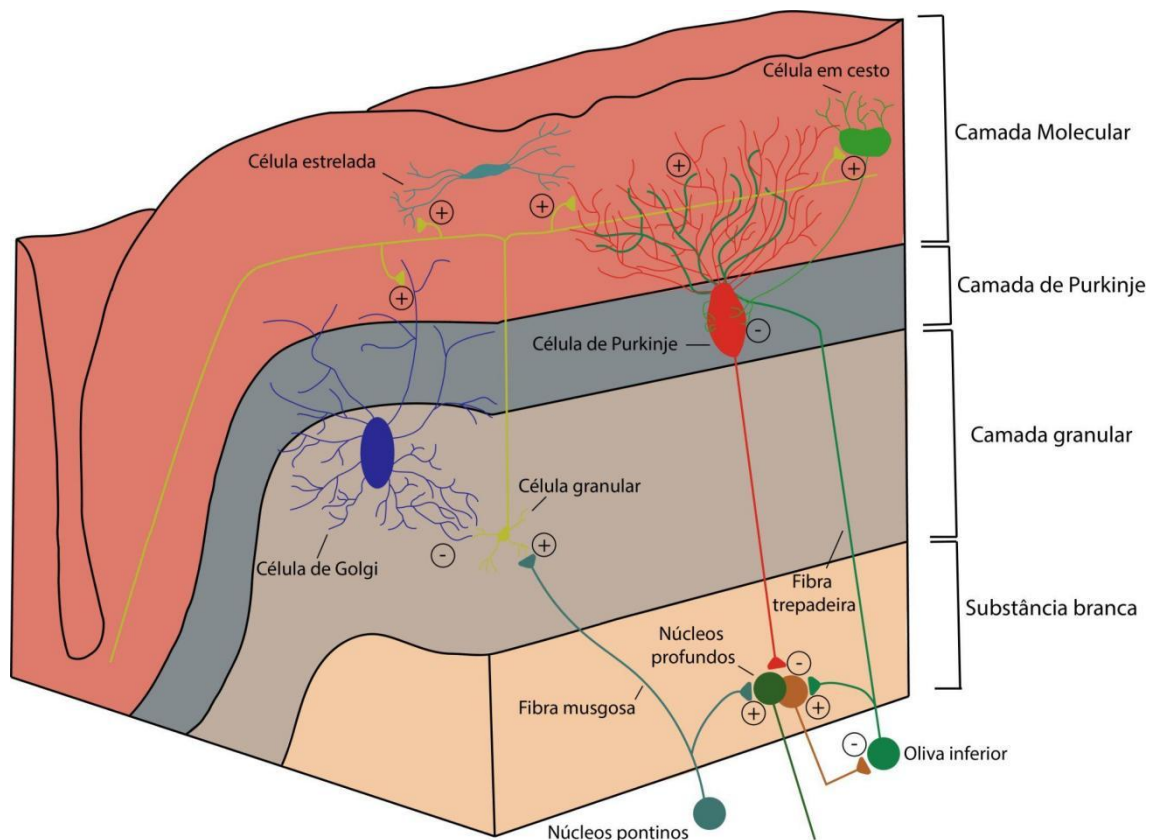
O cerebelo é uma estrutura do sistema nervoso central o qual possui circuitos de retroalimentação com diversas regiões, incluindo a medula espinal, o tronco encefálico e o córtex cerebral (D'Angelo, 2018). O cerebelo abriga 80% dos neurônios do encéfalo (Azevedo *et al.* 2009) e possui um abstrato sistema interno de comunicação entre neurônios, que opera por meio de informações aferentes oriundas de diversas regiões do sistema nervoso (Rahimi-Balaei *et al.* 2015). Por muito tempo, o cerebelo tem sido associado à postura, coordenação e aprendizagem motora. No entanto, pesquisas recentes têm se dedicado a compreender seu papel como modulador em outras funções também.

O cerebelo estabelece conexões recíprocas com diversas áreas do córtex cerebral, incluindo a área motora primária, a área pré-motora, regiões do córtex pré-frontal, o lobo temporal e o córtex parietal posterior. Essas conexões formam circuitos de retroalimentação entre o cerebelo e diferentes regiões cerebrais, mediadas por estruturas como o núcleo pontino, a oliva inferior, a junção mesodiencefálica, o núcleo rubro e os núcleos talâmicos. Esse sistema proporciona um substrato essencial para a comunicação entre o cérebro e o cerebelo, envolvendo tanto funções motoras quanto não motoras (Bostan *et al.* 2013; Kelly e Strick, 2003; Palesi *et al.* 2017; Novello, Bosman, De Zeeuw, 2022; Wang *et al.* 2023).

O cerebelo possui três camadas corticais as quais são divididas em camada molecular, sendo a mais periférica, seguida pela camada das células de Purkinje e camada granular situada mais internamente. Nesses circuitos, as projeções que chegam ao cerebelo ingressam por meio de dois tipos principais de fibras: as musgosas e as trepadeiras. As fibras musgosas estabelecem, principalmente, conexões com as células granulares no córtex cerebelar, formando sinapses excitatórias com essas células. Além disso, enviam colaterais excitatórias para os núcleos profundos do cerebelo, como o núcleo fastigial, o núcleo interpósito e o núcleo denteado. Essas fibras têm origem em diversas regiões do sistema nervoso, incluindo neurônios do sistema espinocerebelar, neurônios do córtex cerebral e estruturas subcorticais, chegando ao cerebelo por meio dos núcleos pontinos. Em contrapartida, as fibras trepadeiras se originam no núcleo olivar inferior e fazem conexões diretas com as células de Purkinje. Projeções colaterais excitatórias de fibras trepadeiras também alcançam os núcleos profundos do cerebelo

(Mason, Christakos, Catalano, 1990; Shinoda *et al.* 2000; Pijpers *et al.* 2006). Células presentes no córtex cerebelar realizam o processamento das aferências das fibras musgosas e fibras trepadeiras e estabelecem comunicação com os núcleos profundos. Essa circuitaria resulta em projeções eferentes emitidas para variadas regiões encefálicas, o que gera influência na atividade de várias estruturas do sistema nervoso (Kang *et al.* 2021)(Figura 1).

**Figura 1.** Córtex cerebelar e sua organização celular



Notas: O córtex cerebelar possui três divisões, sendo elas a camada granular, camada de células de Purkinje e camada molecular. Cada camada é povoada por grupos celulares específicos que exercem comunicação interneuronal e tem como produto final sinais eferentes que partem dos núcleos profundos do cerebelo para diversas regiões encefálicas. Criado com Adobe Illustrator.

São descritas nesta revisão as funções relacionadas à comunicação entre o cerebelo e várias regiões encefálicas. O envolvimento do cerebelo em funções anteriormente desconhecidas têm sido achados de pesquisas recentes, as quais demonstram sua participação em funções motoras e não-motoras.

## **1.2. OBJETIVO**

O objetivo desta revisão é sintetizar a literatura sobre a atividade cerebelar e sua comunicação com outras regiões do sistema nervoso que realizam o processamento de diferentes funções.

## **1.3. MÉTODOS**

Foram realizadas buscas na literatura nas bases de dados Pubmed e Google Acadêmico utilizando diferentes termos de busca e operadores Booleanos AND e OR para encontrar o maior número de estudos contemplando a temática da revisão. Os estudos encontrados foram sumarizados por tópicos relacionados ao envolvimento do cerebelo nas diferentes funções previamente estipuladas.

## **1.4. RESULTADOS**

### **1.4.1. Relação entre o cerebelo e diferentes funções**

#### *1.4.1.1. Controle motor*

Uma grande concentração de receptores na pele, tecido conectivo, músculos e tendões constituem o corpo. Com a realização de movimento, esses receptores são ativados e transmitem estímulos de alta intensidade para interneurônios da medula espinal (Cordo *et al.* 2011). Dos aglomerados de interneurônios na medula espinal se originam os tractos espinocerebelares, combinando informações sensoriais e motoras. As informações captadas pelos neurônios destes tractos são transmitidas para o cerebelo (Jörntel, 2017). Estímulos sensório-motores originados do tronco inferior e membros inferiores são transmitidos ao cerebelo pelos tractos espinocerebelar anterior e posterior. Enquanto o tracto espinocerebelar posterior transmite informações de receptores periféricos, o tracto espinocerebelar anterior transmite cópias eferentes originadas do córtex motor para neurônios motores espinais (Stecina, Fedirchuck, Hultborn, 2013). Os estímulos sensório-motores da parte superior do tronco e dos membros superiores são

transmitidos pelos tractos espinocerebelar rostral e cuneocerebelar (Cooke *et al.* 1971; Matsushita, Ikeda, 1987).

O cerebelo realiza a comparação do comando motor com o que está sendo executado através da retroalimentação das vias espinocerebelares. A partir dessa fonte de informações sensoriais e motoras, o cerebelo é capaz de formar representações das consequências sensoriais e realizar ajustes motores ágeis para aprimorar o movimento (Sokolov, Miall, Ivry, 2017), por meio de suas interações di ou polissinápticas com o córtex motor via tálamo, impactando assim o controle motor (Daskalakis *et al.* 2004; Ramnani, 2006). O tracto espinocerebelar anterior possui propriedades rítmicas, desempenhando um papel importante na locomoção por meio de sua conexão com o gerador padrão central (Chalif *et al.* 2022). Informações sensoriais oriundas da cabeça e da face são processadas por meio de conexões do cerebelo com núcleos do tronco encefálico, incluindo o núcleo hipoglossal, núcleo trigeminal e núcleo facial (Novello, Bosman, De Zeeuw, 2022).

O controle motor em macacos demonstra o envolvimento dos lóbulos hemisféricos IV, V, VI, VIIIB e VIII (Ramnani, 2012). Os lóbulos vermais VB e VIIIB também se projetam para áreas motoras dos hemisférios cerebrais (Coffman, Dum, Strick, 2011). O cerebelo recebe informações do córtex motor por meio dos núcleos pontinos e, por sua vez, transmite sinais de volta para o córtex motor primário, além de se conectar com o córtex pré-motor ventral e dorsal e a área motora suplementar através do núcleo ventrolateral do tálamo. Isso evidencia a participação ativa do cerebelo no planejamento e execução de movimentos (Coffman, Dum, Strick, 2011; D'Angelo, Casali, 2012).

Penhune e Doyon (2005) demonstraram a existência de uma ligação entre o cerebelo e o córtex motor durante o processo de aprendizado motor, com base na atividade da região dorsal do núcleo dentado (Figura 2). Os autores propuseram que uma forte ativação dos hemisférios cerebelares está vinculada a um desempenho reduzido, enquanto uma elevada ativação do córtex motor primário é correlacionada com um desempenho superior. Esses resultados indicam que o cerebelo, especialmente seus hemisférios, desempenha um papel importante no aprendizado recente, possivelmente através da ativação de sinapses que estavam ocultas, refletindo um tipo

de plasticidade rápida, o que leva a melhorias nos movimentos e no desempenho, funcionando como um mecanismo para a correção de erros.

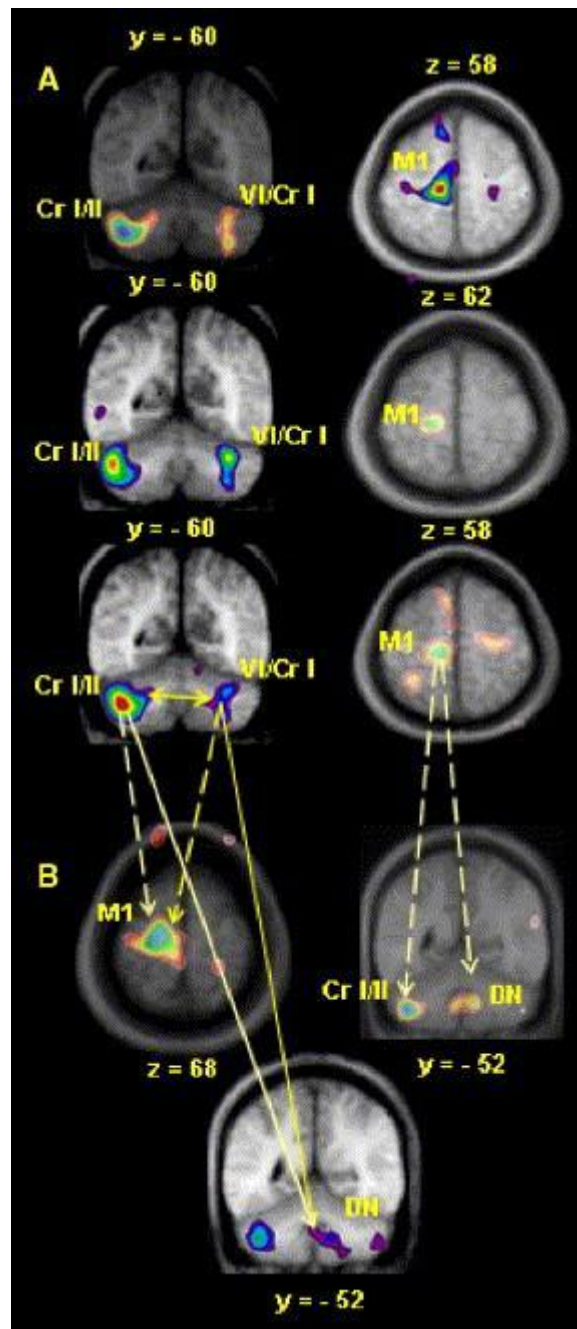
Apesar de o cerebelo ser reconhecido por sua influência na aprendizagem de habilidades motoras ao longo do tempo (Shadmehr, Holcomb, 1997), é relevante entender que, por meio de sua retroalimentação sensorial, o cerebelo está constantemente recebendo informações de receptores periféricos e neurônios da medula espinal durante a execução de atividades motoras. Essa retroalimentação sensorial permite que o cérebro esteja em constante reavaliação do planejamento e da execução dos movimentos, estando sob influência do cerebelo e ativando diversos grupos musculares de forma coordenada em diferentes momentos, o que é essencial para promover a aprendizagem motora e a adaptação motora (Bruehl *et al.* 2024). Assim, a aprendizagem motora está relacionada à plasticidade sináptica nas células do córtex cerebelar.

A princípio, sugeriu-se que a depressão de longa duração era o principal fenômeno responsável pela plasticidade sináptica. Esse processo se dá quando um conjunto de células granulares e uma fibra em trepadeira ativam repetidamente e de forma sincronizada a mesma célula de Purkinje. Como resultado, a sinapse entre as células granulares e as células de Purkinje sofre uma depressão persistente (Ito, 2000). Entretanto, um estudo mostrou que a interrupção da depressão de longa duração em roedores não resulta em danos na aquisição de habilidades motoras, como no reflexo vestibulo-ocular, no condicionamento do piscar de olhos e na aprendizagem locomotora em atividades realizadas com o aparelho de Erasmus (Schonewille *et al.* 2011), indicando que podem existir outros processos neuroplásticos além da depressão de longa duração. Posteriormente, tanto a depressão quanto a potenciação de longa duração foram identificadas em diferentes circuitos das camadas molecular e granular do córtex cerebelar (Gao, van Beugen, De Zeeuw, 2012). Dessa forma, propõe-se que os dois tipos de mecanismos sinápticos têm um papel significativo na plasticidade sináptica do cerebelo.

Ademais, são identificados eventos de potenciação pré e pós-sináptica de longa duração entre as fibras paralelas e as células de Purkinje, sugerindo que as alterações sinápticas em ambas as direções podem desempenhar importante papel na plasticidade sináptica, influenciando a aprendizagem motora (Coessmans, 2004). Pesquisas recentes

oferecem novas informações sobre mecanismos particulares, como a remoção de Mecp2, a ativação de receptores NMDA em interneurônios da camada molecular e a expressão de canais de potássio sensíveis ao cálcio em células de Purkinje, desempenhando papéis cruciais na aprendizagem motora (Kono *et al.* 2019; Grasselli *et al.* 2020; Achilly *et al.* 2021).

**Figura 2.** Conectividade do cerebelo com o córtex motor primário na aprendizagem motora

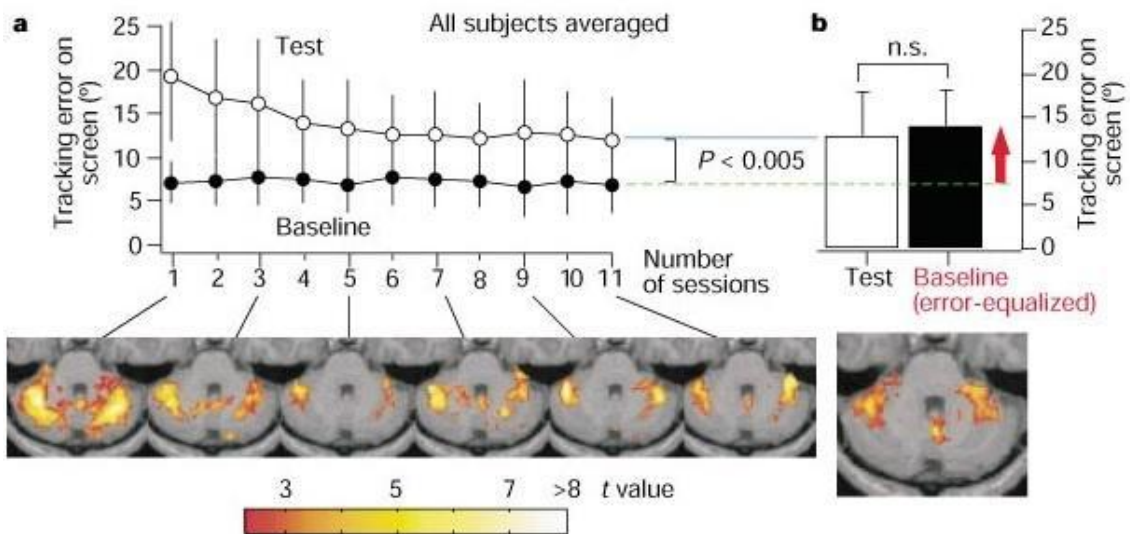


Notas: Penhune e Doyon (2005) demonstraram, por meio de tomografia por emissão de pósitrons, que durante o processo de aprendizagem motora relacionado ao bater de dedos, houve uma correlação significativa na atividade do córtex motor primário e nas regiões do lóbulo VI, Crus I, Crus II e no núcleo denteado do cerebelo.

A transformação sensório-motora, que ocorre na realização do movimento, permite a integração da informação sensorial proprioceptiva e exteroceptiva, possibilitando o planejamento, execução e correção de movimentos à um objetivo específico (Kawato, Wolpert, 2007). Contudo, a privação de retroalimentação sensorial não inviabiliza a realização de movimentos. Ocorre ativação cerebelar mesmo na ausência total ou parcial de retroalimentação sensorial. Regiões do cerebelo demonstram atividade em movimentos guiados externamente e internamente. Os lóbulos IV-X e o núcleo denteado demonstraram ativação na realização de movimentos bimanuais cíclicos com retroalimentação visual (Debaere *et al.* 2003). Os lóbulos VI, Crus I, núcleo denteado e hemisfério ipsilateral demonstram ativação decorrente da imagética motora (Naito *et al.* 2002), sendo essa ativação correspondente a inibição do córtex motor contralateral (Cengiz, Boran, 2016).

Com base nessas informações, modelos internos são criados pelo encéfalo, correspondendo a mecanismos neurais que simulam o comportamento sensório-motor, objetivando gerar previsão e controle dos sinais sensório-motores, sendo estes relevantes na aprendizagem (Kawato, Wolpert, 1998; Imamizu, Kawato, 2009). Estudos demonstram o envolvimento do cerebelo na formação de modelos internos (Imamizu *et al.* 2000; Laurens, Meng, Angelaki, 2013; Moberget *et al.* 2014). Com o avançar do aprendizado, ocorrem mudanças na atividade cerebelar. Atividade cerebelar aumentada indica estágios de aquisição de aprendizagem, enquanto atividade cerebelar reduzida indica aprendizagem adquirida, sendo este padrão de atividade correspondente com formação e manutenção de modelos internos referentes à atividade aprendida (Imamizu *et al.* 2000)(Figura 3). O cerebelo parece estar envolvido na codificação cinemática e erros de posição por meio de disparos de espículas simples de células de Purkinje (Pasalar *et al.* 2006; Streng, Popa, Ebner, 2018). Os modelos internos geram consequências sensoriais dos atos motores, sendo o erro de previsão sensorial produto da comparação entre a predição e a retroalimentação sensorial (Popa, Eber, 2018).

**Figura 3.** Adaptações da atividade cerebelar no processo de aquisição de aprendizagem



Notas: No estudo de Imamizu *et al.* (2000), os indivíduos realizaram uma tarefa de rastreamento manual enquanto a atividade cerebelar era registrada com fMRI. Foi demonstrado que, com a conclusão das sessões de treinamento, a atividade cerebelar foi reduzida. (A) Erro de rastreamento nas sessões de treinamento (parte superior) e imagens de fMRI demonstrando as áreas cerebelares ativadas durante as sessões de treinamento (abaixo). (B) Erro de rastreamento (parte superior) e atividade que permaneceu após a equalização do erro de rastreamento (parte inferior).

A relação existente entre cerebelo e núcleos da base influencia as vias corticoespinal e corticobulbar (Groenewegen, 2003). Eferências do cerebelo e núcleos da base influenciam áreas corticais semelhantes e convergem para núcleos talâmicos em comum, incluindo o núcleo ventromedial, porção lateral do núcleo dorsal medial, núcleo anterior ventral, núcleo lateral ventral e porções laterais do núcleo dorsal medial (Hintzen, Pelzer, Tittgemeyer, 2017; Bostan, Strick, 2018). Projeções do núcleo subtalâmico alcançam lóbulo HVIIB e Crus I<sub>p</sub> no córtex cerebelar, sendo estas conexões podendo estar envolvidas em funções motoras e não-motoras (Bostan, Dum, Strick, 2010).

Igualmente, o estriado recebe densas fibras dissinápticas oriundas do núcleo denteado (Bostan, Strick, 2018). Também foram identificadas projeções oriundas do putamen para os núcleos profundos em macacos (Hoshi *et al.* 2005). O envolvimento do cerebelo e núcleos base com funções motoras e cognitivas de alta ordem tem relação com suas comunicações recíprocas e com regiões corticais que participam dessas

funções (Middleton, Strick, 1994; Doya, 2000). Ainda que existam evidências referentes a conectividade córtex cerebelar-núcleos da base-cérebro, as funções envolvidas nessa rede sofrem da falta de um consenso, sendo necessárias mais pesquisas para elucidar esse tema (Caligiori et al. 2016).

A relação entre cerebelo e córtex parietal posterior também já foi demonstrada, havendo evidências mostrando conectividade anatômica entre ambas estruturas (Amino et al. 2001; Giannetti, Molinari, 2002). O córtex parietal posterior é considerado uma área multimodal que influencia no processamento sensório-motor como planejamento motor e integração sensório-motora (Whitlock, 2017). Já foi anteriormente demonstrado que diferentes regiões do córtex parietal posterior incluindo o sulco intraparietal anterior, lateral e medial, possuem conexões com o núcleo dentado (Jissendi, Baudry, Balériaux, 2008). Adicionalmente, diferentes regiões cerebelares como o lóbulo hemisférico VIIA, lóbulo paramediano VIIB e lóbulos V e VI do paravermis são conectadas o córtex intraparietal medial através de conexões trissinápticas, sendo o córtex intraparietal medial envolvido em funções não-motoras. Foi proposto que partes dorsais do núcleo dentado, envolvido em funções motoras, emite projeções para o sulco intraparietal anterior, sendo este conectado com o córtex pré-motor ventral envolvido em movimentos das mãos. Em contrapartida, partes ventrais do núcleo dentado, relacionadas com funções não-motoras como o controle oculomotor e regras guiadas por ações, emitem fibras para o córtex intraparietal medial, partes ventrais do sulco intraparietal lateral e área 7b (Ramnani, 2012). Interações entre o cerebelo e córtex parietal posterior estão relacionadas processamento oculomotor (Vaillancourt, Mayka, Corcos, 2006), coordenação de movimento (Ramnani *et al.* 2001) e predição sensório-motora (Blakemore, Sirigu, 2003).

Foi demonstrado por um estudo recente com camundongos transgênicos que eferências excitatórias oriundas do núcleo fastigial que alcançam o núcleo olivar inferior desencadeiam disparos em espículas complexas nas células de Purkinje no vermis, promovendo modulação do comando motor cerebelar responsável pelo controle dos movimentos rápidos, como os movimentos sacádicos. Movimentos sacádicos não fornecem retroalimentação sensorial sobre o estado dos olhos para sua execução por serem movimentos altamente rápidos. Diante disso, o cerebelo age gerando retroalimentação interna através de disparos em espículas complexas nas células de Purkinje no vermis, modulando movimentos rápidos. Diante do exposto, fibras

excitatórias e inibitórias oriundas do núcleo fastigial em direção ao núcleo olivar inferior poderiam regular coletivamente os atos motores objetivando o alcance de sofisticada precisão espaço-temporal nos movimentos (Wang *et al.* 2023).

Considerando estas informações, pesquisas demonstram o envolvimento do cerebelo no planejamento, execução e correção de movimentos com base na retroalimentação sensorial recebida. Como também demonstrado, a imagética motora também promove ativação cerebelar, inclusive aumentando representação cortical do flexores e extensores dos dedos no córtex motor, o que pode sugerir aquisição da aprendizagem (Pascual-Leone, 1995). Modelos internos que contribuem para a automatização de movimentos possuem relação com a aprendizagem motora que, por sua vez, beneficia a capacidade do cerebelo de prever as consequências sensoriais das ações motoras. A aprendizagem motora relacionada ao cerebelo gera melhoria no refinamento dos movimentos, os quais são necessários no cotidiano. Qualidade de movimento alterada por conta de lesão cerebelar ou nas vias espinocerebelares levam a um déficit de processamento relacionado ao planejamento, execução e correção de movimentos. Cenários de lesão cerebelar e em vias espinocerebelares impactam negativamente as respostas motoras em uma determinada atividade (Pascual-Leone, 1995).

#### *1.4.1.2. Função vestibular*

O processamento contínuo e silencioso de estímulos graviceptivos ao encéfalo é realizado pelo órgão vestibular. O órgão vestibular processa a orientação e movimentação da cabeça em três dimensões de forma consciente e inconsciente. Seus receptores chamados de órgãos otolíticos e canais semicirculares promovem ao encéfalo uma percepção linear e angular dos movimentos da cabeça (Day, Fitzpatrick, 2005). O cerebelo, juntamente com o sistema vestibular, contribui para a manutenção do equilíbrio, postura e regulação dos movimentos oculares (Ito, 2000). A estabilização visual durante os movimentos da cabeça é influenciada pela atividade cerebelar. Os reflexos vestibulo-ocular e optocinético, responsáveis pela manutenção da estabilização ocular em situações de movimentos da cabeça, ficam reduzidos quando há lesão ou inativação do flóculo. Além disso, o reflexo vestibulo-espinhal que regula o padrão

extensor do corpo é influenciado pelo vermis e pelo núcleo fastigial (Manzoni, 2007). O flóculo, nóculo, úvula (lobo flóculonodular – lóbulo X) e paraflóculo (lóbulo IX) correspondem ao vestibulo-cerebelo, o qual recebe fibras aferentes primárias dos receptores vestibulares e fibras aferentes secundárias dos núcleos vestibulares. Essas fibras fazem sinapse com as células granulares e células de Purkinje, entrando no cerebelo como fibras musgosas e fibras trepadeira (Maklad, Fritsch, 2003).

Outras regiões cerebelares como os lóbulos vermais I e II demonstram um papel importante no controle vestibular, como foi demonstrado em estudos com gatos (Hirai, 1983, Hirai, 1987). Um estudo recente sugeriu que o lobo anterior está envolvido com o processamento vestibular, uma vez que o vermis anterior integra sinais vestibulares com sinais proprioceptivos, objetivando controlar a postura e o equilíbrio, criando modelos internos de movimentos do corpo em relação à cabeça. Já o nóculo e a úvula integram sinais dos receptores vestibulares, criando modelos internos da posição da cabeça em relação à gravidade (Cullen, 2023).

No córtex cerebelar existe um tipo de célula altamente distribuída no lóbulo floclonodular, as células unipolares em escova. Os dois tipos de células unipolares em escova, as células ON e células OFF, recebem aferências vestibulares primárias de neurônios do gânglio vestibular originados nos canais semicirculares e aferências vestibulares secundárias dos núcleos vestibulares, respectivamente. As aferências vestibulares secundárias dos núcleos vestibulares também emitem projeções para as células ON. Essas células podem exercer modulação das aferências vestibulares das fibras musgosas, promovendo ampliação ou atenuação dos sinais (Balmer, Trussel, 2019).

Existem projeções de aferências diretas do lóbulo floclonodular para os núcleos vestibulares e vermis anterior e posterior através do núcleo fastigial (Ito, 1972). Foram encontradas conexões entre o lóbulo floclonodular e o núcleo intersticial do nervo vestibulo-coclear, núcleo pré-positus hipoglossal, núcleo vestibular medial bilateralmente e núcleo vestibular espinhal (Rubertone, Haines, 1981). Supostamente, existe um intervalo inter-espícula diferente no lóbulo X em relação a outros lóbulos cerebelares, sugerindo uma acomodação da frequência de disparos no vestibulo-cerebelo, sugerindo que o vestibulo-cerebelo coordena regularmente e constantemente o sistema vestibular (Kim *et al.* 2013).

O vestibulo-cerebelo parece estar envolvido em diferentes condições patológicas. Estudos recentes demonstram que danos centrais e periféricos no sistema vestibular são característicos de indivíduos com enxaqueca vestibular. Esse achado pode ser resultado da inibição das células de Purkinje no paraflóculo no início de um episódio de enxaqueca. Essa ação inibitória pode se tratar de um fator importante no desencadeamento da enxaqueca vestibular (Li *et al.* 2019). Adicionalmente, é observada conectividade funcional reduzida entre o flóculo esquerdo e regiões cerebrais envolvidas na autoconsciência e nas regiões da rede em modo padrão no transtorno do estresse pós-traumático e subtipo dissociativo (Rabelino *et al.* 2022).

#### *1.4.1.3. Movimentos oculares*

O cerebelo contribui significativamente na otimização do desempenho dos movimentos oculares, uma vez que melhora o direcionamento dos estímulos visuais para a fóvea (Kheradmand, Zee, 2011). Exercendo um mecanismo de modulação imediata e calibração a longo prazo, o cerebelo influencia nos reflexos de estabilização do olhar em tempo real (Beh *et al.* 2017).

O comportamento oculomotor relacionado ao cerebelo inclui o nódulo, a úvula, o flóculo ventral, o paraflóculo e os lóbulos V, VI e VII do vermis e paravermis, o Crus I, o Crus II (Kheradmand, Zee, 2011; Beh *et al.* 2017; Voogd, Barmack, 2006; Voogd *et al.* 2012). Na Figura 7 é possível visualizar áreas cerebelares ativadas durante o movimento visual. Regiões dos núcleos profundos como polo caudal do núcleo fastigial, o núcleo interpósito lateral e o núcleo denteado caudal também participam de funções oculomotoras (Voogd *et al.* 2012). A organização retinotópica do cerebelo foi demonstrada recentemente, sendo encontrada ativação ipsilateral no vermis oculomotor, VIIB e VIIIB (Van Es, van der Zwaag, Knapen, 2019).

Estruturas como núcleo pré-positus hipoglosso, núcleo reticular do tegmento pontino, núcleos vestibulares medial, superior e descendente e um grupo de células do trato paramediano emitem projeções para o flóculo e paraflóculo (Epema, Gerrits, Voogd, 1990; McCrea, Baker, 1985; Gonzalo-Ruiz, Leichnetz, Smith, 1988). Já projeções partindo do flóculo e do paraflóculo vão em direção aos núcleos vestibulares medial e superior ipsilaterais. Já em relação ao vermis oculomotor, este recebe

aferências de estruturas como núcleos vestibulares, núcleos pontinos dorsolateral e dorsomedial, formação reticular paramediana, núcleo pré-positus hipoglosso e núcleo reticular do tegmento pontino (Beh *et al.* 2017). Já as eferências do vermis anterior partem do núcleo fastigial caudal e saem do cerebelo pelo pedúnculo cerebelar superior alcançando os núcleos vestibulares e outras estruturas relacionadas à geração de movimentos sacádicos como núcleo intersticial rostral do fascículo longitudinal medial, neurônios excitatórios e inibitórios na formação reticular paramediana pontina, núcleo intersticial de Cajal e núcleo pré-positus hipoglosso. Os movimentos de perseguição suaves estão sob controle de projeções eferentes do núcleo fastigial caudal em direção a região rostral do colículo superior (Voogd *et al.* 2012). Quando se trata da conexão entre cerebelo e córtex cerebral relacionado aos movimentos oculares, observa-se que o cerebelo possui conexão com o campo ocular frontal (Ramnani, 2012).

Um estudo recente identificou conexão das porções ventrais do núcleo denteado e do núcleo interpósito posterior com núcleos talâmicos semelhantes aos que possuem conectividade com o campo ocular suplementar (Lu *et al.* 2020). Isso permite sugerir que o cerebelo pode estar envolvido com o controle cognitivo dos movimentos oculares.

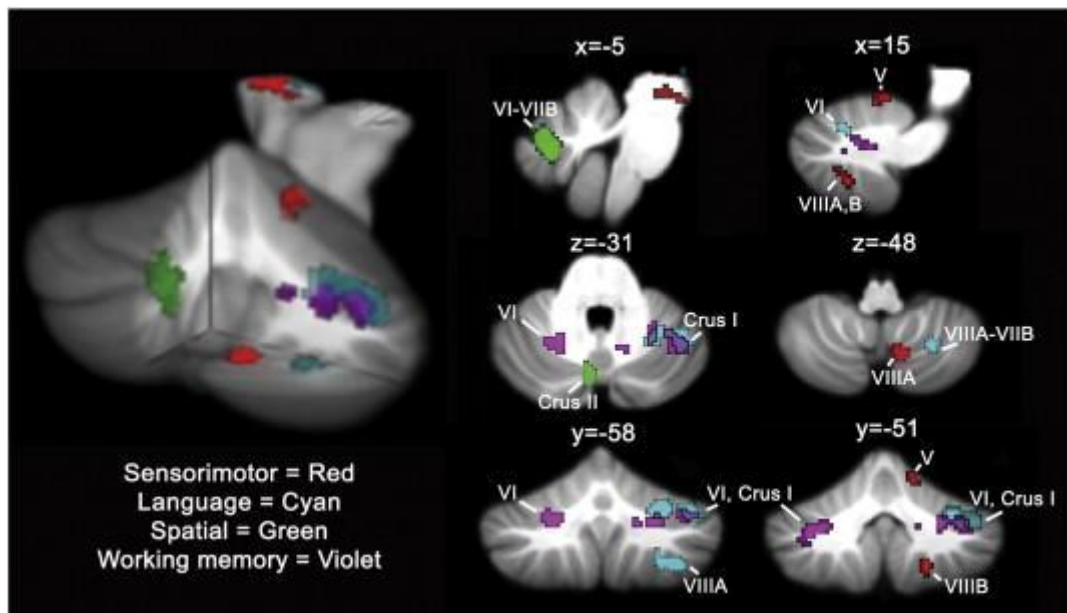
#### *1.4.1.4. Função cognitiva*

A cognição está associada ao desenvolvimento do córtex pré-frontal, sendo um dos principais produtos do cérebro (Miller, Cohen, 2001). A expansão do córtex pré-frontal foi acompanhada pela expansão dos hemisférios posterolaterais do cerebelo (Balsters *et al.* 2010). Estudos recentes indicam a conexão de várias áreas do cerebelo com outras regiões cerebrais relacionadas ao processamento cognitivo, incluindo córtex parietal posterior, regiões temporais polimodais, a área parahipocampal e o giro cingulado. Dentre as áreas cerebelares supostamente envolvidas estão o lóbulo IX e os lóbulos hemisféricos VI, VIIA, VIIB, Crus I, Crus II (Schmahmann, 2019; D’Mello, Gabrieli, Nee, 2020; Habas, 2021; Kawabata *et al.* 2022).

Regiões do córtex pré-frontal são influenciadas através do tálamo, por zonas de saída ventral e dorsal do núcleo denteado, as quais representam respectivamente operações cognitivas e motoras. Isso sugere que funções cognitivas como aprendizado baseado em regras, planejamento e memória de trabalho, são influenciadas pelo

cerebelo (Middleton, Strick, 2001). Estudos com ressonância magnética funcional demonstram ativação em lobos VI e VII de ambos os hemisférios em tarefas cognitivas, como geração de verbos, rotação mental e memória de trabalho (Stoodley, Valera, Schmahmann, 2012)(Figura 4).

**Figura 4.** Ativação cerebelar em diferentes processamentos



Notas: Achados de neuroimagem de Stoodley *et al.* (2012) sobre a ativação em diferentes regiões do cerebelo na geração de verbos, rotação mental e memória de trabalho.

Existe ativação em regiões específicas do cerebelo dependente da tarefa. Os lobos VI direito, uma pequena região do lóbulo VI esquerdo, Crus I/Crus II e o lóbulo VIIA da linha média demonstram forte ativação na linguagem. Ativação no lóbulo VI/Crus I bilateral e uma pequena ativação no lóbulo VIIA direito foram identificadas na memória de trabalho verbal (Stoodley, Schmahmann, 2009).

Existem evidências que uma conexão entre o cerebelo e o hipocampo é mediada pelos núcleos talâmicos ventrolateral e laterodorsal (Bohne et al. 2019). Outro estudo descreveu a conexão entre hipocampo e cerebelo através do septo medial e do núcleo supramamilar, podendo essa conexão estar relacionada com a manutenção do mapa espacial (Watson *et al.* 2019). Foi demonstrado que a estimulação do lobo simplex e dos lobos vermais IV e V exerce potente modulação no hipocampo. A estimulação dessas regiões cerebelares induzem alterações no hipocampo, incluindo mudança na expressão de c-Fos, potenciais de campo local evocados, dinâmica celular alterada e alteração em

CA1 no processamento de localização de objetos (Zeidler, Hoffman, Krook-Magnuson, 2020). Estudos prévios demonstraram a influência da relação entre cerebelo e hipocampo em tarefas cognitivas como aprendizado adaptativo (Grossberg, Merrill, 1996), previsão espaço-temporal (Onuki *et al.* 2015) e navegação espacial (Iglói *et al.* 2014; Rondi-Reig *et al.* 2002).

O cerebelo pode influenciar no controle de convulsões relacionadas a focos epileptogênicos no lobo temporal. Um estudo demonstrou que a estimulação de uma região específica do núcleo fastigial inibe fortemente as convulsões em ratos com epilepsia do lobo temporal (Streng, Tetzlaff, Krook-Magnuson, 2021). Esse tipo de intervenção parece ser uma conduta promissora para o controle de convulsões, contudo, não está completamente elucidado o mecanismo envolvido nesse processo, bem como o alvo no cerebelo, parâmetros de estimulação, tamanho dos eletrodos e protocolos de estimulação, elementos que demonstram heterogeneidade nas pesquisas realizadas até o momento (Streng, Krook-Magnuson, 2021; Streng, Froula, Krook-Magnuson, 2023).

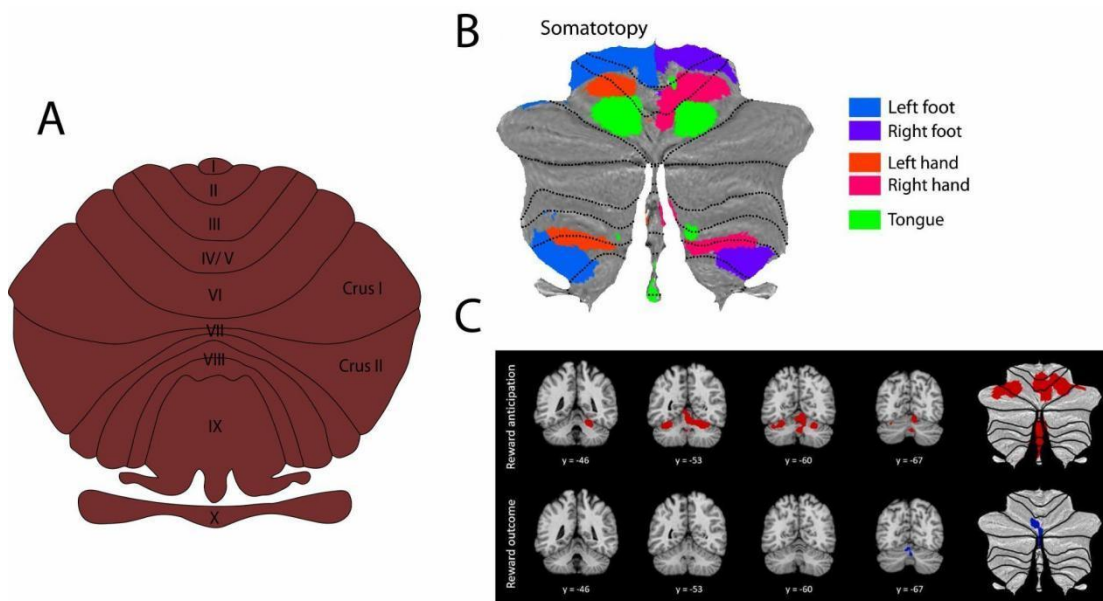
Foi demonstrado que existe associação positiva do cerebelo com as junções temporoparietais e polos temporais mediais no processamento de preferência (Chan *et al.* 2019). O cerebelo também influencia no processamento do movimento biológico através da ativação dos lóbulos I e VIIB do cerebelo lateral e conexão do cerebelo lateral esquerdo com o sulco temporal superior posterior direito. Foi discorrido que essa conexão também influencia em tarefas de interação social e teoria da mente visual (Sokolov *et al.* 2012). Além disso, foi demonstrada uma organização estrutural entre Crus I em hemisfério cerebelar esquerdo e sulco temporal superior posterior direito (Sokolov *et al.* 2014).

Pesquisas recentes demonstram a influência do cerebelo em processos de recompensa. Foi demonstrado que espículas complexas de fibras trepadeiras em Crus I e Crus II podem responder à recompensa e à estímulo visual de predição de recompensa (Heffley, Hull, 2019). Foi demonstrado que as células de Purkinje que recebem aferências de fibras trepadeiras relacionadas ao contexto de recompensa estão espacialmente organizadas em microzonas. Na predição e no recebimento de recompensa, algumas microzonas se encontram ativadas, enquanto outras se encontram inibidas (Kostadinov *et al.* 2019). A atividade de fibras trepadeiras pode codificar o

tamanho esperado da recompensa instantes antes da sua entrega. Portanto, o cerebelo pode processar o aprendizado associativo baseado em recompensa.

Foi mostrado recentemente por uma revisão que a atividade no lóbulo I-IV direito, estendendo-se até o lóbulo V bilateral, lóbulo VI direito e vermis posterior pode estar relacionada a antecipação de recompensa, enquanto atividade no declive e no lóbulo VI esquerdo pode estar relacionada ao resultado da recompensa. Interessantemente, as regiões onde foi encontrada atividade relacionada a antecipação de recompensa correspondem às regiões somatotópicas representativas das mãos no lobo anterior do cerebelo (Figura 5). Isso indica que pode haver uma atividade motora preparatória para a antecipação da recompensa. Simultaneamente, a atividade do lóbulo VI pode estar relacionada à regulação da atenção aos sinais salientes. Por fim, o vermis posterior pode estar associado à regulação emocional e aos processos de interocepção relacionados à antecipação da recompensa (Kruithof, Klaus, Schutter, 2023).

**Figura 5.** Regiões do cerebelo ativadas por estímulos de recebimento e antecipação de recompensa



Notas: (A) Figura representativa do cerebelo mostrando os lóbulos cerebelares. (B) Figura representativa da topografia somatossensorial do cerebelo do movimento da mão, do pé e da língua (Diedrichsen, Zotow, 2015). O cerebelo apresenta três divisões anteroposteriores (lobo anterior, lobo posterior e lobo floculonodular). O lobo anterior consiste nos lóbulos I-V. Há uma representação somatotópica de cada segmento corporal no lobo anterior, sendo que a região mais anterior representa os membros inferiores e o tronco inferior, enquanto a região mais posterior representa os membros superiores, o tronco superior e a

cabeça. É interessante notar que estudos demonstraram que essas regiões somatotópicas também apresentam ativação em diferentes funções, como antecipação e entrega de recompensas. (C) Kruithof *et al.* (2023) realizaram a estimativa de probabilidade de ativação (ALE) para a antecipação da recompensa (acima) e o resultado da recompensa (abaixo) e sugeriram que essa sobreposição de ativação no lobo anterior pode estar envolvida na atividade motora preparatória para a antecipação da recompensa.

No comportamento social, o cerebelo também demonstra exercer influência. Um estudo com ressonância magnética funcional demonstrou que o cerebelo influencia a construção de novas sequências sociais, estando associado com atribuições de estados mentais. Recentemente foi demonstrado que a preferência social tem relação com projeções excitatórias monossinápticas dos núcleos cerebelares para neurônios dopaminérgicos e não dopaminérgicos na área tegmentar ventral. Sugere-se que essa via exerce um papel importante no comportamento social normal (Carta *et al.* 2019). A cognição social é facilitada pelo cerebelo através da aprendizagem e compreensão de sequências sociais, possibilitando previsões futuras e imediatas sobre cooperação social e interação (Overwalle *et al.* 2020).

O transtorno do espectro autista é uma condição patológica relacionada com o cerebelo (Fatemi *et al.* 2002; Pierce, Courchesne, 2001; Courchesne *et al.* 1994). Foram encontradas alterações significativas no cerebelo de crianças autistas. Regiões do cerebelo como os lóbulos vermais VI e VII eram menores em comparação com crianças saudáveis (Courchesne *et al.* 1988). Também foi encontrada redução dos lóbulos vermais VI e VII e dos lóbulos VI e VII dos hemisférios cerebelares (Murakami, Courchesne, Press, 1989). Em camundongos, foi encontrada uma disrupção na conectividade entre o Crus I cerebelar direito e o córtex prefrontal esquerdo. O prejuízo nessa conexão leva a um aumento da atividade no córtex prefrontal esquerdo, desencadeando comportamentos repetitivos e inflexíveis característicos dos transtornos do espectro autista (Kelly *et al.* 2020).

Com o passar dos anos, as pesquisas buscaram identificar uma topografia cerebelar para cada tipo de função. Contudo, os limites anatômicos não se correlacionam com as subdivisões funcionais (King *et al.* 2019). Os estudos com ressonância magnética funcional incluídos neste tópico demonstram similaridade de regiões cerebelares ativadas em diferentes habilidades cognitivas e não cognitivas, se

comunicando com diferentes estruturas cerebrais. Esses achados levantam novos questionamentos sobre as subdivisões funcionais do cerebelo. O contexto demonstra-se ser um elemento crucial na ativação de diferentes regiões do cerebelo, englobando aspectos cognitivos, sensorio-motores e afetivos de maneira simultânea. Isso pode corresponder a um processamento distribuído paralelo no cerebelo, conectando-se com diferentes regiões encefálicas e promovendo otimização comportamental em contextos variados.

#### 1.4.1.5. Emoção

O envolvimento do cerebelo no processamento emocional é sugerido por estudos clínicos e pré-clínicos demonstrando a conexão do cerebelo com estruturas do sistema límbico, como a amígdala (Jung *et al.* 2022), o hipocampo (Bohne *et al.* 2019), o córtex cingulado anterior (Ji *et al.* 2021), o hipotálamo (Dietrichs, Zheng, 1984) e áreas do tronco encefálico que contêm neurotransmissores como serotonina (Pierce, Hoddevik, Walber, 1977), norepinefrina e dopamina (Snider, Maiti, 1976; Flace *et al.* 2021), os quais são envolvidos em uma variedade de processos emocionais. O vermis e o núcleo fastigial são as principais regiões cerebelares envolvidas na emoção.

A conexão do núcleo fastigial de camundongo com diferentes regiões encefálicas como córtex cerebral, os núcleos da base e o prosencéfalo basal, corroboram como áreas envolvidas no processamento afetivo (Fujita *et al.* 2020). Além disso, a relação entre cerebelo e núcleos da base auxilia na detecção de estímulos emocionais, conscientização dos sentimentos subjetivos e reconhecimento do estado emocional de terceiros (teoria da mente)(Pierce, Péron, 2020). Em emoções como felicidade, tristeza, medo, nojo e raiva, os lóbulos V, VI, VIIIA, Crus I e Crus II demonstram atividade, havendo sobreposição de ativação em resposta a variadas emoções (Baumann, Mattingley, 2012). Em comportamentos agressivos, os lóbulos V e VI demonstram influência (Klaus, Schutter, 2021).

Cerebelo e amígdala são elementos relevantes nos processos emocionais (Medina *et al.* 2002; Taub, Mintz, 2010; Farley, Radley, Freeman, 2016). Foi demonstrado que a consolidação das memórias de medo fica prejudicada com a inativação da amígdala e do vermis cerebelar (Sacchetti, Sacco, Strata, 2007). Em

relação à conectividade anatômica entre amígdala e cerebelo, um estudo não demonstrou conectividade direta entre ambas estruturas (Fujita *et al.* 2020), enquanto outro estudo demonstrou que as estruturas possuem conectividade pelos núcleos talâmicos centromedial e parafascicular em camundongos (Jung *et al.* 2022). O núcleo fastigial de camundongo emite projeções para a subregião lateral do núcleo mediodorsal talâmico, o qual está reciprocamente conectado ao córtex pré-frontal dorsomedial, que processa a extinção do medo, demonstrando que o núcleo fastigial pode estar envolvido nesta função (Frontera *et al.* 2023).

Prejuízos no reconhecimento de emoções, independente do estímulo for auditivo ou visual, principalmente em emoções negativas, são vistos em casos de acidente vascular cerebral no cerebelo (Ng, *et al.* 2007; Calic *et al.* 2017; Adamaszek *et al.* 2017). Não apenas em casos de lesão, mas também em casos de malformação do vermis cerebelar têm demonstrado perturbar as habilidades afetivas (Tavano *et al.* 2007; Tavano, Borgatti, 2010). O distúrbio do desenvolvimento do lóbulo VII em camundongos diminuiu o tempo de exploração e a preferência por braços abertos no teste do labirinto elevado. Já o distúrbio agudo do lóbulo VII promoveu aumento da preferência por braços abertos (Badura *et al.* 2018). O lóbulo VII também foi implicado no comportamento ansioso (Chin, Augustine, 2023).

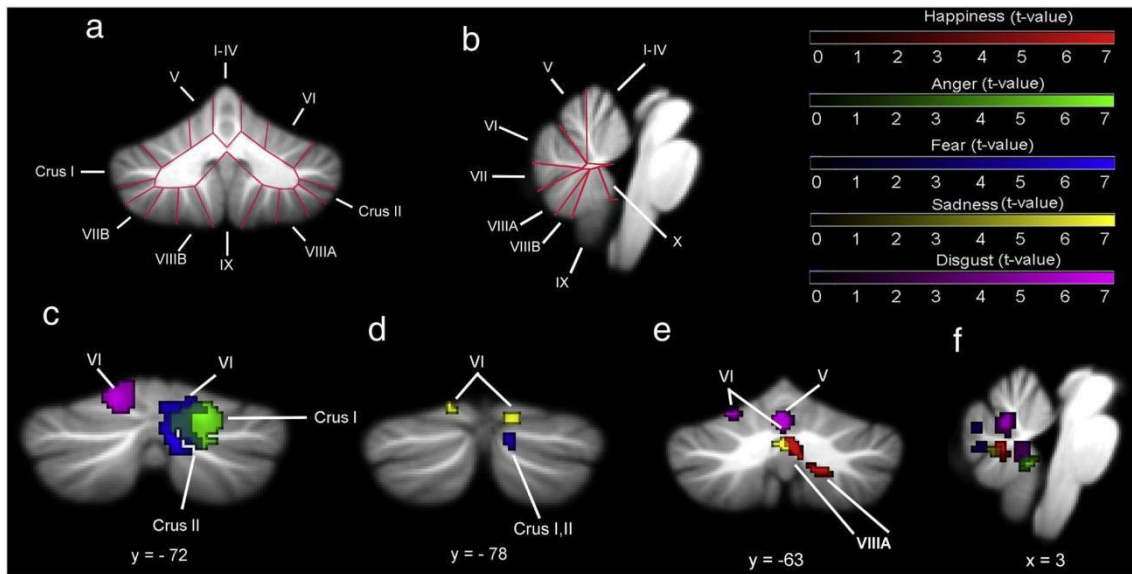
Os processos emocionais são influenciados pela dor. A dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a danos teciduais reais ou potenciais (Raja *et al.* 2020). A estimulação de fibras nociceptivas de gatos (fibras A-delta e C) promovem ativação de fibras trepadeiras, que por sua vez, se comunicam com células de Purkinje no lobo cerebelar anterior ipsilateral à estimulação (Ekerot *et al.* 1987; Ekerot, Oscarsson, Schouenborg, 1987). Fibras do tipo C alcançam o núcleo olivar inferior e os núcleos pontinos, que entram no cerebelo como fibras trepadeiras e fibras musgosas, respectivamente (Jie, Pei-Xi, 1992). A distensão nociva do cólon de roedores desencadeou ativação neuronal na formação reticular medular lateral, a qual envia projeções para o vermis cerebelar. A estimulação visceral nociceptiva influencia a atividade do vermis cerebelar posterior. A estimulação do cerebelo gera regulação da nocicepção, porém os possíveis mecanismos para essa modulação são heterogêneos e inconclusivos (Moulton *et al.* 2010). Quando um indivíduo observa uma pessoa amada experimentando um estímulo nocivo previamente recebido, ocorre ativação no cerebelo lateral (Singer *et al.* 2004). Esses

achados sugerem que o cerebelo também está envolvido na afetividade associada ao processamento da dor.

A previsão é uma das funções reconhecidas do cerebelo no controle motor, no entanto, pesquisas indicaram que o cerebelo também apresenta atividade relacionada à antecipação de estímulos emocionalmente negativos. A ativação nas regiões Crus I e VI de ambos os lados do cerebelo, assim como no vermis anterior (lóbulos I-V) e no vermis posterior (lóbulos VIIB-IX), parece ser intensificada quando um estímulo sensorial desagradável que era esperado não ocorre. Por outro lado, quando a ausência do estímulo negativo era esperada, a atividade no cerebelo mostrou uma diminuição (Ernst *et al.* 2019). As áreas do cerebelo também parecem ser ativadas em reações automáticas e motoras. Essa interseção de áreas estimuladas para diferentes funções pode estar ligada ao planejamento intencional que envolve a contração dos músculos da parte do corpo que irá sofrer um estímulo nociceptivo, além do comportamento de retirar o membro. Simultaneamente, existe uma reação automática que se relaciona com a antecipação do estímulo nociceptivo, preparando o indivíduo para enfrentá-lo. Essas ações, tanto deliberadas quanto automáticas, provocam a ativação de diversas regiões cerebrais, e a ativação do cerebelo pode ajudar a regular a atividade dessas áreas.

Pesquisas indicam que a parte posterior do cerebelo é majoritariamente ativada em resposta a várias emoções. As investigações destacam que o vermis e o núcleo fastigial são as áreas cerebelares mais ligadas às emoções e há evidências que apontam que os hemisférios intermediários do cerebelo também desempenham um papel no processamento emocional (Baumann, Mattingley, 2012)(Figura 6). A forma como o cerebelo interage com outras partes do cérebro ligadas às emoções ainda não foi completamente esclarecida.

**Figura 6.** Ativação cerebelar em diferentes emoções



Notas: No estudo de Baumann e Mattingley (2012), os participantes observaram imagens e tiveram de categorizá-las enquanto seus cérebros eram mapeados. (a-b) Anatomia do cerebelo vista nos planos coronal e sagital. (c-f) Secções do cerebelo mostrando a ativação por atividade BOLD de regiões cerebelares ativadas por diferentes emoções (felicidade, raiva, medo, tristeza e nojo).

#### 1.4.1.6. Função autonômica

Existem indícios de que o cerebelo desempenha um papel na modulação das respostas autonômicas, incluindo o condicionamento relacionado à salivação, atividade cardíaca e respiração no contexto de condicionamento aversivo (Sacchetti, Scelfo, Strata, 2009). Zanchetti e Zoccolini (1954) evidenciaram que a estimulação das áreas ventral e central do núcleo fastigial gerava reações autonômicas, como hiperpneia, elevação da pressão arterial, retração da membrana nictitante e dilatação das pupilas (Zanchetti, Zoccolini, 1954). Posteriormente, um conjunto de evidências revelou a existência de vias multissinápticas conectando o cerebelo ao hipotálamo através da formação reticular bulbar. Mais recentemente, um experimento identificou uma ligação entre o cerebelo e o hipotálamo via pedúnculos cerebelares superior e médio. Este estudo também observou que as projeções do hipotálamo em direção ao cerebelo são mais numerosas em comparação com as do cerebelo para o hipotálamo (Çavdar *et al.* 2018).

As regiões cerebelares mais importantes para a função autonômica incluem as áreas mediais do lobo anterior e o núcleo fastigial. As reações viscerais observadas sob

a influência dessas partes do cerebelo incluem variações na pressão arterial e no tônus dos vasos sanguíneos, além de alterações na frequência cardíaca e respiratória. Outros efeitos também englobam reações no reflexo do seio carotídeo, movimentação da membrana nictitante, dilatação ou constrição das pupilas, exoftalmia, piloereção, aumento da secreção de adrenalina, modificações na motilidade intestinal e mudanças na função urinária (Haines, Dietrichs, Sowa, 1984). Andrezik e colaboradores (1984) mostraram que a ativação do núcleo fastigial resulta em elevações na pressão arterial e na frequência cardíaca, destacando que o cerebelo estabelece conexão com vários núcleos do tronco encefálico que participam das respostas autonômicas, incluindo os núcleos da formação reticular. Os pesquisadores observaram que essa ativação simpática acontece por meio de uma conexão multissináptica do cerebelo no tronco encefálico (Andrezik *et al.* 1984).

A participação do núcleo fastigial nas funções autonômicas foi evidenciada em diversas pesquisas. Chen e colaboradores (1994) mostraram em gatos que o núcleo fastigial rostral tem a capacidade de modificar a pressão arterial média, indicando que o cerebelo desempenha um papel significativo na diminuição da pressão arterial, independente de mudanças ortostáticas ou de variações no volume sanguíneo (Chen, Williams, Lutherer, 1994). Recentemente, evidências mostraram que o núcleo fastigial possui conexões com o núcleo paramediano e o núcleo paragigantocelular lateral, ambos associados a funções cardiovasculares e respiratórias (Fujita *et al.* 2020). O núcleo de Kölliker-Fuse, que desempenha um papel fundamental no controle da respiração ao regular tanto a frequência quanto o padrão respiratório, recebe aferências do núcleo fastigial e envia eferências ao córtex cerebelar. Os pesquisadores propõem que o núcleo fastigial integra as regiões quimiorreceptoras centrais (Krohn *et al.* 2023). O núcleo fastigial possui uma função importante na respiração pois possui neurônios responsivos à hipercapnia e locais quimiossensíveis para  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}^+$  que facilitam a resposta à hipercapnia.

O cerebelo foi identificado como um regulador do comportamento alimentar. Um estudo mostrou que o consumo de alimentos ativa os núcleos cerebelares profundos localizados no núcleo lateral. Eles observaram uma diminuição na quantidade e na duração das refeições, resultante da ativação dos núcleos profundos anteriores no núcleo lateral, o que leva a uma redução na ingestão alimentar. Ademais, os pesquisadores indicaram que esses núcleos cerebelares profundos anteriores têm a capacidade de

interferir na regulação hipotalâmica da ingestão de alimentos. Esse efeito ocorre pela diminuição da resposta dopaminérgica imediata à alimentação, elevando os níveis de dopamina basal no estriado ventral (Low *et al.* 2021).

Pesquisas indicam que a atividade do cerebelo sofre alterações durante o sono. Loschky e colaboradores (2022) descobriram que, após períodos de sono, a quantidade de sinapses ramificadas nas fibras paralelas do lobo posterior é reduzida pela metade em relação ao estado de alerta, resultando em uma diminuição nas ativações das células de Purkinje (Loschky *et al.* 2022). Investigações realizadas com gatos revelaram que tanto as fibras trepadeiras quanto as fibras musgosas apresentam um nível de atividade reduzido durante o sono NREM, enquanto sua atividade aumenta consideravelmente no sono REM (Marchesi, Strata, 1970; Marchesi, Strata, 1971). Um estudo revelou que, assim como outras áreas do cérebro, como o lobo temporal, o hipocampo e o giro parahipocampal, o cerebelo também mostrou um aumento em sua atividade durante o sono NREM, especialmente no estágio 2 em seres humanos (Kaufmann *et al.* 2006). Essas evidências indicam que a atividade cerebelar varia conforme as fases e os estágios do sono. Da mesma forma que em outras funções autonômicas, o núcleo fastigial mostrou participar da atividade do cerebelo relacionada ao sono, assim como o núcleo denteado que também apresentou alterações em sua atividade durante o sono em comparação com o estado de vigília (Zhou *et al.* 2014). Supõe-se que essas variações na função do cerebelo durante o sono estejam ligadas ao processo de aprendizado e à consolidação da memória, uma vez que pesquisas indicaram que ocorrem alterações na conectividade funcional e na atividade cerebral em situações de aprendizado (Maquet *et al.* 2000; Cousins *et al.* 2016).

Existem indícios de que o cerebelo desempenha um papel nas funções autonômicas por meio de sua ativação, especialmente no núcleo fastigial. Interessantemente, o estudo de Romano e colaboradores (2020) revelou que, em roedores, a respiração se correlaciona com entradas sensoriais que provocam impulsos elétricos nas células de Purkinje no cerebelo lateral (Crus I), com a finalidade de ajustar o momento da inspiração de acordo com o contexto sensorial (Romano *et al.* 2020). Esses achados oferecem uma nova compreensão sobre a posição do cerebelo em relação a diversos comportamentos, conforme demonstrado em experimentos com estímulos nocivos. Um animal capaz de aprender as características espaciais e temporais de um estímulo nocivo pode apresentar uma resposta autonômica já experimentada ao

enfrentar um ambiente ameaçador conhecido previamente. Porém, não foram identificados estudos que examinaram a atividade cerebelar em relação às respostas autonômicas ligadas a estímulos nocivos. A organização das áreas funcionais do cerebelo ganha uma nova dimensão, evidenciando que uma mesma região pode estar envolvida em funções distintas para um comportamento específico. Contudo, são necessários mais estudos para validar essa hipótese.

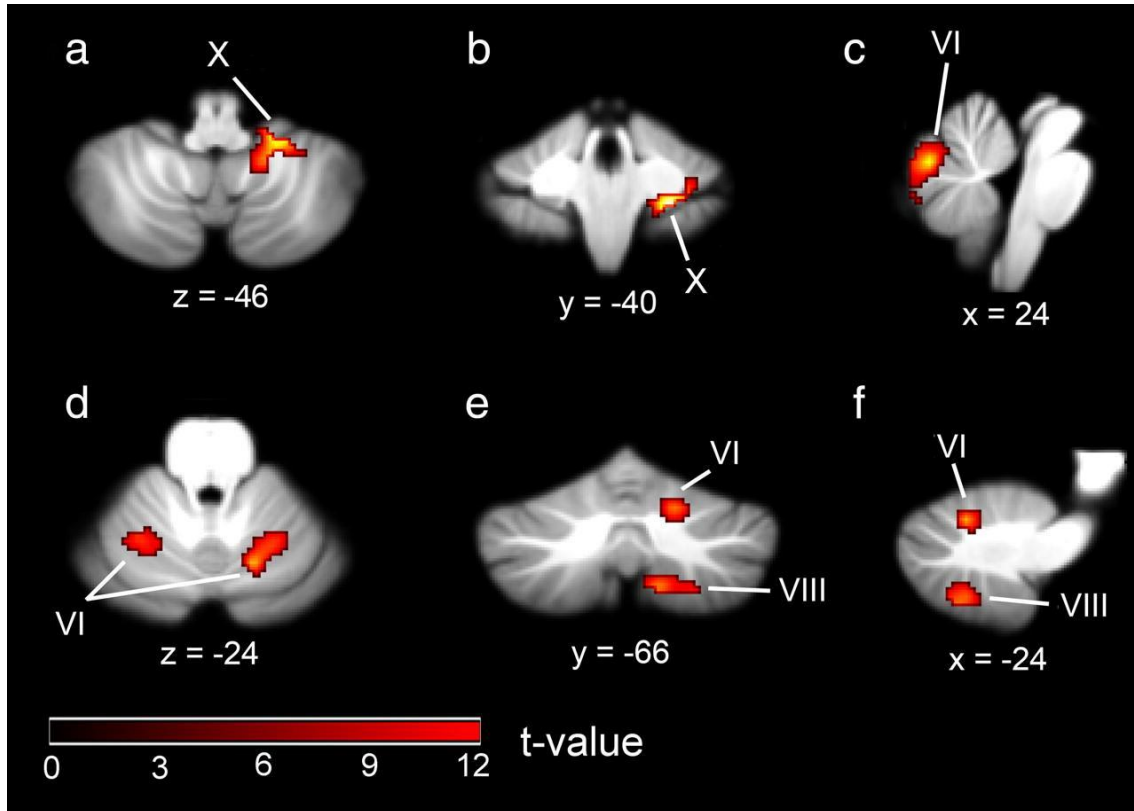
#### *1.4.1.7. Função auditiva*

A audição envolve a capacidade de perceber sons e combiná-los com outras modalidades sensoriais. Além disso, uma das funções do processamento auditivo é facilitar a identificação, a localização, a concentração, a análise, a retenção e a recuperação dos estímulos sonoros (Sens *et al.* 2011). Pesquisas acerca da disposição da região auditiva do cerebelo em animais tiveram início na década de 1940, quando se constatou que o cerebelo dos gatos recebe sinais das estruturas auditivas periféricas (Snider, Stowell, 1944). Huang e colaboradores (1982) mostraram, a partir de evidências anatômicas, que o núcleo coclear possui conexões aferentes diretas com o cerebelo (Huang, Liu, Huang, 1982). Com base na análise de Gacek (1973) sobre lesões no córtex cerebelar e nos núcleos profundos, foi sugerida uma via corticofugal que se origina nos lóbulos VIII, IX e X do vermis cerebelar posterior, alcançando primeiro o núcleo fastigial e, em seguida, o núcleo coclear póstero-ventral (Gacek, 1973).

Baumann e Mattingley (2010) conduziram uma pesquisa utilizando ressonância magnética funcional para investigar o movimento auditivo em humanos e observaram uma ativação mais intensa no cerebelo, especificamente nos lóbulos VIIIA e VIIIB direito, assim como no lóbulo VI bilateralmente (Figura 7). Adicionalmente, notou-se um incremento na atividade de Crus I no hemisfério esquerdo quando o som foi apresentado com menor intensidade (Baumann, Mattingley, 2010). Conforme observado por Petacchi e colaboradores (2005), a região lateral Crus I do hemisfério esquerdo, o lóbulo V de ambos os hemisférios, bem como as áreas posteriores Crus I e Crus II do hemisfério direito, apresentam os níveis mais elevados de ativação no cerebelo durante atividades auditivas. Os pesquisadores sugerem que as tarefas de percepção sonora, mesmo sem movimentos visíveis, geram regiões de ativação distintas e consistentes no

cerebelo, que desempenham um papel crucial nos processos fundamentais de captação de informações auditivas (Petacchi *et al.* 2005).

**Figura 7.** Ativação do cerebelo no movimento visual e auditivo



Notas: Cortes de ressonância magnética funcional do cerebelo mostrando a atividade BOLD da análise de efeito randômico do movimento visual (a-c) e do movimento auditivo. Um estímulo sonoro de ruído gaussiano branco foi apresentado com uma função de transferência genérica relacionada à cabeça em posições da cabeça de  $\pm 12^\circ$  de ângulo azimute, em passos discretos de  $1^\circ$ . (d-f) regiões cerebelares que apresentaram maior atividade BOLD no movimento auditivo (Baumann e Mattingley, 2010).

Apesar de alguns pesquisadores indicarem que o cerebelo apresenta atividade em resposta a estímulos sonoros, ainda não existem evidências concretas sobre o verdadeiro papel do cerebelo no processamento de informações auditivas. Assim, há uma necessidade de mais investigações que considerem diversos contextos de exposição a sons, além do mapeamento da atividade do cerebelo e de outras regiões cerebrais associadas, para esclarecer o verdadeiro funcionamento do cerebelo em relação ao processamento auditivo.

## 1.5. CONCLUSÃO

É amplamente reconhecido entre os pesquisadores que o cerebelo desempenha um papel crucial em atividades motoras, como a coordenação, o equilíbrio, o planejamento motor e a previsão sensorial, além de facilitar a aprendizagem motora. Recentemente, um número crescente de estudos tem mostrado que o cerebelo também participa de funções não motoras, através de suas conexões com diversas áreas que participam de funções sensoriais, cognitivas, autonômicas e emocionais. As pesquisas demonstram a influência do cerebelo em várias funções e destacam características particulares de seu funcionamento e conectividade. Uma das descobertas mais significativas dessa revisão foi o entendimento de que o cerebelo está intimamente ligado ao processo de previsão. Ele pode ajudar a regular a atividade de diferentes regiões do cérebro, dependendo do contexto, permitindo que o indivíduo identifique e execute ações apropriadas que visem maximizar recompensas e/ou evitar riscos em múltiplos aspectos (motor, cognitivo, emocional).

Ao analisar as pesquisas existentes na literatura, é possível observar ativações que se sobrepõem em áreas similares do cerebelo, embora desempenhem funções distintas. Investigações anteriores já mostraram que os limites anatômicos do cerebelo não correspondem à participação de uma região limitada a uma única função. A sobreposição de atividade pode sugerir uma hipótese sobre a ativação em microzonas do cerebelo. Pesquisas futuras podem confirmar ou refutar essa hipótese e revelar alterações importantes nos processos anatômicos e fisiológicos do cerebelo, bem como suas respectivas funções. O cerebelo representa um campo promissor para investigações e intervenções, sendo necessário conduzir mais estudos para entender melhor seu padrão de atividade e a comunicação com outras áreas do cérebro associadas a diversos comportamentos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHILLY, N. P. et al. Deleting *Mecp2* from the cerebellum rather than its neuronal subtypes causes a delay in motor learning in mice. **eLife**, v. 10, p. e64833, 26 jan. 2021.

ADAMASZEK, M. et al. Consensus Paper: Cerebellum and Emotion. **The Cerebellum**, v. 16, n. 2, p. 552–576, 1 abr. 2017.

AMINO, Y. et al. Cerebello–thalamo–cortical projections to the posterior parietal cortex in the macaque monkey. **Neuroscience Letters**, v. 309, n. 1, p. 29–32, 17 ago. 2001.

ANDREZIK, J. A. et al. Fastigial nucleus projections to the brain stem in beagles: Pathways for autonomic regulation. **Neuroscience**, v. 11, n. 2, p. 497–507, 1 fev. 1984.

AZEVEDO, F. A. C. et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 513, n. 5, p. 532-541, 2009.

BADURA, A. et al. Normal cognitive and social development require posterior cerebellar activity. **eLife**, v. 7, p. e36401, 18 set. 2018.

BALMER, T. S.; TRUSSELL, L. O. Selective targeting of unipolar brush cell subtypes by cerebellar mossy fibers. **eLife**, v. 8, p. e44964, 17 abr. 2019.

BALSTERS, J. H. et al. Evolution of the cerebellar cortex: The selective expansion of prefrontal-projecting cerebellar lobules. **NeuroImage**, v. 49, n. 3, p. 2045–2052, 1 fev. 2010.

BAUMANN, O.; MATTINGLEY, J. B. Scaling of Neural Responses to Visual and Auditory Motion in the Human Cerebellum. **The Journal of Neuroscience**, vol. 30, n. 12, p. 4489-4495, 2010.

BAUMANN, O.; MATTINGLEY, J. B. Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum. **NeuroImage**, v. 61, n. 4, p. 805–811, 16 jul. 2012.

BEH, S. C.; FROHMAN, T. C.; FROHMAN, E. M. Cerebellar Control of Eye Movements. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, v. 37, n. 1, p. 87, mar. 2017.

- BLAKEMORE, S.-J.; SIRIGU, A. Action prediction in the cerebellum and in the parietal lobe. **Experimental Brain Research**, v. 153, n. 2, p. 239–245, 1 nov. 2003.
- BOHNE, P. et al. A New Projection From the Deep Cerebellar Nuclei to the Hippocampus via the Ventrolateral and Laterodorsal Thalamus in Mice. **Frontiers in Neural Circuits**, v. 13, 2019.
- BOSTAN, A. C.; DUM, R. P.; STRICK, P. L. The basal ganglia communicate with the cerebellum. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 18, p. 8452–8456, 4 maio 2010.
- BOSTAN, A. C.; DUM, R. P.; STRICK, P. L. Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 17, n. 5, p. 241–254, 1 maio 2013.
- BOSTAN, A. C.; STRICK, P. L. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 19, n. 6, p. 338–350, jun. 2018.
- BRUEL, A. et al. The spinal cord facilitates cerebellar upper limb motor learning and control; inputs from neuromusculoskeletal simulation. **PLOS Computational Biology**, v. 20, n. 1, p. e1011008, 2 jan. 2024.
- CALIC, Z. et al. Frequency, Aetiology, and Outcome of Small Cerebellar Infarction. **Cerebrovascular Diseases Extra**, v. 7, n. 3, p. 173-180, 2017.
- CALIGIORE, D. et al. Consensus Paper: Towards a Systems-Level View of Cerebellar Function: the Interplay Between Cerebellum, Basal Ganglia, and Cortex. **The Cerebellum**, v. 16, n. 1, p. 203–229, 1 fev. 2017.
- CARTA, I. et al. Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior. **Science**, v. 363, n. 6424, p. eaav0581, 18 jan. 2019.
- ÇAVDAR, S. et al. The Cerebello-Hypothalamic and Hypothalamo-Cerebellar Pathways via Superior and Middle Cerebellar Peduncle in the Rat. **The Cerebellum**, v. 17, n. 5, p. 517–524, 1 out. 2018.
- CENGİZ, B.; BORAN, H. E. The role of the cerebellum in motor imagery. **Neuroscience Letters**, v. 617, p. 156–159, 23 mar. 2016.

CHALIF, J. I. et al. Control of mammalian locomotion by ventral spinocerebellar tract neurons. **Cell**, v. 185, n. 2, p. 328- 344.e26, 20 jan. 2022.

CHAN, H.-Y. et al. Neural similarity at temporal lobe and cerebellum predicts out-of-sample preference and recall for video stimuli. **NeuroImage**, v. 197, p. 391–401, 15 ago. 2019.

CHEN, C. H.; WILLIAMS, J. L.; LUTHERER, L. O. Cerebellar lesions alter autonomic responses to transient isovolaemic changes in arterial pressure in anaesthetized cats. **Clinical Autonomic Research**, v. 4, n. 5, p. 263–272, 1 out. 1994.

CHIN, P. W.; AUGUSTINE, G. J. The cerebellum and anxiety. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 17, 22 fev. 2023.

COESMANS, M. et al. Bidirectional Parallel Fiber Plasticity in the Cerebellum under Climbing Fiber Control. **Neuron**, v. 44, n. 4, p. 691–700, 18 nov. 2004.

COFFMAN, K. A.; DUM, R. P.; STRICK, P. L. Cerebellar vermis is a target of projections from the motor areas in the cerebral cortex. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 38, p. 16068–16073, 20 set. 2011.

COOKE, J. D. et al. Origin and termination of cuneocerebellar tract. **Experimental Brain Research**, v. 13, n. 4, p. 339–358, 1 out. 1971.

CORDO, P. J. et al. Contributions of skin and muscle afferent input to movement sense in the human hand. **Journal of Neurophysiology**, v. 105, n. 4, p. 1879–1888, abr. 2011.

COURCHESNE, E. et al. Hypoplasia of Cerebellar Vermal Lobules VI and VII in Autism. **New England Journal of Medicine**, v. 318, n. 21, p. 1349–1354, 26 maio 1988.

COURCHESNE, E. et al. Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. **Behavioral Neuroscience**, v. 108, n. 5, p. 848–865, 1994.

COUSINS, J. N. et al. Cued Reactivation of Motor Learning during Sleep Leads to Overnight Changes in Functional Brain Activity and Connectivity. **PLOS Biology**, v. 14, n. 5, p. e1002451, 3 maio 2016.

CULLEN, K. E. Internal models of self-motion: neural computations by the vestibular cerebellum. **Trends in Neurosciences**, v. 46, n. 11, p. 986–1002, 1 nov. 2023.

DASKALAKIS, Z. J. et al. Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans. **The Journal of Physiology**, 557(Parte 2): 689-700, 2003.

D'ANGELO, E. Chapter 6 - Physiology of the cerebellum. Em: MANTO, M.; HUISMAN, T. A. G. M. (Eds.). **Handbook of Clinical Neurology**. The Cerebellum: From Embryology to Diagnostic Investigations. [s.l.] Elsevier, 2018. v. 154p. 85–108.

D'ANGELO, E.; CASALI, S. Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition. **Frontiers in Neural Circuits**, v. 6, 10 jan. 2013.

DEBAERE, F. et al. Internal vs external generation of movements: differential neural pathways involved in bimanual coordination performed in the presence or absence of augmented visual feedback. **NeuroImage**, v. 19, n. 3, p. 764–776, 1 jul. 2003.

DIETRICH, E.; ZHENG, Z.-H. Are hypothalamo-cerebellar fibers collaterals from the hypothalamo-spinal projection? **Brain Research**, v. 296, n. 2, p. 225–231, 2 abr. 1984.

DIETRICH, E.; ZOTOW, E. Surface-Based Display of Volume-Averaged Cerebellar Imaging Data. **PLOS one**, vol. 10, n. 7, e0133402, 2015.

D'MELLO, A. M.; GABRIELI, J. D. E.; NEE, D. E. Evidence for Hierarchical Cognitive Control in the Human Cerebellum. **Current Biology**, v. 30, n. 10, p. 1881-1892.e3, 18 maio 2020.

DOYA, K. Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 10, n. 6, p. 732–739, 1 dez. 2000.

EKEROT, C. F.; OSCARSSON, O.; SCHOUENBORG, J. Stimulation of cat cutaneous nociceptive C fibres causing tonic and synchronous activity in climbing fibres. **The Journal of Physiology**, v. 386, n. 1, p. 539–546, 1987.

EKEROT, C. F.; OSCARSSON, O.; SCHOUENBORG, J. Climbing fibres projecting to cat cerebellar anterior lobe activated by cutaneous A and C fibres. **The Journal of Physiology**, v. 386, n. 1, p. 529-538, 1987.

EPEMA, A. H.; GERRITS, N. M.; VOOGD, J. Secondary vestibulocerebellar projections to the flocculus and uvulo-nodular lobule of the rabbit: a study using HRP and double fluorescent tracer techniques. **Experimental Brain Research**, v. 80, n. 1, p. 72–82, 1 abr. 1990.

ERNST, T. M. et al. The cerebellum is involved in processing of predictions and prediction errors in a fear conditioning paradigm. **eLife**, v. 8, p. e46831, 29 ago. 2019.

FARLEY, S. J.; RADLEY, J. J.; FREEMAN, J. H. Amygdala Modulation of Cerebellar Learning. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 7, p. 2190–2201, 17 fev. 2016.

FATEMI, S. H. et al. Purkinje Cell Size Is Reduced in Cerebellum of Patients with Autism. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 22, n. 2, p. 171–175, 1 abr. 2002.

FLACE, P. et al. The Cerebellar Dopaminergic System. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 15, 2021.

FRONTERA, J. L. et al. The cerebellum regulates fear extinction through thalamo-prefrontal cortex interactions in male mice. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 1508, 17 mar. 2023.

FUJITA, H.; KODAMA, T.; LAC, S. DU. Modular output circuits of the fastigial nucleus for diverse motor and nonmotor functions of the cerebellar vermis. **eLife** 9: e58613, 2020.

GACEK, R. R. A cerebellocochlear nucleus pathway in the cat. **Experimental Neurology**, v. 41, n. 1, p. 101–112, 1 out. 1973.

GAO, Z.; VAN BEUGEN, B. J.; DE ZEEUW, C. I. Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, n. 9, p. 619–635, set. 2012.

GIANNETTI, S.; MOLINARI, M. Cerebellar input to the posterior parietal cortex in the rat. **Brain Research Bulletin**, v. 58, n. 5, p. 481–489, 15 set. 2002.

GONZALO-RUIZ, A.; LEICHNETZ, G. R.; SMITH, D. J. Origin of cerebellar projections to the region of the oculomotor complex, medial pontine reticular formation,

and superior colliculus in new world monkeys: A retrograde horseradish peroxidase study. **Journal of Comparative Neurology**, v. 268, n. 4, p. 508–526, 1988.

GRASSELLI, G. et al. SK2 channels in cerebellar Purkinje cells contribute to excitability modulation in motor-learning-specific memory traces. **PLOS Biology**, v. 18, n. 1, e3000596.

GROENEWEGEN, H. J. The Basal Ganglia and Motor Control. **Neural Plasticity**, edição especial The Clumsy Child, 2023-2024.

GROSSBERG, S.; MERRILL, J. W. L. The hippocampus and cerebellum in adaptively timed learning, recognition, and movement. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 8, n. 3, p. 257–277, 1996.

GUELL, X.; SCHMAHMANN, J. Cerebellar Functional Anatomy: a Didactic Summary Based on Human fMRI Evidence. **The Cerebellum**, v. 19, n. 1, p. 1–5, 1 fev. 2020.

HABAS, C. Functional Connectivity of the Cognitive Cerebellum. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 15, 8 abr. 2021.

HAINES, D. E.; DIETRICH, E.; SOWA T. E.; Hypothalamo-Cerebellar and Cerebello-Hypothalamic Pathways: A Review and Hypothesis Concerning Cerebellar Circuits Which May Influence Autonomic Centers and Affective Behavior (Part 1 of 2). **Brain, Behavior and Evolution**, v. 24, n. 4, 2008.

HEFFLEY, W.; HULL, C. Classical conditioning drives learned reward prediction signals in climbing fibers across the lateral cerebellum. **eLife**, v. 8, p. e46764, 11 set. 2019.

HELEVEN, E.; VAN DUN, K.; VAN OVERWALLE, F. The posterior Cerebellum is involved in constructing Social Action Sequences: An fMRI Study. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 11110, 31 jul. 2019.

HINTZEN, A.; PELZER, E. A.; TITTEMEYER, M. Thalamic interactions of cerebellum and basal ganglia. **Brain Structure and Function**, v. 223, n. 2, p. 569–587, 1 mar. 2018.

HIRAI, N. Vestibular afferent inputs to lobules I and II of the cerebellar anterior lobe vermis in the cat. **Brain Research**, v. 277, n. 1, p. 145–149, 24 out. 1983.

HIRAI, N. Input-output relations of lobules I and II of the cerebellar anterior lobe vermis in connexion with neck and vestibulospinal reflexes in the cat. **Neuroscience Research**, v. 4, n. 3, p. 167–184, 1 fev. 1987.

HOSHI, E. et al. The cerebellum communicates with the basal ganglia. **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 11, p. 1491–1493, nov. 2005.

HUANG, C.-M.; LIU, G.; HUANG, R. Projections from the cochlear nucleus to the cerebellum. **Brain Research**, v. 244, n. 1, p. 1–8, 22 jul. 1982.

IGLÓI, K. et al. Interaction Between Hippocampus and Cerebellum Crus I in Sequence-Based but not Place-Based Navigation. **Cerebral Cortex**, v. 25, n. 11, p. 4146-4154, 2015.

IMAMIZU, H. et al. Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. **Nature**, v. 403, n. 6766, p. 192–195, jan. 2000.

IMAMIZU, H; KAWATO, M. Brain mechanisms for predictive control by switching internal models: implications for higher-order cognitive functions. **Psychological Research** 73, 527-544, 2009.

ITO, M. Cerebellar Control of the Vestibular Neurons : Physiology and Pharmacology. Em: BRODAL, A.; POMPEIANO, O. (Eds.). **Progress in Brain Research**. [s.l.] Elsevier, 1972. v. 37p. 377–390.

ITO, M. Mechanisms of motor learning in the cerebellum1. **Brain Research**, Towards 2010, A brain Odyssey, The 3rd Brain Research Interactive. v. 886, n. 1, p. 237–245, 15 dez. 2000.

Jl, S. et al. Trait and state alterations in excitatory connectivity between subgenual anterior cingulate cortex and cerebellum in patients with current and remitted depression. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 317, p. 111356, 30 nov. 2021.

JIE, W.; PEI-XI, C. Discharge response of cerebellar Purkinje cells to stimulation of C-fiber in cat saphenous nerve. **Brain Research**, v. 581, n. 2, p. 269–272, 29 maio 1992.

JISSENDI, P.; BAUDRY, S.; BALÉRIAUX, D. Diffusion tensor imaging (DTI) and tractography of the cerebellar projections to prefrontal and posterior parietal cortices: A study at 3T. **Journal of Neuroradiology**, v. 35, n. 1, p. 42–50, 1 fev. 2008.

JÖRNTELL, H. Cerebellar physiology: links between microcircuitry properties and sensorimotor functions. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 1, p. 1-413, 2017.

JUNG, S. J. et al. Novel Cerebello-Amygdala Connections Provide Missing Link Between Cerebellum and Limbic System. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 16, 13 maio 2022.

KANG, S. et al. Recent Advances in the Understanding of Specific Efferent Pathways Emerging From the Cerebellum. **Frontiers in Neuroanatomy**, v. 15, 2021.

KAUFMANN, C. et al. Brain activation and hypothalamic functional connectivity during human non-rapid eye movement sleep: an EEG/fMRI study. **Brain**, v. 129, n. 3, p. 655-667, 2006.

KELLY, R. M.; STRICK, P. L. Cerebellar Loops with Motor Cortex and Prefrontal Cortex of a Nonhuman Primate. **The Journal of Neuroscience**, n. 23, v. 23, p. 8432-8444, 2003.

KONO, M. et al. Interneuronal NMDA receptors regulate long-term depression and motor learning in the cerebellum. **The Journal of Physiology**, v. 597, n. 3, p. 655-969, 2019.

PIERCE, J.E.; PÉRON, J. The basal ganglia and the cerebellum in human emotion. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v. 15, n. 5, p. 599-613, 2020.

KAWABATA, K. et al. Functional connector hubs in the cerebellum. **NeuroImage**, v. 257, p. 119263, 15 ago. 2022.

KAWATO, M.; WOLPERT, D. Internal Models for Motor Control. Em: **Novartis Foundation Symposium 218 - Sensory Guidance of Movement**. [s.l.] John Wiley & Sons, Ltd, [s.d.]. p. 291–307.

KAWATO, M.; WOLPERT, D. Internal Models for Motor Control. Em: **Novartis Foundation Symposium 218 - Sensory Guidance of Movement**. [s.l.] John Wiley & Sons, Ltd, [s.d.]. p. 291–307.

KELLY, E. et al. Regulation of autism-relevant behaviors by cerebellar–prefrontal cortical circuits. **Nature Neuroscience**, v. 23, n. 9, p. 1102–1110, set. 2020.

KHERADMAND, A.; ZEE, D. S. Cerebellum and Ocular Motor Control. **Frontiers in Neurology**, v. 2, 1 set. 2011.

KIM, C.-H. et al. Reduced spike frequency adaptation in Purkinje cells of the vestibulocerebellum. **Neuroscience Letters**, v. 535, p. 45–50, 22 fev. 2013.

KING, M. et al. Functional boundaries in the human cerebellum revealed by a multi-domain task battery. **Nature Neuroscience**, v. 22, n. 8, p. 1371–1378, ago. 2019.

KLAUS, J.; SCHUTTER, D. J. L. G. Functional topography of anger and aggression in the human cerebellum. **NeuroImage**, v. 226, p. 117582, 1 fev. 2021.

KOSTADINOV, D. et al. Predictive and reactive reward signals conveyed by climbing fiber inputs to cerebellar Purkinje cells. **Nature Neuroscience**, v. 22, n. 6, p. 950–962, jun. 2019.

KROHN, F. et al. The integrated brain network that controls respiration. **eLife**, v. 12, p. e83654, 8 mar. 2023.

KRUIHOF, E. S.; KLAUS, J.; SCHUTTER, D. J. L. G. The human cerebellum in reward anticipation and outcome processing: An activation likelihood estimation meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 149, p. 105171, 1 jun. 2023.

LARRY, N. et al. Cerebellar climbing fibers encode expected reward size. **eLife**, v. 8, p. e46870, 29 out. 2019.

LAURENS, J.; MENG, H.; ANGELAKI, D. E. Computation of linear acceleration through an internal model in the macaque cerebellum. **Nature Neuroscience** 16, 1701–1708, 2013.

- LI, P. et al. Purkinje cells of vestibulocerebellum play an important role in acute vestibular migraine. **Journal of Integrative Neuroscience**, v. 18, n. 4, p. 409-414, 2019.
- LOSCHKY, S. S. et al. Ultrastructural effects of sleep and wake on the parallel fiber synapses of the cerebellum. **eLife**, v. 11, p. e84199, 28 dez. 2022.
- LOW, A. Y. T. et al. Reverse-translational identification of a cerebellar satiation network. **Nature**, v. 600, n. 7888, p. 269–273, dez. 2021.
- LU, X. et al. New Cerebello-Cortical Pathway Involved in Higher-Order Oculomotor Control. **The Cerebellum**, v. 19, n. 3, p. 401–408, 1 jun. 2020.
- MAKLAD, A.; FRITZSCH, B. Development of vestibular afferent projections into the hindbrain and their central targets. **Brain Research Bulletin**, Functional Anatomy of Ear Connections, v. 60, n. 5, p. 497–510, 15 jun. 2003.
- MANZONI, D. The cerebellum and sensorimotor coupling: Looking at the problem from the perspective of vestibular reflexes. **The Cerebellum**, v. 6, n. 1, p. 24–37, 1 mar. 2007.
- MAQUET, P. et al. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. **Nature Neuroscience**, v. 3, n. 8, p. 831–836, ago. 2000.
- MARCHESI, G. F.; STRATA, P. Climbing fibers of cat cerebellum: modulation of activity during sleep. **Brain Research**, v. 17, n. 1, p. 145–148, 6 jan. 1970.
- MARCHESI, G. F.; STRATA, P. Mossy and climbing fiber activity during phasic and tonic phenomena of sleep. **Pflügers Archiv**, v. 323, n. 3, p. 219–240, 1 set. 1971.
- MASON, C. A.; CHRISTAKOS, S.; CATALANO, S. M. Early climbing fiber interactions with Purkinje cells in the postnatal mouse cerebellum. **Journal of Comparative Neurology**, v. 297, n. 1, p. 77–90, 1990.
- MATSUSHITA, M.; TANAMI, T. Spinocerebellar projections from the central cervical nucleus in the cat, as studied by anterograde transport of wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase. **Journal of Comparative Neurology**, v. 266, n. 3, p. 376–397, 1987.

MCCREA, R. A.; BAKER, R. Anatomical connections of the nucleus prepositus of the cat. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 237, n. 3, p. 377-407, 1985.

MEDINA, J. F. et al. Parallels between cerebellum- and amygdala-dependent conditioning. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 3, n. 2, p. 122–131, fev. 2002.

MIDDLETON, F. A.; STRICK, P. L. Anatomical Evidence for Cerebellar and Basal Ganglia Involvement in Higher Cognitive Function. **Science**, v. 266, n. 5184, p. 458-461, 1994.

MIDDLETON, F. A.; STRICK, P. L. Cerebellar Projections to the Prefrontal Cortex of the Primate. **Journal of Neuroscience**, v. 21, n. 2, p. 700–712, 15 jan. 2001.

MILLER, E. K.; COHEN, J. D. An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. **Annual Review of Neuroscience**, v. 24, n. Volume 24, 2001, p. 167–202, 1 mar. 2001.

MOBERGET, T. et al. Generalized Role for the Cerebellum in Encoding Internal Models: Evidence from Semantic Processing. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 8, p. 2871–2878, 19 fev. 2014.

MOULTON, E. A. et al. The cerebellum and pain: Passive integrator or active participator? **Brain Research Reviews**, v. 65, n. 1, p. 14–27, 5 out. 2010.

MURAKAMI, J. W. et al. Reduced Cerebellar Hemisphere Size and Its Relationship to Vermal Hypoplasia in Autism. **Archives of Neurology**, v. 46, n. 6, p. 689–694, 1 jun. 1989.

NAITO, E. et al. Internally Simulated Movement Sensations during Motor Imagery Activate Cortical Motor Areas and the Cerebellum. **The Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 9, p. 3683-3691, 2002.

NG, Y. S. et al. Comparison of Clinical Characteristics and Functional Outcomes of Ischemic Stroke in Different Vascular Territories. **Stroke**, v. 38, n. 8, 2007.

NOVELLO, M., BOSMAN, L.W.J., DE ZEEUW, C.I. A Systematic Review of Direct Outputs from the Cerebellum to the Brainstem and Diencephalon in Mammals. **The Cerebellum**, v. 23, n. 1, p. 210-239, 2024.

ONUKEI, Y. et al. Hippocampal–Cerebellar Interaction During Spatio-Temporal Prediction. **Cerebral Cortex**, v. 25, n. 2, p. 313-321, 2015.

PALESI, F. et al. Contralateral cortico-ponto-cerebellar pathways reconstruction in humans in vivo: implications for reciprocal cerebro-cerebellar structural connectivity in motor and non-motor areas. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 12841, 9 out. 2017.

PASALAR, S. et al. Force field effects on cerebellar Purkinje cell discharge with implications for internal models. **Nature Neuroscience**, v. 9, n. 11, p. 1404–1411, nov. 2006.

PASCUAL-LEONE, A. et al. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. **Journal of Neurophysiology**, v. 74, n. 3, p. 1037–1045, set. 1995.

PENHUNE, V. B.; DOYON, J. Cerebellum and M1 interaction during early learning of timed motor sequences. **NeuroImage**, v. 26, n. 3, p. 801–812, 1 jul. 2005.

PETACCHI, A. et al. Cerebellum and auditory function: An ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. **Human Brain Mapping**, v. 25, n. 1, p. 118-128, 2005.

PIERCE, E. T.; HODDEVIK, G. H.; WALBERG, F. The cerebellar projection from the raphe nuclei in the cat as studied with the method of retrograde transport of horseradish peroxidase. **Anatomy and Embryology**, v. 152, n. 1, p. 73–87, 1 jan. 1977.

PIERCE, K.; COURCHESNE, E. Evidence for a cerebellar role in reduced exploration and stereotyped behavior in autism. **Biological Psychiatry**, v. 49, n. 8, p. 655–664, 15 abr. 2001.

PIJPERS, A. et al. Precise Spatial Relationships between Mossy Fibers and Climbing Fibers in Rat Cerebellar Cortical Zones. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 46, p. 12067–12080, 15 nov. 2006.

POPA, L. S.; EBNER, T. J. Cerebellum, Predictions and Errors. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, vol. 12, 2019.

RABELLINO, D. et al. The Vestibulocerebellum and the Shattered Self: a Resting-State Functional Connectivity Study in Posttraumatic Stress Disorder and Its Dissociative Subtype. **The Cerebellum**, v. 22, n. 6, p. 1083–1097, 1 dez. 2023.

RAHIMI-BALAEI, M. et al. Embryonic stages in cerebellar afferent development. **Cerebellum & Ataxias**, v. 2, n. 1, p. 7, 11 jun. 2015.

RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **PAIN**, v. 161, n. 9, p. 1976, set. 2020.

RAMNANI, N. et al. The Cerebellum and Parietal Cortex Play a Specific Role in Coordination: A Pet Study. **NeuroImage**, v. 14, n. 4, p. 899–911, 1 out. 2001.

RAMNANI, N. The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 7, p. 511–522, jul. 2006.

RAMNANI, N. Frontal Lobe and Posterior Parietal Contributions to the Cortico-cerebellar System. **The Cerebellum**, v. 11, n. 2, p. 366–383, 1 jun. 2012.

ROMANO, V. et al. Functional Convergence of Autonomic and Sensorimotor Processing in the Lateral Cerebellum. **Cell Reports**, v. 32, n. 1, p. 107867, 7 jul. 2020.

RONDI-REIG, L. et al. The role of climbing and parallel fibers inputs to cerebellar cortex in navigation. **Behavioural Brain Research**, v. 132, n. 1, p. 11–18, 15 abr. 2002.

RUBERTONE, J. A.; HAINES, D. E. Secondary vestibulocerebellar projections to flocculonodular lobe in a prosimian primate, *Galago senegalensis*. **Journal of Comparative Neurology**, v. 200, n. 2, p. 255–272, 1981.

SACCHETTI, B.; SACCO, T.; STRATA, P. Reversible inactivation of amygdala and cerebellum but not perirhinal cortex impairs reactivated fear memories. **European Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 9, p. 2875–2884, 2007.

SACCHETTI, B.; SCALFO, B.; STRATA, P. Cerebellum and emotional behavior. **Neuroscience, New Insights in Cerebellar Function**. v. 162, n. 3, p. 756–762, 1 set. 2009.

SCHMAHMANN, J. D. The cerebellum and cognition. **Neuroscience Letters**, The Cerebellum in Health and Disease. v. 688, p. 62–75, 1 jan. 2019.

SCHONEWILLE, M. et al. Reevaluating the Role of LTD in Cerebellar Motor Learning. **Neuron**, v. 70, n. 1, p. 43–50, 14 abr. 2011.

SENS, P. M. et al. The role of the cerebellum in auditory processing using the SSI test. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 77, p. 584–588, out. 2011.

SHADMEHR, R.; HOLCOMB, H. H. Neural Correlates of Motor Memory Consolidation. **Science**, v. 277, n. 5327, p. 821–825, 8 ago. 1997.

SHINODA, Y. et al. The entire trajectory of single climbing and mossy fibers in the cerebellar nuclei and cortex. Em: **Progress in Brain Research**. Cerebellar modules: Molecules, morphology and function. [s.l.] Elsevier, 2000. v. 124p. 173–186.

SINGER, T. et al. Empathy for Pain Involves the Affective but not Sensory Components of Pain. **Science**, v. 303, n. 5661, 2004.

SNIDER, R. S.; MAITI, A. Cerebellar contributions to the papez circuit. **Journal of Neuroscience Research**, v. 2, n. 2, p. 133–146, 1976.

SNIDER, R. S.; STOWELL, A. Receiving areas of the tactile, auditory, and visual systems in the cerebellum. **Journal of Neurophysiology**, v. 7, n. 6, p. 331–357, nov. 1944.

SOKOLOV, A. A. et al. Biological motion processing: The left cerebellum communicates with the right superior temporal sulcus. **NeuroImage**, v. 59, n. 3, p. 2824–2830, 1 fev. 2012.

SOKOLOV, A. A. et al. Structural Loop Between the Cerebellum and the Superior Temporal Sulcus: Evidence from Diffusion Tensor Imaging. **Cerebral Cortex**, v. 24, n. 3, p. 626–632, 2014.

SOKOLOV, A. A.; MIALL, R. C.; IVRY, R. B. The Cerebellum: Adaptive Prediction for Movement and Cognition. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 21, n. 5, p. 313–332, 1 maio 2017.

STECINA, K.; FEDIRCHUK, B.; HULTBORN, H.; Information to cerebellum on spinal motor networks mediated by the dorsal spinocerebellar tract. **The Journal of Physiology**, v. 591, n. 22, p. 5433-5443, 2013.

STOODLEY, C. J.; SCHMAHMANN, J. D. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. **NeuroImage**, v. 44, n. 2, p. 489–501, 15 jan. 2009.

STOODLEY, C. J.; VALERA, E. M.; SCHMAHMANN, J. D. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. **NeuroImage**, v. 59, n. 2, p. 1560–1570, 16 jan. 2012.

STRENG, M. L.; FROULA, J. M.; KROOK-MAGNUSON, E. The cerebellum's understated role and influences in the epilepsies. **Neurobiology of Disease**, v. 183, p. 106160, 1 jul. 2023.

STRENG, M. L.; TETZLAFF, M. R.; KROOK-MAGNUSON, E. Distinct Fastigial Output Channels and Their Impact on Temporal Lobe Seizures. **The Journal of Neuroscience**, v. 41, n. 49, p. 10091-10107, 2021.

STRENG, M. L.; KROOK-MAGNUSON, E. The cerebellum and epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, *NEW*roscience 2018. v. 121, p. 106909, 1 ago. 2021.

STRENG, M. L.; POPA, L. S.; EBNER, T. J. Modulation of sensory prediction error in Purkinje cells during visual feedback manipulations. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 1099, 15 mar. 2018.

TAUB, A. H.; MINTZ, M. Amygdala conditioning modulates sensory input to the cerebellum. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 94, n. 4, p. 521–529, 1 nov. 2010.

TAVANO, A. et al. Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. **Brain**, v. 130, n. 10, p. 2646-2660, 2007.

TAVANO, A.; BORGATTI, R. Evidence for a link among cognition, language and emotion in cerebellar malformations. **Cortex**, *Language, Cognition and the Cerebellum: Grappling with an Enigma*. v. 46, n. 7, p. 907–918, 1 jul. 2010.

VAILLANCOURT, D. E.; MAYKA, M. A.; CORCOS, D. M. Intermittent Visuomotor Processing in the Human Cerebellum, Parietal Cortex, and Premotor Cortex. **Journal of Neurophysiology**, v. 95, n. 2, p. 922–931, fev. 2006.

VAN ES, D. M.; VAN DER ZWAAG, W.; KNAPEN, T. Topographic Maps of Visual Space in the Human Cerebellum. **Current Biology**, v. 29, n. 10, p. 1689- 1694.e3, 20 maio 2019.

VAN OVERWALLE, F. et al. Consensus Paper: Cerebellum and Social Cognition. **The Cerebellum**, v. 19, n. 6, p. 833–868, 1 dez. 2020.

VARSHA, V.; MURTHY, A.; PADHI, R. A Stochastic Optimal Control Model with Internal Feedback and Velocity Tracking for Saccadic Eye Movements. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 68, p. 102679, 1 jul. 2021.

VOOGD, J.; BARMACK, N. H. Oculomotor cerebellum. Em: BÜTTNER-ENNEVER, J. A. (Ed.). **Progress in Brain Research**. Neuroanatomy of the Oculomotor System. [s.l.] Elsevier, 2006. v. 151p. 231–268.

VOOGD, J. et al. Visuomotor Cerebellum in Human and Nonhuman Primates. **The Cerebellum** 11, 392-410, 2012.

WANG, J. et al. Reconstitution and structure of a plant NLR resistosome conferring immunity. **Science**, v. 364, n. 6435, 2019.

WANG, X. et al. Excitatory nucleo-olivary pathway shapes cerebellar outputs for motor control. **Nature Neuroscience**, v. 26, n. 8, p. 1394–1406, ago. 2023.

WATSON, T. C. et al. Anatomical and physiological foundations of cerebello-hippocampal interaction. **eLife**, v. 8, p. e41896, 17 jun. 2019.

WHITLOCK, J. R. Posterior parietal cortex. **Current Biology**, v. 27, n. 14, p. R691–R695, 24 jul. 2017a.

WHITLOCK, J. R. Posterior parietal cortex. **Current Biology**, v. 27, n. 14, p. R691–R695, 24 jul. 2017b.

XU, F.; FRAZIER, D. T. Role of the cerebellar deep nuclei in respiratory modulation. **The Cerebellum**, v. 1, n. 1, p. 35–40, 1 jan. 2002.

ZEIDLER, Z.; HOFFMANN, K.; KROOK-MAGNUSON, E. HippoBellum: acute cerebellar modulation alters hippocampal dynamics and function. **Journal of Neuroscience**, 7 ago. 2020.

ZHOU, H. et al. Cerebellar modules operate at different frequencies. **eLife**, v. 3, p. e02536, 7 maio 2014.

ZANCHETTI, A.; ZOCCOLINI, A. AUTONOMIC HYPOTHALAMIC OUTBURSTS ELICITED BY CEREBELLAR STIMULATION. **Journal of Neurophysiology**, v. 17, n. 5, p. 475-483, 1954.

## **ESTUDO 2: Uma nova visão do papel do cerebelo no processamento da dor**

José Mário Prati; Anna Carolyn Lepesteur Gianlorenço

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Departamento de Fisioterapia,  
Universidade Federal de São Carlos.

Palavras-chave: cerebelo, nocicepção, dor aguda, dor crônica, processamento

Publicado no periódico **Journal of Neural Transmission**. Fator de Impacto: 3.2. Qualis:

A2. doi: <https://doi.org/10.1007/s00702-024-02872-1>

## 2. INTRODUÇÃO

A dor é uma condição que afeta milhões de pessoas ao redor do mundo. Foi estimado que o custo com tratamentos relacionados à dor nos Estados Unidos gira em torno de 560 a 635 bilhões de dólares (Gaskin, Richard, 2012). Já no Brasil, os custos estimados com o tratamento de dor cervical e dor lombar são de 600 milhões de dólares ou 2.3 bilhões de reais (Marques *et al.* 2024). A Associação Internacional para o Estudo da Dor definiu a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a danos teciduais reais ou potenciais” (Raja *et al.* 2020).

A dor pode ser dividida temporalmente em 2 tipos: dor aguda e dor crônica. A dor crônica é a dor persistente ou recorrente por mais de 3 meses (Barke *et al.* 2022). As lâminas de Rexed I, II e V do corno dorsal da medula espinal são as regiões conhecidas por receber estímulos oriundos de terminações nervosas livres que carregam estímulos nociceptivos (Light, Perl, 1979). Esses estímulos nociceptivos alcançam estruturas supraespinhais incluindo o tálamo e o córtex cerebral (Hylden, Anton, Nahin, 1989; Burstein, Dado, Giesler Jr, 1990; Spike *et al.* 2003) através das vias espinotalâmica e espinorreticular (Cartens, Trevino, 1978; Ammons, 1987). Na persistência ou recorrência de um estímulo nociceptivo, ocorrem mudanças no processamento sensorial espinal, o que inclui aumento da secreção de neurotransmissores como glutamato, substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e fatores neurotróficos incluindo fator neurotrófico derivado do cérebro e fator de crescimento neural, levando a um aumento do sinal neural e neuroplasticidade mal adaptativa, os quais são processos que levam ao fenômeno da sensibilização central (Woolf, 1973; Woolf, Salter, 2000). A neuroplasticidade mal adaptativa relacionada à dor também abrange centros supraespinhais, o que leva ao aumento da percepção de dor (Lamour, Guilbaud, Willer, 1983; Doetsch, 2009).

Melzack e Casey (1968) discorreram sobre três dimensões da experiência humana da dor, sendo elas a dimensão sensório-discriminativa, afetivo-motivacional e cognitiva-avaliativa. A dimensão sensório-discriminativa permite a identificação das características do estímulo nociceptivo, incluindo o tipo, tempo e localização. Essa dimensão contribui para mecanismos de reflexo neural objetivados a proteger e prevenir dano tecidual. A dimensão afetiva-motivacional está relacionada com o processamento

emocional do estímulo nociceptivo, ativando comportamentos defensivos. Já a dimensão cognitivo-avaliativo tem relação com a avaliação e consequências do processamento nociceptivo.

Estudos da década de 80 demonstraram que um estímulo nocivo desencadeava atividade tônica e robusta nas células de Purkinje e que estimulação de fibras A delta e do tipo C ativavam células de Purkinje no lobo cerebelar anterior ipsilateral a região de oferta do estímulo (Ekerot *et al.* 1987 a,b). Estimulação elétrica em áreas do lobo anterior intermediário e em regiões de núcleos profundos, ocasionava aumento do limiar nociceptivo em macacos (Siegel e Wepsic, 1974). Em indivíduos com AVC cerebelar ou que realizaram remoção tumoral cirúrgica, foram identificadas alterações na percepção de dor e redução da inibição descendente da dor (Ruscheweyh *et al.* 2014; Silva *et al.* 2019). O envolvimento do cerebelo no processamento da dor oriunda de crescentes evidências demonstrando a chegada de sinais nociceptivos no cerebelo e mudanças de percepção da dor relacionadas à lesão cerebelar e sua estimulação. Estudos recentes se concentraram na identificação espacial de ativação cerebelar no processamento nociceptivo e nas vias que transmitem estímulos nociceptivos para o cerebelo.

## **2.1. OBJETIVO**

Considerando os achados de estudos prévios sobre a atividade cerebelar no processamento da dor e nocicepção, o objetivo deste estudo é discorrer sobre as principais regiões de ativação cerebelar, bem como suas conexões com outras do sistema nervoso no processamento da dor.

## **2.2. MÉTODOS**

Foram realizadas buscas no Pubmed e Google Acadêmico até 30 de Junho de 2024 utilizando diferentes termos de busca (cerebelo, dor, dor aguda, dor crônica) e operadores Booleanos AND e OR para uma busca abrangente na literatura sobre a

relação anatômica, fisiológica e funcional do cerebelo com a nocicepção e dor. Foram avaliados os estudos com informações relevantes sobre o tópico principal, sendo estas informações coletadas e sintetizadas. Foi analisada a ativação cerebelar em resposta ao estímulo nociceptivo, a localização da ativação cerebelar e as conexões do cerebelo com outras regiões encefálicas.

## **2.3. RESULTADOS**

### **2.3.1. Envolvimento do cerebelo em diferentes tipos e localizações de dor**

#### *2.3.1.1. Estudos pré-clínicos*

Estudos pré-clínicos tornam evidente o envolvimento do cerebelo em vários aspectos do processamento da dor. Adaptações moleculares, anatômicas e fisiológicas no cerebelo são observadas em resposta a estímulos nociceptivos de diferentes modalidades como é demonstrado por diferentes métodos.

Existe uma relação entre a atividade do cerebelo e outras áreas cerebrais responsáveis pelo processamento da dor. Em um estudo, a distensão colorretal nociva em ratas ovariectomizadas submetidas a um estressor e tratadas com 17  $\beta$ -estradiol resultou na ativação do cerebelo, assim como de outras estruturas envolvidas na modulação da dor, incluindo a amígdala, o córtex cingulado anterior, a ínsula e o núcleo parabraquial (Hubbard *et al.* 2016). O cerebelo apresenta locais significativos de ligação para o CGRP. Uma pesquisa demonstrou que a injeção de CGRP no núcleo cerebelar medial direito provocou dor espontânea em camundongos, acompanhada por sintomas como ansiedade, aversão à luz e hipersensibilidade tátil (Wang *et al.* 2022). Outro estudo recente indicou que a dor crônica e a depressão induzidas por ácido salino resultam na redução do receptor vaniloide tipo 1 (TRPV1) e de vias moleculares associadas em ratos. No entanto, a aplicação de eletroacupuntura no acuponto ST36 levou à diminuição da hiperalgesia mecânica e térmica, à redução dos comportamentos depressivos e à restauração dos níveis de TRPV1 e de moléculas associadas nos lóbulos cerebelares VI, VII e VIII (Lottering *et al.* 2021). Esses achados indicam que o cerebelo desempenha um papel tanto na percepção sensorial da dor quanto no seu componente

emocional, interagindo com outras áreas cerebrais envolvidas na regulação emocional e influenciando a manifestação de comportamentos ansiosos e depressivos.

Durante o desenvolvimento da dor neuropática, a atividade no cerebelo aumenta progressivamente ao longo de semanas (Kim *et al.* 2015b). A alodinia mecânica em ratos com dor neuropática espinhal também desencadeia uma intensa atividade cerebelar (Cui *et al.* 2023). Por outro lado, a atividade cerebelar pode ser modulada através da estimulação do córtex motor em modelos animais de dor neuropática. Estudos demonstraram que a estimulação do córtex motor altera a atividade do cerebelo, assim como de outras estruturas cerebrais, como o tálamo, o estriado e a substância cinzenta periaquedutal. Essa modulação das áreas cerebrais envolvidas nas vias ascendentes e descendentes da dor contribui para a redução da dor neuropática (Kim *et al.* 2015a). Além disso, a atividade cerebelar pode ser influenciada farmacologicamente pela infusão de remifentanil em gatos expostos à estimulação mecânica nociva (Nagakubo *et al.* 2017). Além das evidências pré-clínicas que demonstram a atividade cerebelar em condições de dor, estudos preliminares sugerem que essa atividade pode ser regulada, resultando na redução da dor.

A maioria dos estudos pré-clínicos não são precisos em identificar a localização da atividade cerebelar em seus variados lóbulos. Estudos eletrofisiológicos e com o uso de marcadores metabólicos podem ajudar a identificar de maneira mais precisa a atividade do cerebelo diante de estímulos nociceptivos e condições dolorosas.

#### *2.3.1.2. Estudos clínicos*

Escassos estudos em humanos exploraram o papel do cerebelo no processamento da nocicepção e da dor. A maioria dessas pesquisas conta com amostras reduzidas, utiliza diferentes tipos de estímulos nocivos e apresenta resultados variados quanto às regiões cerebelares ativadas (Tabela 1). No entanto, há um padrão de ativação recorrente em áreas como os lóbulos IV, V, VI, VII, Crus I e Crus II (Figura 1).

**Tabela 1.** Estudos clínicos que demonstram ativação cerebelar na presença de um estímulo nociceptivo

Autor/ano	População	Recursos usados para avaliação	Estímulo nocivo oferecido	Instrumentos usados para avaliação da dor	Local de estimulação	Áreas cerebelares ativadas
Helchem <i>et al.</i> 2003	Indivíduos saudáveis	fMRI	Estímulo nocivo térmico	VAS	Mão direita	Aumento de atividade no lóbulo hemisférico VI bilateral  Núcleos profundos  Lóbulo vermal III  Lóbulos hemisféricos III-VI ipsilateral

Borsook <i>et al.</i> 2008	Indivíduos com dor neuropática	fMRI	Estímulo térmico e mecânico não- nocivo	-	Lado direita da face em território da segunda divisão do nervo trigêmio	Aumento de atividade no lóbulo IV esquerdo  Lóbulos V e VI bilateral  Crus I e Crus II direito  Lóbulo VII B ipsilateral  Núcleo denteado bilateral
----------------------------------	--------------------------------------	------	---	---	--	--

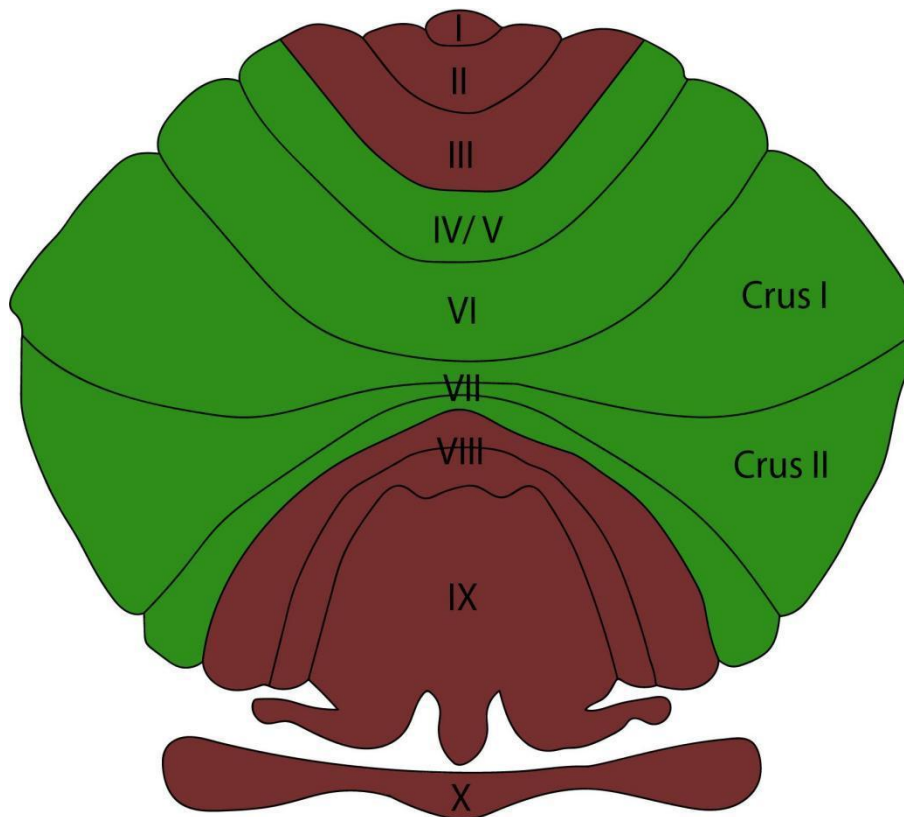
<p>Claassen <i>et al.</i> 2017</p>	<p>Indivíduos com Síndrome do Intestino Irritável</p>	<p>fMRI</p>	<p>Distensão retal nociva</p>	<p>VAS</p>	<p>Reto</p>	<p>Três grupamentos de ativação: 1)Lóbulo V  Lóbulo vermal VI  Cerebelo intermediário bilateral  Núcleo dentado e interpósito direito  2)Lóbulos direito VIIa, VIIb e lóbulo X  3)Lóbulo VI lateral direito  Crus I direito</p>
--	---	-------------	---------------------------------------	------------	-------------	---

Mehner, May, 2019	Indivíduos com migrânea	MRI	Transmissão de amônia gasosa altamente concentrada	VAS	Ambas as mãos	Aumento de atividade em Crus I esquerdo  Aumento do volume de substância cinzenta em lóbulos VI, VIIb, VIIIa
Claassen <i>et al.</i> 2020	Mulheres saudáveis	fMRI	Distensão retal e estímulo quente cutâneo	VAS	Reto e antebraço esquerdo	Aumento de atividade em lóbulos VI  Lóbulo VI hemisférico bilateral  Lóbulo V  Crus I  Lóbulo VIIb  Lóbulo VIII

Richardson <i>et al.</i> 2020	Indivíduos com dor neuropática relacionada a a lesão medular	fMRI	-	-	-	Redução de atividade em Crus I e Crus II bilateral
Basedau <i>et al.</i> 2023	Indivíduos saudáveis	fMRI	Estimulação elétrica	VAS	Três ramos do nervo trigêmeo (oftálmico, maxilar e mandibular) e nervo occipital maior	Aumento de atividade em lóbulos I-IV, V, e VI bilateral Vermis Crus I

Notas: Síntese dos estudos clínicos demonstrando ativação cerebelar na presença de estímulo nociceptivo. fMRI: functional magnetic resonance imaging; MRI: magnetic resonance imaging; VAS: Visual Analogue Scale

**Figura 1.** Regiões de atividade cerebelar na presença de estímulo nocivo



Notas: Estudos sobre a atividade cerebelar em resposta a estímulos nocivos indicam a ativação de regiões nos lobos anterior (lóbulos IV e V) e posterior (lóbulos VI, VII, Crus I e Crus II) do cerebelo. As regiões em verde indicam as regiões supracitadas.

Evidências sugerem que estímulos térmicos nociceptivos ativam o vermis anterior, o lóbulo hemisférico VI bilateral e os núcleos cerebelares profundos. Além disso, a ativação cerebelar pode se expandir para o lóbulo vermal III e para os lóbulos hemisféricos ipsilaterais III-VI, dependendo da intensidade da dor percebida (Helmchen *et al.* 2003). Já a estimulação nociceptiva em regiões da cabeça inervadas pelo nervo trigêmeo resultou em atividade cerebelar bilateral nos lóbulos I-IV, V e VI, no vermis e em Crus I (Basedau *et al.* 2024).

Pesquisas envolvendo indivíduos com dor neuropática apresentam algumas controvérsias. Um estudo demonstrou que a estimulação da segunda divisão do nervo trigêmeo direito resultou em aumento da atividade em regiões cerebelares associadas ao processamento cognitivo, como o Crus II e o lóbulo VIIB, além de áreas ligadas ao

processamento sensório-cognitivo, incluindo o lóbulo VI (Borsook *et al.* 2008). Por outro lado, em indivíduos com dor neuropática decorrente de lesão medular, observou-se uma redução da atividade em Crus I e Crus II, particularmente no hemisfério esquerdo, quando comparados a indivíduos sem dor neuropática (Richardson *et al.* 2021). A escassez de estudos sobre a atividade cerebelar na dor neuropática limita conclusões definitivas. No entanto, evidências preliminares sugerem que a atividade cerebelar pode variar conforme os diferentes aspectos espaciais e temporais da dor neuropática. Dado que indivíduos com dor, especialmente aqueles com dor crônica, apresentam adaptações neurais no sistema nervoso, é possível que o cerebelo exiba padrões distintos de ativação, desempenhando papéis diferenciados no processamento da dor neuropática aguda e crônica. Pesquisas futuras poderão esclarecer melhor a influência do cerebelo nesse contexto.

O cerebelo não está apenas envolvido no processamento da dor proveniente de aferentes nociceptivos periféricos, mas também desempenha um papel na dor nociplástica, um tipo de dor que ocorre mesmo sem a presença de dano tecidual real ou potencial. Nesse contexto, estudos indicam alterações estruturais e funcionais em Crus I e Crus II de indivíduos com enxaqueca, evidenciando uma redução na conectividade dessas regiões com o tálamo e áreas corticais superiores, como o córtex pré-frontal e o córtex parietal posterior (Mehnert, May, 2019). Além disso, a participação do cerebelo na enxaqueca sem aura foi sugerida em outro estudo, que identificou redução da anisotropia fracionada nos lobúlos V e VI bilateralmente e no lóbulo vermal VI, acompanhada por um aumento dos índices de difusividade no pedúnculo cerebelar inferior direito. Os pesquisadores sugerem que essas alterações microestruturais podem estar associadas a uma disfunção na condução e integração das informações sensório-motoras da medula espinhal para o cerebelo, resultando em uma modulação disfuncional da dor em níveis superiores e contribuindo para o mecanismo patológico da enxaqueca sem aura (Qin *et al.* 2019). No caso da Síndrome do Intestino Irritável (SII), um aumento da atividade cerebelar foi identificado no lóbulo vermal VI, no lóbulo cerebelar intermediário VIII e no lóbulo hemisférico VI em condições de condicionamento do medo (Claassen *et al.* 2017). Além disso, mulheres com SII apresentaram aumento da atividade cerebelar associado a sintomas de depressão e ansiedade (Rosenberger *et al.* 2013).

Além da dor somática, a dor visceral também pode desencadear atividade no cerebelo. Por exemplo, em casos de dor abdominal crônica, foi observada uma redução no volume cerebelar, acompanhada por uma diminuição da área de superfície da rede de modo padrão e uma redução do volume da amígdala bilateral e do tronco encefálico (Bhatt *et al.*, 2024). Essas estruturas têm um papel fundamental na regulação da resposta autonômica à dor visceral (Napadow *et al.* 2019; Han, Neugebauer, 2004; Sadler *et al.* 2017). Diante desses achados, é possível que o cerebelo participe da modulação autonômica no contexto da dor visceral, pois integra uma ampla rede neural envolvida nessa função. O aumento da ativação cerebelar em regiões como o lóbulo V, lóbulo vermal bilateral e hemisférico VI, Crus I, lóbulo VIIb e VIII durante distensões retais controladas (Claassen *et al.* 2020) sugere uma sobreposição significativa entre os mecanismos de processamento da dor visceral e da dor somática. Estudos futuros podem explorar possíveis diferenças nesse processamento. Uma hipótese relevante é a existência de uma correlação funcional entre o cerebelo e outras estruturas cerebrais envolvidas na regulação autonômica, como o hipotálamo, diante de um estímulo nociceptivo. Essa possibilidade é sustentada por evidências de conectividade entre o cerebelo e o hipotálamo (Çavdar *et al.* 2018). Além disso, estudos que demonstraram atividade hipotalâmica em resposta à estimulação nociceptiva traumática (Hsieh *et al.* 1996) e à acupuntura (Hsieh *et al.* 2001) também identificaram atividade cerebelar. Esclarecer a relação entre o cerebelo e o hipotálamo no processamento da dor, especialmente na regulação autonômica, pode ser essencial para avançar nessa área de estudo. No entanto, até o momento, não há relatos de pesquisas que tenham investigado diretamente essa correlação.

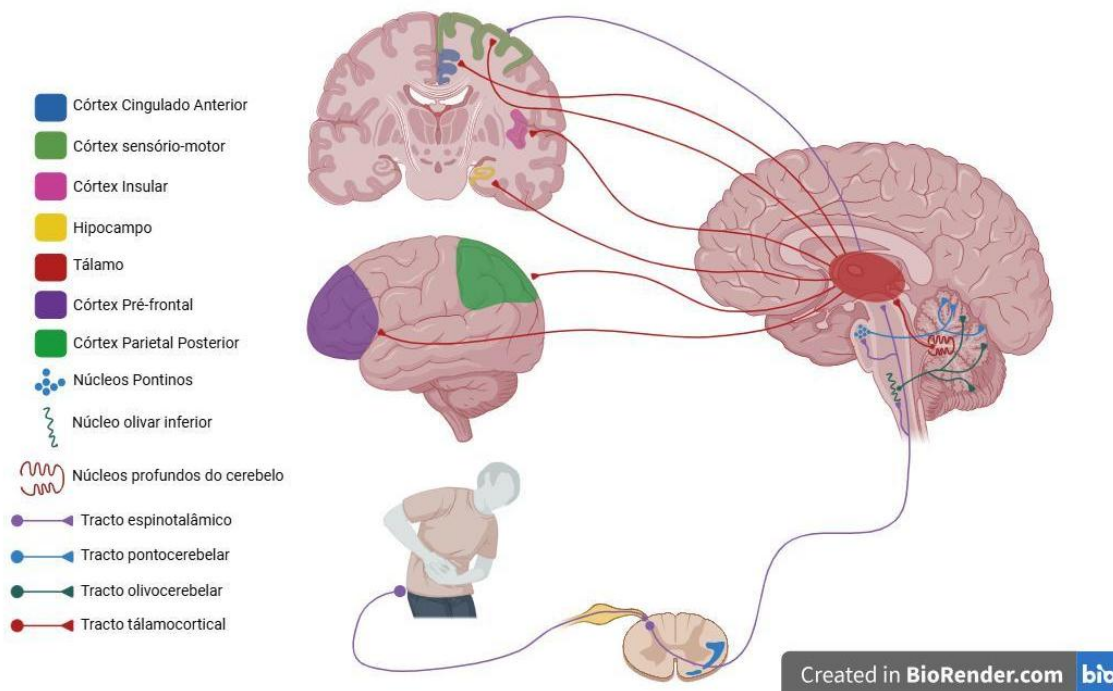
Pesquisas têm explorado a relação entre a dor crônica e as características anatômicas e fisiológicas do cerebelo. Em um estudo com indivíduos diagnosticados com fibromialgia, a tractografia revelou uma conectividade densa dentro do cerebelo, com um maior grau de conexões identificadas em Crus I, lóbulo IV/V e VI. Além disso, conexões significativas também foram observadas entre o cerebelo e outras regiões cerebrais, como o lóbulo parietal inferior direito, o giro para-hipocampal bilateral e o córtex orbitofrontal bilateral. A densidade dessas conexões estava associada a uma maior hiperalgesia da dor evocada e a um impacto clínico mais pronunciado da dor (Kim *et al.* 2015a). Outro estudo demonstrou que a região bilateral de Crus II exerce um papel relevante em indivíduos com dor lombar crônica. Foi observado que Crus II

bilateral apresentou uma redução na influência excitatória sobre o lóbulo paracentral e um aumento na influência inibitória sobre a área motora suplementar (Chen *et al.* 2023). Além disso, evidências sugerem que, em certos subgrupos de idosos com dor crônica e alterações na marcha, há uma correlação com a perda de substância cinzenta no cerebelo (Lipat *et al.* 2022). Esses achados indicam que diferentes condições de dor crônica estão associadas a modificações estruturais e funcionais no cerebelo e em sua conectividade com outras áreas cerebrais. No entanto, ainda há muito a ser investigado sobre as adaptações cerebelares desconhecidas, sua conectividade e seu papel em distintos contextos espaço-temporais da dor crônica.

### *2.3.1.3. A potencial influência do cerebelo no processamento multidimensional da dor e na modulação da dor*

Estudos voltados para a identificação da atividade cerebelar no processamento nociceptivo indicam que o cerebelo possui uma organização somatotópica em relação à localização do estímulo doloroso, conforme o modelo de representação somatotópica atualmente aceito (Manni, Patrosini, 2004). Dada a complexidade do processamento da dor, que envolve múltiplas dimensões e experiências subjetivas, um estudo demonstrou que a estimulação mecânica dolorosa induziu conectividade funcional entre os lóbulos IV-V do vermis, IV-V-VI dos hemisférios cerebelares, VIIb, Crus I e Crus II com diversas estruturas cerebrais associadas ao processamento sensorio-motor, cognitivo e emocional (Diano *et al.* 2016). Como destacado anteriormente, a maioria dos estudos disponíveis até o momento descreve uma organização somatotópica da atividade cerebelar em resposta a estímulos nociceptivos. No entanto, a ativação de determinadas áreas do lobo posterior do cerebelo, que não contemplam essa representação somatotópica, sugere um possível envolvimento dessas regiões no processamento dos aspectos emocionais e cognitivos da dor. Esse achado reforça a hipótese de que o cerebelo desempenha um papel na integração das diferentes dimensões da dor, sendo as dimensões sensorio-discriminativa, afetivo-motivacional e cognitivo-avaliativa (Figura 2).

**Figura 2.** Conectividade cerebelar no processamento da dor



Notas: As fibras nociceptivas chegam da periferia e entram na medula espinhal pelo corno posterior. As fibras cruzam a linha média e ascendem pela medula espinhal pelo trato espinotalâmico lateral até o córtex cerebral. Quando essas fibras chegam ao tronco cerebral, projeções colaterais são enviadas para os núcleos olivar inferior e pontino, que por sua vez se projetam para várias regiões dos lobos anterior e posterior do cerebelo (Figura 1). Projeções eferentes do cerebelo são enviadas para várias regiões do cérebro, incluindo o córtex pré-frontal, córtex parietal posterior, córtex sensório-motor, córtex cingulado anterior, ínsula, hipocampo e amígdala (não mostrado) no processamento da dor. O cerebelo pode estar envolvido no processamento multidimensional da dor, uma vez que as regiões do cérebro destacadas na figura participam do processamento sensorial, cognitivo e emocional. Adaptado de Prati e Gianlorenço (2025). Criado com BioRender.com.

Diversos estudos indicam que os limites anatômicos dos lóbulos cerebelares nem sempre correspondem às suas subdivisões funcionais e que áreas semelhantes do cerebelo podem estar envolvidas em múltiplas funções (King *et al.* 2019; Stoodley *et al.* 2012; Baumann, Mattingley, 2012). Essas descobertas se alinham com pesquisas sobre as regiões cerebelares envolvidas no processamento da dor. Por exemplo, áreas do cerebelo ativadas durante o processamento da dor também demonstram participação em funções motoras (Guell, Schmahmann, 2020), cognitivas (Schmahmann, 2019; D'Mello *et al.* 2020) e emocionais (Baumann, Mattingley, 2012). Além disso, há evidências de que o cerebelo integra componentes sensório-motores, cognitivos e emocionais na modulação da dor. Estudos mostram que a atividade cerebelar associada ao

processamento da dor e do movimento ocorre em regiões sobrepostas, como os lóbulos bilaterais VI e VIIB, além de se correlacionar com outras áreas cerebrais, como o tálamo, a área motora suplementar, a área motora pré-suplementar e o córtex cingulado anterior (Coombes, Misra, 2016). Adicionalmente, a interação entre o cerebelo e o córtex motor primário pode ser alterada tanto pela presença da dor quanto por intervenções terapêuticas que modulam a percepção sensorial da dor (Baarbé *et al.* 2018). Esses achados sugerem que o cerebelo pode influenciar o córtex motor de diferentes maneiras dependendo da intensidade da dor percebida. No entanto, ainda não há consenso sobre a natureza exata dessa influência, destacando a necessidade de estudos adicionais para esclarecer esse mecanismo.

As estratégias terapêuticas que recrutam funções cognitivas, como a realidade virtual, têm demonstrado um impacto na atividade cerebelar relacionada à dor. Por exemplo, em pacientes com queimaduras, a exposição à realidade virtual combinada com o tratamento usual resultou na supressão da atividade cerebelar relacionada à dor, em comparação com o tratamento sem essa intervenção (Bermo *et al.* 2020). Além disso, a conectividade funcional do cerebelo com outras regiões cerebrais envolvidas no processamento sensorial e emocional da dor já foi evidenciada em diferentes contextos. Um estudo mostrou que tanto a dor experimentada por um indivíduo quanto a observação de um ente querido recebendo um estímulo doloroso ativam o cerebelo e sua conectividade com o córtex cingulado caudal e rostral posterior, a ínsula anterior e média bilateral e o tronco encefálico (Singer *et al.* 2004). A atenção, tanto direcionada quanto não direcionada à fonte da dor, também pode modular a atividade cerebelar, possivelmente por meio da influência de estruturas como o córtex pré-frontal. Estudos prévios demonstraram que a atenção ao estímulo nociceptivo afeta a percepção da dor (Moore *et al.* 2012; Eccleston, 1994).

Recentemente, um estudo indicou que o cerebelo pode estar envolvido no comportamento de aceitação da dor em indivíduos com cefaleia. Foi observada uma maior conectividade funcional em estado de repouso entre o cerebelo e a rede sensório-motora lateral direita, a rede cerebelar anterior e o polo occipital direito, bem como outras regiões cerebrais. Por outro lado, houve redução da conectividade funcional entre o cerebelo direito e a rede de saliência pré-frontal rostral direita, além de redução na conectividade entre o cerebelo esquerdo e as redes cerebelares anterior e posterior (Vasiliou *et al.* 2024). Essas descobertas reforçam a hipótese de que o cerebelo

desempenha um papel no processamento multidimensional da dor, influenciando aspectos sensório-motores, emocionais e cognitivos.

O medo do movimento, conhecido como cinesiofobia, é um fenômeno frequentemente observado em pessoas com dor crônica e pode estar relacionado a alterações na conectividade funcional do cerebelo. Um estudo recente demonstrou que, em indivíduos com dor patelofemoral, a cinesiofobia foi associada ao aumento da atividade neural em regiões cerebrais envolvidas no processamento cognitivo de ordem superior, incluindo o Crus I e Crus II direito (Foss *et al.* 2022). Adicionalmente, indivíduos com dor anterior no joelho apresentaram um aumento na conectividade funcional entre o cerebelo anterior e a rede sensório-motora contralateral. Em indivíduos com pensamentos catastróficos sobre a dor, também foi observada uma maior conectividade funcional entre áreas da rede do modo padrão e o cerebelo posterior (Sanchis-Alfonso *et al.* 2023). Esses achados sugerem que o cerebelo participa de redes neurais que envolvem tanto o processamento sensório-motor quanto aspectos cognitivos e emocionais da dor. A neuroplasticidade maladaptativa frequentemente presente em condições de dor crônica pode estar associada a alterações na conectividade do cerebelo com outras regiões cerebrais. Alterações estruturais, bioquímicas e funcionais nos centros espinhais que conduzem estímulos nociceptivos podem facilitar modificações em centros supraespinhais que recebem essas projeções, influenciando a percepção da dor (Boadas-Vaello *et al.* 2017). Essas modificações podem contribuir para o desenvolvimento de padrões comportamentais maladaptativos, como a cinesiofobia e a catastrofização da dor. Diante dessas evidências, sugere-se que o cerebelo desempenha um papel essencial em toda a via de processamento da dor, desde a recepção de aferentes nociceptivos até o processamento cortical de aspectos sensoriais, emocionais e cognitivos da dor. Entretanto, até o momento, não há estudos que explorem diretamente a relação funcional do cerebelo nesses processos multidimensionais. Essa lacuna na literatura destaca a necessidade de investigações futuras para esclarecer melhor o papel do cerebelo na dor crônica e em seus desdobramentos comportamentais.

O envolvimento do cerebelo na modulação da dor, especialmente no que diz respeito à inibição endógena da dor, tem sido evidenciado em estudos recentes. O estudo de Cacciola e colaboradores (2019) demonstrou uma conectividade densa entre a substância cinzenta periaquedutal (PAG) e os núcleos cerebelares profundos,

especialmente o núcleo fastigial. Além disso, os lóbulos do vermais VI, VIIIa, VIIIb, IX e X, assim como o lóbulo hemisférico IX, mostraram conectividade com o PAG. Essas descobertas sugerem que o cerebelo pode estar diretamente envolvido na modulação da dor, possivelmente por meio de sua interação com estruturas cerebrais que regulam a dor e a analgesia. Adicionalmente, um estudo anterior de Yelle e colaboradores (2009) mostrou que a atividade cerebelar se correlaciona positivamente com a atividade da PAG, especialmente durante a analgesia compensada. Isso sugere que o cerebelo pode desempenhar um papel crucial na ativação de mecanismos endógenos de controle da dor, potencialmente facilitando a modulação da dor por meio de sua conexão com a PAG. Além da conexão do cerebelo com a PAG, há também a possibilidade de que outras estruturas do tronco encefálico, como o locus coeruleus e a medula rostral ventromedial, possam estar envolvidas nesse processo. Contudo, essas conexões ainda não foram suficientemente exploradas, sendo uma área promissora para investigações futuras. Esse envolvimento do cerebelo em processos de inibição endógena da dor adiciona uma camada de complexidade ao entendimento das funções do cerebelo no processamento da dor, destacando sua relevância não apenas na percepção da dor, mas também em sua modulação por mecanismos internos do organismo.

#### *2.3.1.4. O cerebelo como alvo terapêutico para tratamento da dor*

Os estudos que utilizam técnicas de neuromodulação para estimular o cerebelo, particularmente com a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), têm mostrado efeitos interessantes no tratamento e modulação da dor. A ETCC é uma técnica não invasiva e segura, que se baseia no uso de uma corrente elétrica fraca para estimular áreas corticais específicas do cérebro, com a possibilidade de influenciar tanto o processamento da dor quanto outros aspectos neurológicos. Se tratando de estimulação cerebelar para o tratamento da dor, estudos recentes posicionaram o eletrodo anódico 2 cm abaixo do ínion, com o eletrodo de referência posicionado no braço (Bocci *et al.* 2019; Stacheneder *et al.* 2023). Apenas um estudo posicionou o eletrodo anódico no cerebelo direito (Pereira *et al.* 2017). O estudo de Bocci e colaboradores (2019) demonstrou que a ETCC cerebelar anódica pode ser eficaz na redução de dor paroxística, além de melhorar sensações não dolorosas e movimentos de membros fantasmas em indivíduos com amputação de membros superiores. Os efeitos da ETCC parecem ser dependentes da polaridade do estímulo. Por exemplo, a ETCC

cerebelar anódica tem mostrado aumentar a inibição endógena da dor em indivíduos saudáveis, enquanto a ETCC cerebelar catódica resultou em um aumento na percepção da dor e uma diminuição na inibição endógena da dor (Stacheneder *et al.* 2023). Além disso, a ETCC cerebelar catódica levou a um aumento nas pontuações na escala visual analógica (VAS) e a um aumento significativo nas amplitudes dos potenciais evocados por laser, sugerindo que essa abordagem pode não ser benéfica para a redução da dor (Bocci *et al.* 2015). Em indivíduos saudáveis, a ETCC cerebelar anódica aumentou o limiar da dor no membro inferior (Pereira *et al.* 2017). A intensidade da corrente foi de 2 mA em todos os estudos, e a duração variou entre 10 e 20 min.

Infelizmente, os estudos presentes na literatura têm tamanho amostral pequeno e, embora demonstrem resultados positivos da ETCC cerebelar anódica na redução da percepção da dor e no aumento da inibição endógena da dor e do limiar da dor, os efeitos da ETCC cerebelar para o tratamento da dor permanecem inconclusivos. Estudos com tamanho amostral maior, conduzidos com indivíduos que vivenciam diferentes tipos de dor, são necessários para elucidar o verdadeiro potencial do cerebelo como um alvo terapêutico para o tratamento da dor.

## **2.4. CONCLUSÃO E DIREÇÕES FUTURAS**

A dor é um processamento do sistema nervoso que envolve a participação de variadas regiões cerebrais. Estudos presentes na literatura mostram que algumas regiões do cerebelo, incluindo os lóbulos IV, V, VI, VII, Crus I e Crus II participam do processamento da dor. Essas regiões cerebelares também demonstram participar do processamento de funções sensório-motoras, emocionais e cognitivas, indicando que o cerebelo pode exercer influência em diferentes condições do processamento da dor. Estudos recentes mostraram alterações estruturais no cerebelo e sua conectividade com outras estruturas cerebrais no processamento da dor, que se refletem em alterações funcionais.

O cerebelo já tem sido alvo terapêutico para o tratamento de diversos distúrbios do movimento, como distonia, tremor essencial e ataxia. Recentes estudos

neuroanatômicos e neurofisiológicos sugerem que o cerebelo pode estar envolvido no processamento multidimensional da dor e na modulação da dor. Serão necessários novos estudos para confirmar ou refutar essa hipótese, considerando os diferentes contextos espaciais e temporais da dor. Por fim, o cerebelo pode possuir um potencial terapêutico para o tratamento da dor, contudo, poucos estudos reforçam essa possibilidade. Mais estudos de alta qualidade metodológica, utilizando recursos terapêuticos tecnológicos, como a neuromodulação, são necessários para identificar o papel terapêutico do cerebelo no tratamento da dor.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMMONS, W. S. Characteristics of spinoreticular and spinothalamic neurons with renal input. **Journal of Neurophysiology**, v. 58, n. 3, p. 480–495, set. 1987.

BAARBÉ, J. K. et al. Subclinical recurrent neck pain and its treatment impacts motor training-induced plasticity of the cerebellum and motor cortex. **PLOS ONE**, v. 13, n. 2, p. e0193413, 28 fev. 2018.

BARKE, A. et al. Classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11): results of the 2017 international World Health Organization field testing. **PAIN**, v. 163, n. 2, p. e310, fev. 2022.

BASEDAU, H.; MAY, A.; MEHNERT, J. Cerebellar somatotopy of the trigemino-cervical complex during nociception. **European Journal of Pain**, v. 28, n. 5, p. 719–728, 2024.

BAUMANN, O.; MATTINGLEY, J. B. Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum. **NeuroImage**, v. 61, n. 4, p. 805–811, 16 jul. 2012.

BERMO, M. S. et al. The Role of the Cerebellum in Pain Perception: A Brain SPECT Perfusion Study in Patients with Burn Injuries. **Journal of Neuroimaging**, v. 30, n. 6, p. 815–821, 2020.

BHATT, R. R. et al. Mapping Brain Structure Variability in Chronic Pain: The Role of Widespreadness and Pain Type and Its Mediating Relationship With Suicide Attempt. **Biological Psychiatry**, v. 95, n. 5, p. 473–481, 1 mar. 2024.

BURSTEIN, R.; DADO, R. J.; GIESLER, G. J. The cells of origin of the spinothalamic tract of the rat: a quantitative reexamination. **Brain Research**, v. 511, n. 2, p. 329–337, 19 mar. 1990.

BOADAS-VAELLO, P. et al. Neuroplasticity of Supraspinal Structures Associated with Pathological Pain. **The Anatomical Record**, v. 300, n. 8, p. 1481–1501, 2017.

BOCCI, T. et al. Cerebellar direct current stimulation modulates pain perception in humans. **Restorative Neurology and Neuroscience**, v. 33, n. 5, p. 597–609, 1 jan. 2015.

BOCCI, T. et al. Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS) Ameliorates Phantom Limb Pain and Non-painful Phantom Limb Sensations. **The Cerebellum**, v. 18, n. 3, p. 527–535, 1 jun. 2019.

BORSOOK, D. et al. Human cerebellar responses to brush and heat stimuli in healthy and neuropathic pain subjects. **The Cerebellum**, v. 7, n. 3, p. 252–272, 1 set. 2008.

CACCIOLA, A. et al. Mapping the structural connectivity between the periaqueductal gray and the cerebellum in humans. **Brain Structure and Function**, v. 224, n. 6, p. 2153–2165, 1 jul. 2019.

ÇAVDAR, S. et al. The Cerebello-Hypothalamic and Hypothalamo-Cerebellar Pathways via Superior and Middle Cerebellar Peduncle in the Rat. **The Cerebellum**, v. 17, n. 5, p. 517–524, 1 out. 2018.

CHEN, Y. et al. Altered effective connectivity from cerebellum to motor cortex in chronic low back pain: A multivariate pattern analysis and spectral dynamic causal modeling study. **Brain Research Bulletin**, v. 204, p. 110794, 1 nov. 2023.

CLAASSEN, J. et al. Altered Cerebellar Activity in Visceral Pain-Related Fear Conditioning in Irritable Bowel Syndrome. **The Cerebellum**, v. 16, n. 2, p. 508–517, 1 abr. 2017.

CLAASSEN, J. et al. Cerebellum is more concerned about visceral than somatic pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 91, n. 2, p. 218–219, 1 fev. 2020.

COOMBES, S. A.; MISRA, G. Pain and motor processing in the human cerebellum. **PAIN**, v. 157, n. 1, p. 117, jan. 2016.

CUI, Y. et al. FDG PET Imaging of the Pain Matrix in Neuropathic Pain Model Rats. **Biomedicines**, v. 11, n. 1, p. 63, jan. 2023.

DIANO, M. et al. Cerebellar Clustering and Functional Connectivity During Pain Processing. **The Cerebellum**, v. 15, n. 3, p. 343–356, 1 jun. 2016.

D'MELLO, A. M.; GABRIELI, J. D. E.; NEE, D. E. Evidence for Hierarchical Cognitive Control in the Human Cerebellum. **Current Biology**, v. 30, n. 10, p. 1881-1892.e3, 18 maio 2020.

DOETSCH, G. S. Progressive changes in cutaneous trigger zones for sensation referred to a phantom hand: a case report and review with implications for cortical reorganization. **Somatosensory & Motor Research**, v. 14, n. 1, p. 6–16, jan. 1997.

ECCLESTON, C. Chronic pain and attention: A cognitive approach. **British Journal of Clinical Psychology**, v. 33, n. 4, p. 535–547, 1994.

EKEROT, C. F. et al. Climbing fibres projecting to cat cerebellar anterior lobe activated by cutaneous A and C fibres. **The Journal of Physiology**, v. 386, n. 1, p. 529–538, 1987.

EKEROT, C. F.; OSCARSSON, O.; SCHOUENBORG, J. Stimulation of cat cutaneous nociceptive C fibres causing tonic and synchronous activity in climbing fibres. **The Journal of Physiology**, v. 386, n. 1, p. 539–546, 1987.

FOSS, K. D. B. et al. Brain Activity During Experimental Knee Pain and Its Relationship With Kinesiophobia in Patients With Patellofemoral Pain: A Preliminary Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation. **Journal of Sport Rehabilitation**, v. 31, n. 5, p. 589–598, 12 mar. 2022.

GASKIN, D. J.; RICHARD, P. The Economic Costs of Pain in the United States. **The Journal of Pain**, v. 13, n. 8, p. 715–724, 1 ago. 2012.

GUELL, X.; SCHMAHMANN, J. Cerebellar Functional Anatomy: a Didactic Summary Based on Human fMRI Evidence. **The Cerebellum**, v. 19, n. 1, p. 1–5, 1 fev. 2020.

HAN, J. S.; NEUGEBAUER, V. Synaptic plasticity in the amygdala in a visceral pain model in rats. **Neuroscience Letters**, v. 361, n. 1, p. 254–257, 6 maio 2004.

HELMCHEN, C. et al. Differential cerebellar activation related to perceived pain intensity during noxious thermal stimulation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. **Neuroscience Letters**, v. 335, n. 3, p. 202–206, 2 jan. 2003.

HYLDEN, J. L. K.; ANTON, F.; NAHIN, R. L. Spinal lamina I projection neurons in the rat: Collateral innervation of parabrachial area and thalamus. **Neuroscience**, v. 28, n. 1, p. 27–37, jan. 1989.

HSIEH, J.-C. et al. Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. **PAIN**, v. 64, n. 2, p. 303, fev. 1996.

HSIEH, J.-C. et al. Activation of the hypothalamus characterizes the acupuncture stimulation at the analgesic point in human: a positron emission tomography study. **Neuroscience Letters**, v. 307, n. 2, p. 105–108, 13 jul. 2001.

HUBBARD, C. S. et al. Estrogen-dependent visceral hypersensitivity following stress in rats: An fMRI study. **Molecular Pain**, v. 12, p. 1744806916654145, 1 jan. 2016.

<sup>A</sup> KIM, H. et al. Fibromyalgia is characterized by altered frontal and cerebellar structural covariance brain networks. **NeuroImage: Clinical**, v. 7, p. 667–677, 1 jan. 2015.

<sup>B</sup> KIM, J. et al. Longitudinal FDG microPET imaging of neuropathic pain: does cerebellar activity correlate with neuropathic pain development in a rat model? **Acta Neurochirurgica**, v. 157, n. 6, p. 1051–1057, 1 jun. 2015.

KING, M. et al. Functional boundaries in the human cerebellum revealed by a multi-domain task battery. **Nature Neuroscience**, v. 22, n. 8, p. 1371–1378, ago. 2019.

LAMOUR, Y.; GUILBAUD, G.; WILLER, J. C. Altered properties and laminar distribution of neuronal responses to peripheral stimulation in the Sml cortex of the arthritic rat. **Brain Research**, v. 273, n. 1, p. 183–187, 22 ago. 1983.

LIPAT, A. L. et al. Gait subgroups among older adults with chronic pain differ in cerebellum and basal ganglia gray matter volumes. **Experimental Gerontology**, v. 163, p. 111773, 15 jun. 2022.

LOTTERING, B.; LIN, Y.-W. TRPV1 Responses in the Cerebellum Lobules VI, VII, VIII Using Electroacupuncture Treatment for Chronic Pain and Depression Comorbidity in a Murine Model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 5028, jan. 2021.

MANNI, E.; PETROSINI, L. A century of cerebellar somatotopy: a debated representation. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, n. 3, p. 241–249, mar. 2004.

MEHNERT, J.; MAY, A. Functional and structural alterations in the migraine cerebellum. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 39, n. 4, p. 730–739, 1 abr. 2019.

MELZACK, R.; CASEY, K. Sensory, motivational, and central control determinants of pain. Kenshalo DR, editor. *The skin senses: proceedings*. Springfield (Illinois): Charles C. Thomas, p. 423–443, 1 jan. 1968.

MOORE, D. J.; KEOGH, E.; ECCLESTON, C. The Interruptive Effect of Pain on Attention. **Quarterly Journal of Experimental Psychology**, v. 65, n. 3, p. 565–586, 1 mar. 2012.

NAPADOW, V.; SCLOCCO, R.; HENDERSON, L. A. Brainstem neuroimaging of nociception and pain circuitries. **PAIN Reports**, v. 4, n. 4, p. e745, ago. 2019.

PEREIRA, M. et al. Anodal cerebellar tDCS modulates lower extremity pain perception. **NeuroRehabilitation**, v. 40, n. 2, p. 195–200, 1 jan. 2017.

QIN, Z. et al. Structural changes of cerebellum and brainstem in migraine without aura. **The Journal of Headache and Pain**, v. 20, n. 1, p. 93, 2 set. 2019.

RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **PAIN**, v. 161, n. 9, p. 1976, set. 2020.

RICHARDSON, E. J. et al. Differences in resting cerebellar and prefrontal cortical blood flow in spinal cord injury-related neuropathic pain: A brief report. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, v. 44, n. 5, p. 794–799, 3 set. 2021.

ROSENBERGER, C. et al. Contributions of the Cerebellum to Disturbed Central Processing of Visceral Stimuli in Irritable Bowel Syndrome. **The Cerebellum**, v. 12, n. 2, p. 194–198, 1 abr. 2013.

RUSCHEWEYH, R. et al. Altered experimental pain perception after cerebellar infarction. **PAIN**, v. 155, n. 7, p. 1303–1312, 1 jul. 2014.

SADLER, K. E. et al. Divergent functions of the left and right central amygdala in visceral nociception. **PAIN**, v. 158, n. 4, p. 747, abr. 2017.

SANCHIS-ALFONSO, V. et al. Brain network functional connectivity changes in patients with anterior knee pain: a resting-state fMRI exploratory study. **European Radiology Experimental**, v. 7, n. 1, p. 60, 9 out. 2023.

SCHMAHMANN, J. D. The cerebellum and cognition. **Neuroscience Letters, The Cerebellum in Health and Disease**, v. 688, p. 62–75, 1 jan. 2019.

SIEGEL, P.; WEPSIC, J. G. Alteration of nociception by stimulation of cerebellar structures in the monkey. **Physiology & Behavior**, v. 13, n. 2, p. 189–194, 1 ago. 1974.

SILVA, K. E. et al. Pain affect disrupted in children with posterior cerebellar tumor resection. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 6, n. 2, p. 344–354, 2019.

SINGER, T. et al. Empathy for Pain Involves the Affective but not Sensory Components of Pain. **Science**, v. 303, n. 5661, p. 1157–1162, 20 fev. 2004.

SPIKE, R. C. et al. A quantitative and morphological study of projection neurons in lamina I of the rat lumbar spinal cord. **European Journal of Neuroscience**, v. 18, n. 9, p. 2433–2448, 2003.

STACHENEDER, R. et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (t-DCS) of the Cerebellum on Pain Perception and Endogenous Pain Modulation: a Randomized, Monocentric, Double-Blind, Sham-Controlled Crossover Study. **The Cerebellum**, v. 22, n. 6, p. 1234–1242, 1 dez. 2023.

STOODLEY, C. J.; VALERA, E. M.; SCHMAHMANN, J. D. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. **NeuroImage**, v. 59, n. 2, p. 1560–1570, 16 jan. 2012.

VASILIOU, V. S. et al. Neural correlates of pain acceptance and the role of the cerebellum: Functional connectivity and anatomical differences in individuals with headaches versus matched controls. **European Journal of Pain**, v. 29, n. 3, p. e4734, 2025.

WANG, M. et al. CGRP Administration Into the Cerebellum Evokes Light Aversion, Tactile Hypersensitivity, and Nociceptive Squint in Mice. **Frontiers in Pain Research**, v. 3, 25 abr. 2022.

WOOLF, C. J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. **Nature**, v. 306, n. 5944, p. 686–688, dez. 1983.

WOOLF, C. J.; SALTER, M. W. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. **Science**, v. 288, n. 5472, p. 1765–1768, 9 jun. 2000.

YELLE, M. D. et al. Temporal Filtering of Nociceptive Information by Dynamic Activation of Endogenous Pain Modulatory Systems. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 33, p. 10264–10271, 19 ago. 2009.

**ESTUDO 3: Análise da participação e influência do cerebelo no processamento da emoção e memória emocional em camundongos em diferentes contextos espaço-temporais através da expressão de c-Fos**

José Mário Prati; Anna Carolyn Lepesteur Gianlorenço; Thiago Luiz de Russo

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos.

Palavras-chave: Cerebelo, estruturas cerebrais, funções cerebrais, rede, comportamento

Submetido no periódico **Brain Structure and Function**. Fator de Impacto: 2.7. Qualis:

A1.

### 3. INTRODUÇÃO

#### 3.1. O cerebelo e o processamento emocional

Um importante questionamento da neurociência é elucidar a transformação de informações sensoriais ocorridas pelo aprendizado desencadeando comportamentos adaptativos. O contexto ambiental incluindo características específicas da tarefa, local e tempo são elementos significativos para o aprendizado (Balsam, Tomie, 1985). A lembrança e identificação de estímulos recompensadores e aversivos é um importante aspecto das capacidades cognitivas avançadas, contribuindo para a sobrevivência (Puig *et al.* 2014). Neurônios interligados em diferentes conectomas processam experiências externas, criam memórias e possibilitam comportamentos adaptativos frente ao mundo. (Herry, Johansen, 2014). As consequências dos comportamentos são produtos dos processos de memória e da aprendizagem associativa, que medeiam as tomadas de decisão de futuras ações (Puig *et al.* 2014).

A participação do cerebelo em funções não motoras, como em aspectos de processamento emocional tem atraído atenção. Em humanos, o cerebelo apresenta ativação na apresentação de estímulos emocionais, sendo os lóbulos V, VI, VIIIa, Crus I e Crus II apresentando ativação na categorização de imagens que provocavam emoções como felicidade, raiva, nojo, medo e tristeza, (Baumann, Mattingley, 2012). Distúrbios significativos em relação à cognição e a emoção se fazem presentes em indivíduos com lesão cerebelar (Turner *et al.* 2007; Tavano e Borgati, 2010; Schmahmann *et al.* 2007). Uma série de estudos demonstram conexão do cerebelo com estruturas encefálicas que participam do processamento emocional. Esses achados reforçam a participação do cerebelo no processamento emocional.

##### 3.1.1. Cerebelo e hipocampo

O hipocampo é uma estrutura alongada situada profundamente no lobo temporal medial. Sua forma possui semelhança com um cavalo-marinho em seres humanos. Já em roedores, o hipocampo é uma estrutura relativamente grande em forma de caju situada logo abaixo do neocortex. Seu funcionamento se dá inicialmente através do córtex entorrinal, que é a principal entrada cortical para o hipocampo, que se projeta

para a região do giro denteado. O giro denteado se projeta para a região CA3 através da via de fibra musgosa. CA3 se projeta para a região CA1 através da via colateral de Schaffer. E por fim, CA1 se projeta de volta para o córtex entorrinal. Essas conexões formam o chamado circuito trissináptico (Knierim, 2015).

Evidências sugerem que a conexão entre cerebelo e hipocampo é bidirecional através de conexões polissinápticas envolvendo outras estruturas encefálicas. Contudo, essa conexão não é completamente conhecida (Froula *et al.* 2023; Bernard, 2024). Um estudo demonstrou um mapa de conectividade entre cerebelo e hipocampo através de combinações de vírus associado adeno-recombinante e vírus da raiva pseudotipados por delação mutante (Bohne *et al.* 2019). Os autores encontraram conexão entre cerebelo e hipocampo através dos núcleos laterodorsal e ventrolateral do tálamo. Esses núcleos talâmicos estão diretamente ligados aos núcleos cerebelares, demonstrando por meio dessa via, a conexão entre cerebelo e hipocampo.

A conexão entre cerebelo e hipocampo influencia em diferentes funções incluindo predição espaço-temporal (Onuki *et al.* 2015), navegação espacial (Iglói *et al.* 2014) e aprendizagem adaptativa (Grossberg, Merrill, 1996). Nota-se que embora se saiba sobre conectividade funcional entre ambas as estruturas, a literatura sobre o tema é antiga e escassa, tornando pouco elucidada a relação funcional e fazendo necessário a realização de novos estudos.

### 3.1.2. Cerebelo e amígdala

A amígdala é uma estrutura localizada no lobo temporal medial. É considerada uma estrutura límbica e é bem conhecida por seu papel no processamento emocional a um estímulo sensorial, estados emocionais e afetivos e adaptações comportamentais relacionadas em resposta a mudanças corporais referentes ao ambiente (Thompson, Neugebauer, 2017). A amígdala possui uma porção basolateral que está reciprocamente conectada com hipocampo (Giradeau *et al.* 2017), com o córtex pré-frontal e com áreas de associação sensorial.

Evidências recentes demonstram que no encéfalo de roedores, o cerebelo possui conectividade com a amígdala basolateral através dos núcleos centromedial e parafascicular do tálamo (Jung *et al.* 2022). Em um estudo em seres humanos, os autores compararam a conectividade funcional de atividade neural entre infratores violentos e controles não violentos. Foi avaliada a conectividade funcional em estado de

repouso com base no volume de substância cinzenta. Os infratores violentos tinham maior volume de substância cinzenta no cerebelo e apresentaram maior conectividade funcional em estado de repouso em cerebelo, amígdala e córtex pré-frontal dorsolateral. Já os indivíduos do grupo controle, apresentaram conectividade funcional aumentada em hemisférios cerebelares e córtex orbitofrontal. Assim, os autores sugeriram que o aumento da conectividade cerebelo-amígdala em infratores violentos pode refletir alterações no processamento das emoções morais (Leutgeb *et al.* 2016).

Já foi demonstrado que a amígdala basolateral tem relação com a plasticidade neuronal cerebelar na formação de memória (Medina *et al.* 2002). Zhu e colaboradores (2011) demonstraram que as sinapses entre fibras paralelas e células de Purkinje é potencializada um dia após o aprendizado do medo e que a inativação da amígdala basolateral prejudicou a potenciação de longo prazo induzida pelo aprendizado. Os autores sugerem que os efeitos da inativação da amígdala basolateral na plasticidade cerebelar estão ligados aos processos de memória. Sacchetti e colaboradores (2007) também demonstraram que o bloqueio do vérmis cerebelar e da amígdala prejudica a recordação de memórias de medo. Portanto, fica evidente a relação entre cerebelo e amígdala no processamento emocional, em especial, na formação de memória emocional.

### 3.1.3. Cerebelo e córtex pré-frontal medial

O córtex pré-frontal medial tem sido descrito como participativo no processamento emocional (Etkin *et al.* 2011), regulação da extinção do medo (Morgan *et al.* 1993) e em funções cognitivas como motivação (Matsumoto, Tanaka, 2004), controle comportamental (Maier, 2006), atenção (Gerday, Gjedde, 2009), memória e tomada de decisão (Euston *et al.* 2012). Ele é constituído por córtex cingulado anterior, córtex pré-límbico e córtex infra-límbico (Kolk, Rakic, 2021).

Os córtices pré-límbico e infra-límbico são descritos como estruturas conectadas anatomicamente e funcionalmente com o sistema límbico. Adicionalmente, o córtex pré-límbico também é descrito como uma estrutura que possui uma profunda influência na atividade visceral, como mudanças na respiração, motilidade gastrointestinal, frequência cardíaca e pressão sanguínea. Já o córtex infralímbico é implicado como uma estrutura que participa de processos cognitivos (Vertes, 2003). O córtex cingulado

anterior está conectado com o sistema límbico e possui um papel importante na integração dos circuitos neuronais para promover a regulação emocional, processamento de recompensa e punição e atribuição de valores para tomadas de decisão (Stevens *et al.* 2011; Monosov, 2017; Xiao *et al.* 2024).

Watson e colaboradores (2014) demonstraram que o córtex pré-límbico apresenta campos de atividade quando há estimulação do núcleo fastigial, sugerindo a conexão entre cerebelo e córtex pré-frontal medial. Stoodley e Schmahmann (2009) demonstraram uma organização regional cerebelar no qual lesões em lobo posterior, afetando lóbulos VI, VII, VIIB, Crus I e Crus II acarretam na perturbação da modulação cerebelar em aspectos cognitivos em áreas cerebrais de associação, enquanto lesões em vérnis cerebelar acarretam distúrbios neuropsiquiátricos. Resultados do estudo de Krienen e Buckner (2009) e Balsters e colaboradores (2010) sugerem a possibilidade de que o córtex pré-frontal esteja funcionalmente associado a uma extensão considerável do cerebelo.

O c-Fos é um proto-oncogene de expressão imediata utilizado como marcador metabólico que reflete a ativação neuronal em resposta a um estímulo (Dragunow, Faull, 1989). Neurotransmissores ou drogas que geram despolarização de membrana e estimulam a via de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e elevação de cálcio intracelular promovem rápida atividade de c-Fos. Esse mecanismo possibilita a fosforilação do fator de transcrição CREB, o qual possui sítios de ligação de c-Fos (Roberts, Lundblad, 2004). A expressão de c-Fos já foi demonstrada em neurônios do corno dorsal da medula espinal em resposta à estímulos nocivos (Bullitt, 1990), em regiões de processamento emocional incluindo amígdala, córtex pré-límbico, córtex infralímbico, córtex cingulado, córtex insular, hipocampo, estriado e núcleo accumbens em resposta à estímulos estressores (Úbeda-Contreras *et al.* 2018; Aguilar-Delgadillo *et al.* 2024), no núcleo tuberomamilar na exposição ao exercício físico (Grinspun *et al.* 2019) e no hipocampo, amígdala e córtex pré-límbico na aprendizagem (Chowdhury, Caroni, 2018). Esses achados demonstram pertinência na utilização de c-Fos como marcador de atividade neuronal após a exposição aos estímulos apresentados nesta pesquisa.

### **3.2. OBJETIVO GERAL**

Identificar ativação neuronal cerebelar em lóbulos IV-V, VI e VII, em diferentes contextos espaço-temporais de exposição à Esquiva Inibitória, inferindo emoção e memória emocional.

### **3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar ativação neuronal em amígdala basolateral, córtex pré-límbico, córtex infra-límbico, córtex cingulado anterior, hipocampo (CA1 e CA3) e giro denteado referentes à processos emocionais relacionados à tomada de decisão frente à uma ameaça ambiental potencial; e memória emocional relacionado à percepção contextual, reconhecimento ambiental e à tomada de decisão frente à um estímulo aversivo precedente.

- Avaliar os coeficientes de correlação das regiões de interesse.

### **3.4. HIPÓTESE**

Para o presente estudo, foi promovida a exposição dos animais ao aparato de avaliação em diferentes tempos e condições, visando avaliar a ativação do cerebelo e de outras estruturas encefálicas previamente citadas, no processamento da emoção e memória emocional, e por fim, foi avaliada a correlação da atividade neuronal do cerebelo com outras estruturas encefálicas de interesse. A hipótese proposta é de que haja diferentes padrões de atividade neuronal cerebelar em decorrência dos diferentes contextos e tempos de exposição em um mecanismo consistente com adaptação, e que haja interação do coeficiente de correlação entre o cerebelo e outras estruturas encefálicas envolvidas no processamento de emoção e memória emocional, o qual se reflete a aquisição de aprendizagem e memória. Sendo assim, o cerebelo poderia influenciar na atividade neuronal de outras estruturas encefálicas, o que impactaria no controle do comportamento em relação ao ambiente e ao contexto de exposição.

### **3.5. PROCEDIMENTOS ÉTICOS E LOCAL DA PESQUISA**

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética na Experimentação Animal da Universidade Federal de São Carlos, sob o número de processo CEUA 1383190422. A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Neurociências e no Laboratório de Imunohistoquímica e Biologia Molecular, ambos situados no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos.

### **3.6. ANIMAIS**

Foram utilizados 43 camundongos machos, ingênuos (suíço albino), provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de São Carlos, pesando entre 30 e 35g. A utilização de animais machos nesse tipo de estudo permite que ciclos hormonais, mais observados em animais fêmeas, não sejam produto de viés na análise das variáveis aqui propostas.

Os animais foram agrupados em 4 animais por caixa (31x20x13 cm) e ficaram em ambientes com ciclo de luz de 12 horas, temperatura ( $21 \pm 1^\circ\text{C}$ ) e umidade controlada. Alimento e água estiveram disponíveis, exceto durante as breves sessões dos testes. Os experimentos foram realizados na fase clara, no período entre 8 e 14 horas.

### **3.7. MÉTODOS**

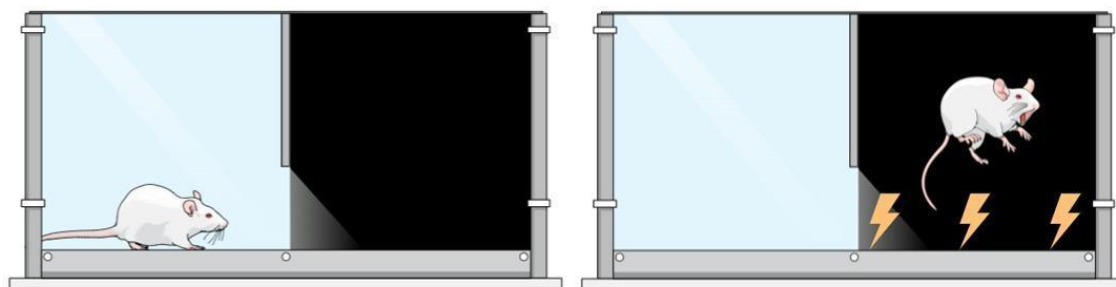
#### **3.7.1. Avaliação comportamental - Emoção e Memória Emocional**

##### *3.7.1.1. Esquiva Inibitória*

Para realização deste experimento foi utilizada a caixa de Esquiva Inibitória produzida em acrílico (48x24,4x25cm) possuindo dois compartimentos de mesma dimensão: um claro, iluminado a 450 lx, e outro escuro, com acrílico preto e tampa (1 lx). A caixa possui uma abertura na forma de porta guilhotina de 10x9 cm (base x altura) localizada ao nível do piso e no centro da divisão dos dois compartimentos; seu acionamento ocorre através de um software instalado em computador que responde aos sensores de infravermelho. O piso possui barras de aço inoxidável (2,5 mm de diâmetro) com distância de 1 cm entre si, que liberam choques elétricos (Figura 1). Para esse

experimento, os animais foram divididos de acordo com os diferentes tempos e condições de exposição. Os animais foram transportados individualmente para o laboratório e foram deixados neste ambiente por pelo menos 1 hora antes do início do procedimento.

**Figura 1.** Caixa de Esquiva Inibitória



Cada grupo de animais foi exposto à caixa de Esquiva Inibitória nas diferentes condições em diferentes tempos de 1, 4 e 8 dias consecutivos.

Os animais expostos à caixa de Esquiva Inibitória, foram divididos em grupos, sendo cada grupo, exposto a diferentes tempos e condições de exposição (Tabela 1). Um grupo nomeado de “Esquiva Inibitória” realizou o treino de esquiva inibitória, sendo submetido a uma primeira exposição denominada de aquisição. Cada animal foi transportado individualmente até a sala de experimentação e foi posicionado no centro do compartimento claro da caixa de esquiva inibitória por 5 segundos. A porta guilhotina foi aberta e foi mensurada a latência do animal na travessia do compartimento claro para o compartimento escuro. Após o animal atravessar com as 4 patas para o compartimento escuro, a porta guilhotina foi fechada e o animal recebeu choque elétrico nas patas por 3 segundos em uma intensidade de 0,5mA. O animal ficou confinado no compartimento escuro por 20 segundos e foi retirado do aparato. 30 minutos após a exposição de aquisição, o animal foi re-exposto à caixa de esquiva inibitória em uma exposição denominada de consolidação, seguindo os mesmos procedimentos da exposição de aquisição. Nos animais que foram expostos 4 e 8 dias à caixa de esquiva inibitória, após o primeiro dia de teste, foi realizada apenas uma exposição nos demais dias denominada de recuperação, realizada com intervalo de 24 horas após a última exposição (Figura 2). Os animais que não atravessaram do

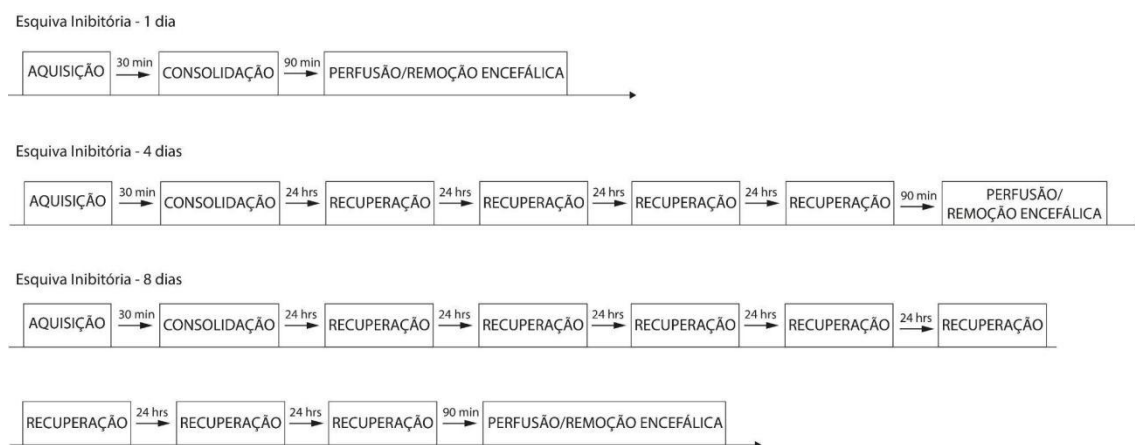
compartimento claro para o compartimento escuro em até 120 segundos, foram retirados do aparato e a programação de testes foi continuada.

Um grupo foi exposto à caixa de Esquiva Inibitória para livre exploração por 120s sem a presença de choque elétrico, este nomeado de “Sem Choque” (Tabela 1). Outro grupo foi posicionado no centro do compartimento escuro, recebeu diretamente o choque nas patas por 3s em uma intensidade de 0,5mA, ficou confinado no compartimento escuro por 20s e foi retirado do aparato, este nomeado de “Choque” (Tabela 1).

Animais do grupo controle permaneceram na caixa moradia por 21 dias e passaram por eutanásia e perfusão transcardíaca.

	Esquiva Inibitória	Choque	Sem Choque	Controle
1 dia	4	6	4	4
4 dias	5	5	3	
8 dias	4	5	3	

**Figura 2.** Linha temporal dos testes comportamentais do treino de Esquiva Inibitória

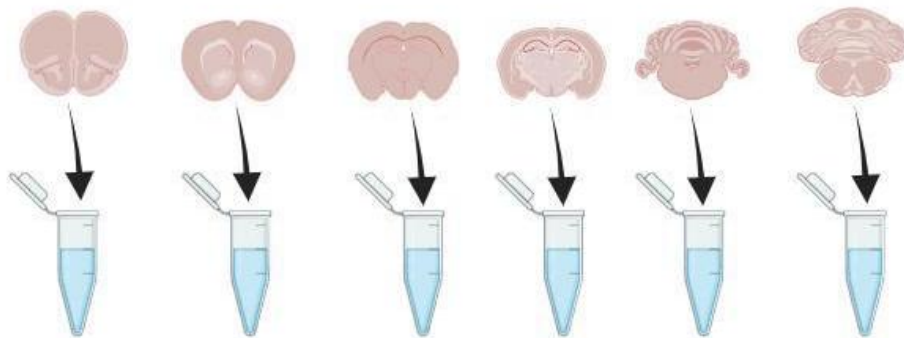


### 3.7.1.2. Imunofluorescência

Os camundongos foram anestesiados com solução de Cloridrato de Cetamina (100mg/kg) e Xilazina (10mg/kg, i.p) no volume de 30 ml/kg e perfundidos 90 min após a exposição ao aparato, ou após serem retirados de suas caixas, no caso do grupo

controle. Os animais foram perfundidos manualmente com tampão fosfato salina (PBS) 1X seguido de paraformaldeído (4%) com auxílio de uma seringa com capacidade de 20 ml. Os encéfalos foram removidos, fixados durante 24 horas, e transferidos para PBS 1X. Secções coronais (40µm) foram feitas em um vibrátomo em lóbulos IV-V (AP - 5.68mm a -6.72mm), VI (AP-6.48mm a -7.56mm) e VII (AP -7.20mm a -7.56mm) do cerebelo, amígdala basolateral (AP -0.94mm a -2.06mm), giro denteado (AP -1.22mm a -2.46mm), hipocampo (CA1, CA3) (AP -1.22mm a -2.46mm), córtex pré-límbico (AP 1.78mm a 2.58mm), córtex infra-límbico (AP 1.34mm a 1.98mm) e córtex cingulado anterior (AP 0.38mm a 2.10mm) e os tecidos foram armazenados de forma sequencial em 6 diferentes eppendorfs para garantir que não haveria influência na seleção dos tecidos para realização do protocolo de imunofluorescência, bem como aumentar as chances de haver secções de diferentes bregmas dentro de uma mesma amostra (Figura 3).

**Figura 3.** Distribuição sequencial dos tecidos em diferentes amostras



Notas: As secções encefálicas foram distribuídas sequencialmente em diferentes eppendorf objetivando o aumento da variabilidade de tecidos em diferentes bregmas em uma mesma amostra. Criado com BioRender.

Foram selecionadas até 3 secções de cada região de interesse seguindo as coordenadas estereotáxicas de Franklin e Paxinos (2004) para realização do protocolo de imunofluorescência. O protocolo ocorreu nas seguintes etapas: lavagem das secções em 1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e PBS 1X por 30 minutos; 3 lavagens em PBS 1X por 2 minutos; incubação em anticorpo primário a 4°C (1:5000, rabbit anti-cFos em solução de bloqueio TNB) por 24 horas; 3 lavagens em PBS 1X por 2 minutos; incubação em anticorpo secundário (1:500, donkey anti-rabbit em solução de bloqueio TNB) por 60

minutos; 3 lavagens em PBS 1X por 2 minutos; amplificação TSA fluoresceína (1:100) em solução ácido bórico e 0,01% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em temperatura ambiente por 30 minutos; 3 lavagens em PBS 1X por 2 minutos; incubação em DAPI (1:1000) e PBS 1X por 10 minutos; 3 lavagens em PBS 1X por 2 minutos.

### 3.7.2. Análise das imagens e quantificação de imunofluorescência de c-Fos

As secções foram visualizadas em um microscópio automatizado (ImageXpress) com amplificação de 10x utilizando o software MetaXpress (Molecular Devices, LLC). As amostras foram cegadas recebendo códigos para que fosse realizada a quantificação de c-Fos na ausência de conflitos de interesse. Células marcadas com imunofluorescência foram contadas bilateralmente em toda a região de interesse utilizando o software ImageJ (NIH Image) em um filtro de campo escuro e com porcentagem de limiar de fundo adequada para a contagem de células imunofluorescentes (Da Silva *et al.* 2021).

### 3.7.3. Análise estatística

Os dados do teste comportamental foram inicialmente submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para testar a normalidade. Uma vez que não houve normalidade os dados, os mesmos foram submetidos à transformação em  $Y=\log(Y)$ ,  $Y=\sqrt{Y}$  e  $Y=1/Y$ . Ainda com a realização da transformação dos dados, os mesmos não apresentaram normalidade, portanto os dados foram submetidos ao teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis seguido de teste de múltiplas comparações de Dunn. Para dados de imunofluorescência de c-Fos que apresentaram normalidade, foi realizada a análise de variância *one-way* ANOVA, seguido de teste post hoc de Šidák. Nos casos de dados com distribuição assimétrica mesmo na realização da transformação dos dados, foi aplicado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis seguido de teste de múltiplas comparações de Dunn. Por fim, foi realizado o teste de Coeficiente de Correlação de Spearman objetivando estabelecer a relação entre as variáveis das diferentes regiões de interesse.

### 3.8. RESULTADOS

Na realização da análise estatística de todos os grupos incluídos no estudo, foi observado que não houve diferença significativa na expressão de c-Fos em todas as regiões de interesse na comparação entre os animais do grupo Sem Choque e os animais do grupo Controle, dessa forma foi mantido apenas o grupo Controle como controle para a análise.

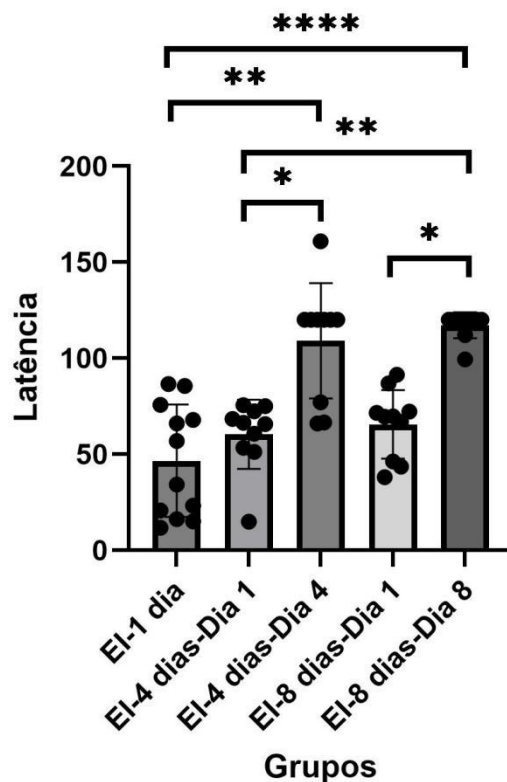
Ao final, foram analisados os dados de 33 animais para análise da expressão de c-Fos no cerebelo e nas demais áreas encefálicas de interesse. Os dados dos testes comportamentais de Esquiva Inibitória em diferentes tempos de exposição e os resultados da expressão de c-Fos seguem abaixo.

#### 3.8.1. Latência dos animais no teste de Esquiva Inibitória

Houve diferença estatisticamente significativa na latência dos animais expostos à caixa de Esquiva Inibitória ( $p < 0.0001$ ). O teste de múltiplas comparações de Dunn revelou que os animais do grupo Esquiva Inibitória-4 dias tiveram maior latência no quarto dia de exposição em comparação com os animais do grupo Esquiva Inibitória-1 dia ( $p = 0.001$ ); os animais do grupo Esquiva Inibitória-8 dias tiveram maior latência no oitavo dia de exposição em comparação com os animais do grupo Esquiva Inibitória-1 dia ( $p < 0.0001$ ); os animais do grupo Esquiva Inibitória-4 dias tiveram maior latência no quarto dia de exposição em comparação com o primeiro dia de exposição ( $p = 0.01$ ); os animais do grupo Esquiva Inibitória-8 dias tiveram maior latência no oitavo dia de exposição em comparação com o primeiro dia de exposição dos animais do grupo Esquiva Inibitória-4 dias; os animais do grupo Esquiva Inibitória-8 dias tiveram maior latência no oitavo dia de exposição em comparação com o primeiro dia de exposição à caixa de Esquiva Inibitória ( $p = 0.01$ )(Figura 4). Isso indica que a exposição frequente dos animais à caixa de Esquiva Inibitória promoveu aumento da memória relacionada à tarefa.

**Figura 4.** Latência dos animais na tarefa de Esquiva Inibitória em diferentes contextos temporais de exposição

## Esquiva Inibitória



Notas: Média e desvio padrão da latência dos animais na tarefa de Esquiva Inibitória. O eixo X representa os grupos e o eixo Y representa a latência dos animais na tarefa de Esquiva Inibitória. EI: Esquiva Inibitória. Os pontos indicam a dispersão dos valores em cada grupo. ns: não significativo.

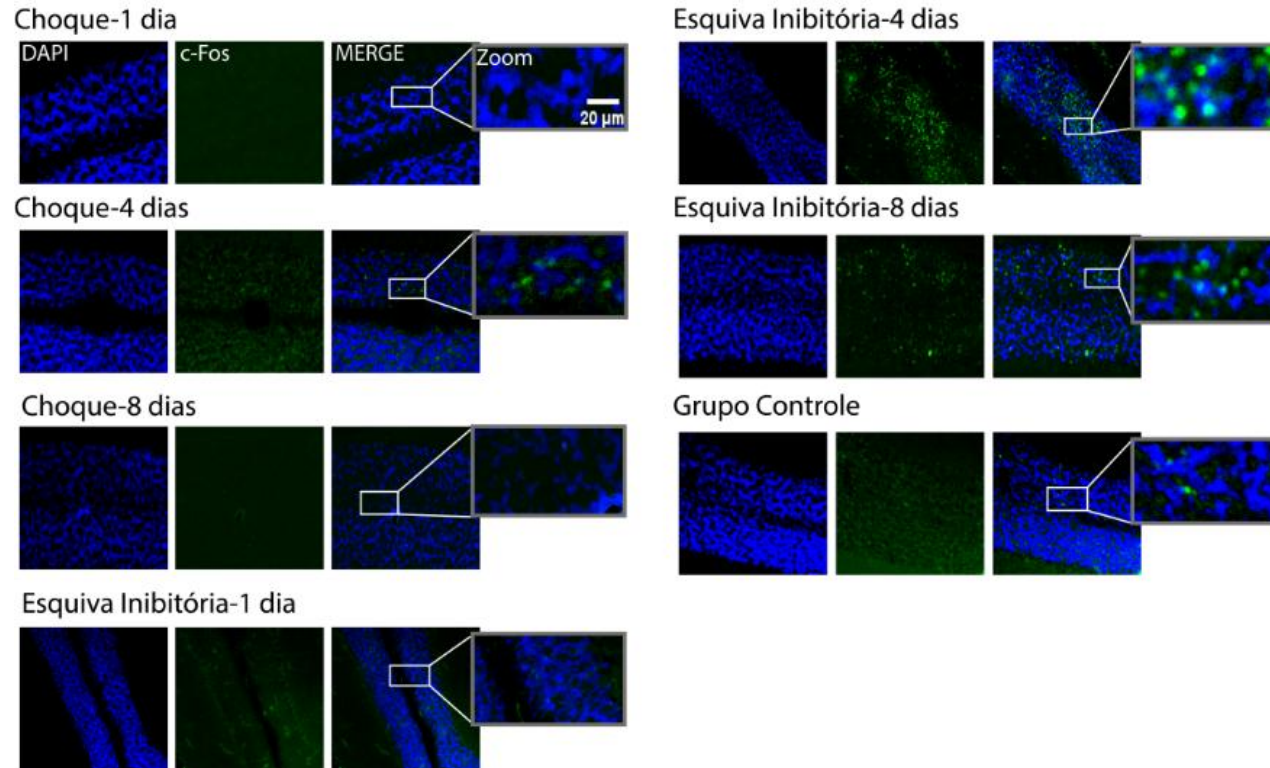
### 3.8.2. Imunofluorescência de c-Fos

#### 3.8.2.1. Cerebelo (Lóbulos IV-V)

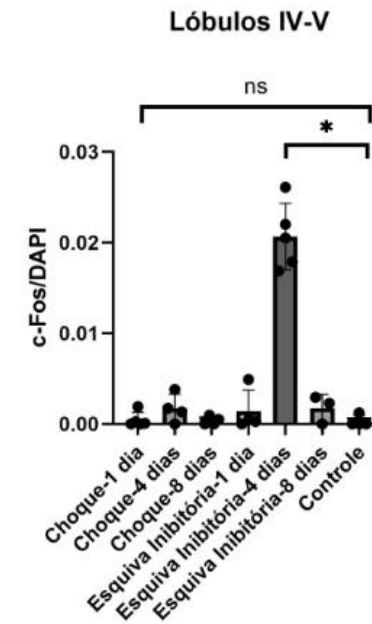
Houve diferença estatisticamente significativa na expressão de c-Fos nos lóbulos IV-V do cerebelo ( $p = 0.01$ ). O teste de múltiplas comparações de Dunn revelou que os animais do grupo Esquiva Inibitória expostos ao aparato de avaliação por 4 dias tiveram maior expressão de c-Fos em comparação com os animais do grupo controle ( $p = 0.01$ ). Não houve diferença significativa na expressão de c-Fos nos lóbulos IV-V do cerebelo nos demais grupos (Figura 5).

**Figura 5.** Expressão de c-Fos nos lóbulos IV-V do cerebello

**A**



**B**



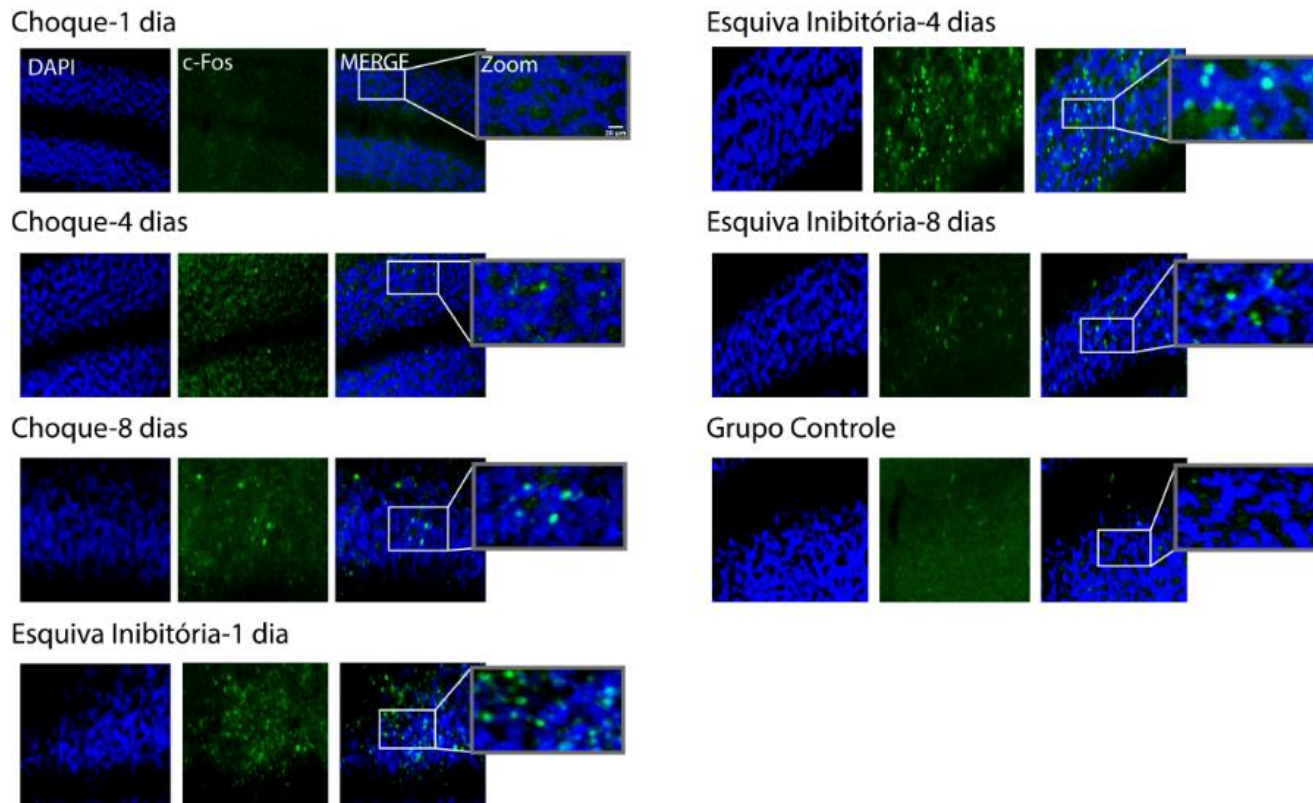
Notas: (A) Figura representativa dos lóbulos IV-V do cerebello em DAPI, cFos e Merge. (B) Gráfico representativo da expressão de c-Fos nos lóbulos IV-V do cerebello. As barras referem-se aos valores médios e ao desvio padrão dos valores médios da relação cFos/DAPI. Os pontos indicam a dispersão dos valores em cada grupo. ns: não significativo. Barra de escala: 20μm.

### 3.8.2.2. *Cerebelo (Lóbulo VI)*

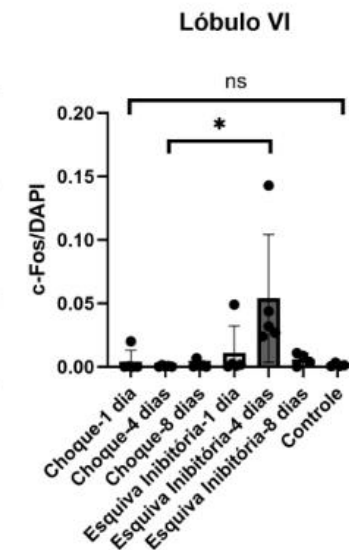
Houve diferença estatisticamente significativa na expressão de c-Fos no lóbulo VI do cerebelo ( $p = 0.01$ ). O teste de múltiplas comparações de Dunn revelou que os animais do grupo Esquiva Inibitória expostos ao aparato de avaliação por 4 dias tiveram maior expressão de c-Fos em comparação com os animais do grupo Choque expostos por 4 dias ao aparato de avaliação ( $p = 0.01$ ). Não houve diferença significativa na expressão de c-Fos no lóbulo VI do cerebelo nos demais grupos (Figura 6).

**Figura 6.** Expressão de c-Fos no lóbulo VI do cerebelo

**A**



**B**



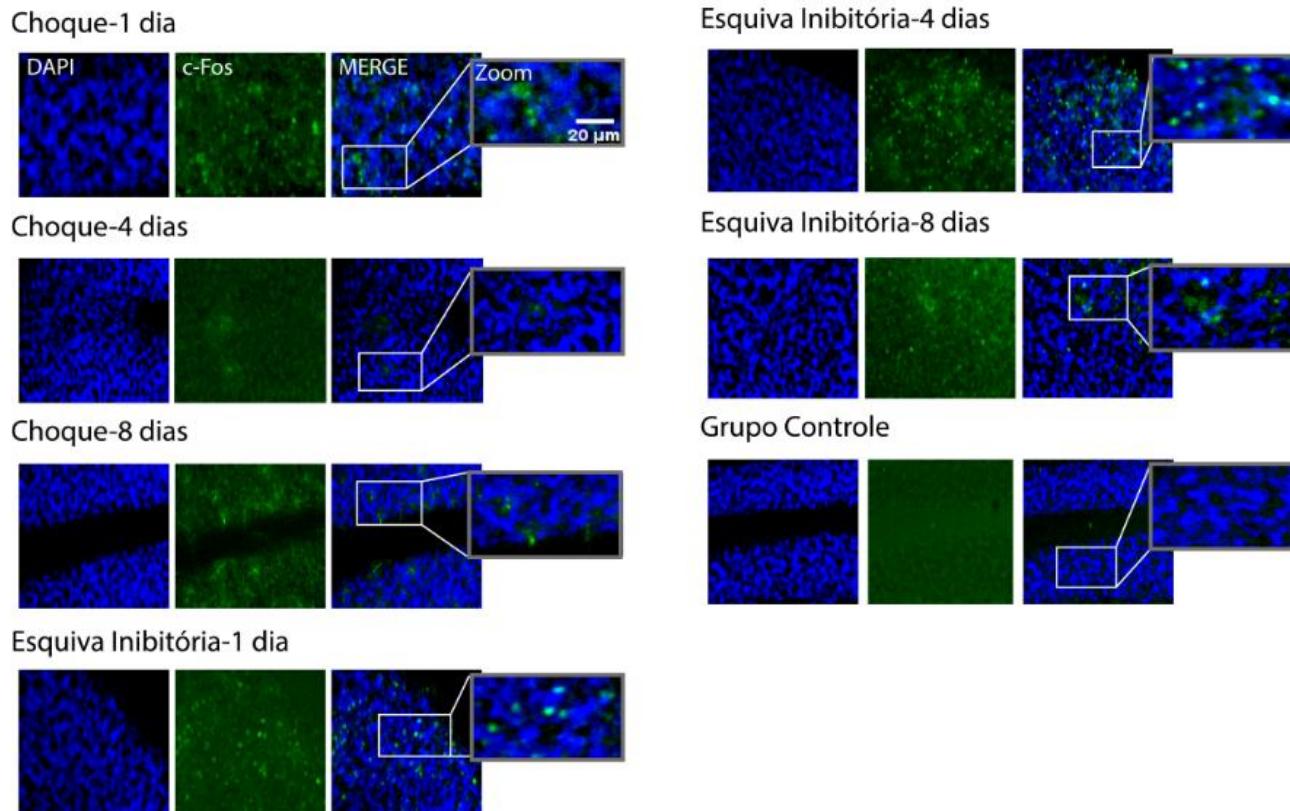
Notas: (A) Figura representativa do lóbulo VI do cerebelo em DAPI, cFos e Merge. (B) Gráfico representativo da expressão de c-Fos no lóbulo VI do cerebelo. As barras referem-se aos valores médios e ao desvio padrão dos valores médios da relação cFos/DAPI. Os pontos indicam a dispersão dos valores em cada grupo. ns: não significativo. Barra de escala: 20 $\mu$ m.

### 3.8.2.3. *Cerebelo (Lóbulo VII)*

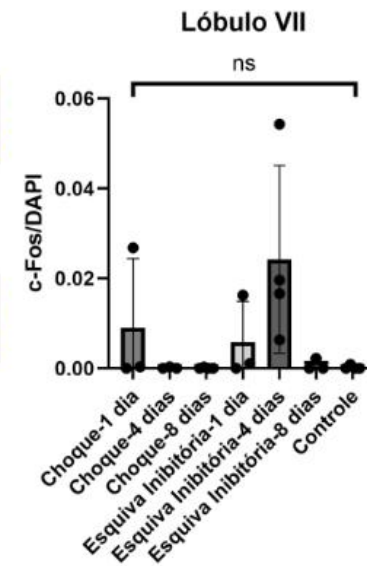
Não houve diferença estatisticamente significativa na expressão de c-Fos na lóbulo VII do cerebelo ( $p = 0.05$ ), indicando que a exposição dos animais ao aparato de avaliação não promoveu diferença significativa na expressão de c-Fos nos diferentes contextos espaço-temporais (Figura 7).

**Figura 7.** Expressão de c-Fos no lóbulo VII do cerebelo

**A**



**B**



Notas: (A) Figura representativa do lóbulo VII do cerebelo em DAPI, cFos e Merge. (B) Gráfico representativo da expressão de c-Fos no lóbulo VII do cerebelo. As barras referem-se aos valores médios e ao desvio padrão dos valores médios da relação cFos/DAPI. Os pontos indicam a dispersão dos valores em cada grupo. ns: não significativo. Barra de escala: 20μm.

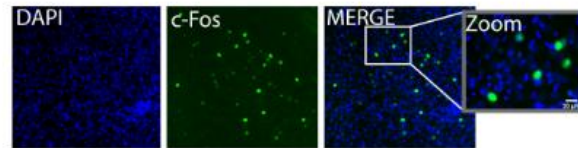
#### 3.8.2.4. *Amígdala basolateral*

Não houve diferença estatisticamente significativa na expressão de c-Fos na amígdala basolateral ( $F_{7,30} = 1.095$ ;  $p = 0.40$ ), indicando que a exposição dos animais ao aparato de avaliação não promoveu diferença significativa na expressão de c-Fos nos diferentes contextos espaço-temporais (Figura 8).

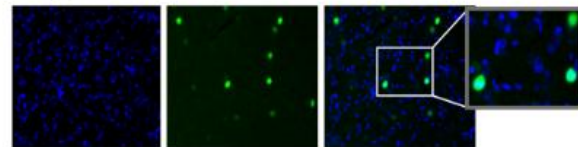
**Figura 8.** Expressão de c-Fos na amígdala basolateral

**A**

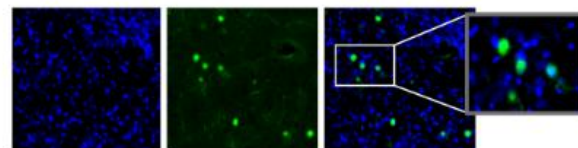
Choque-1 dia



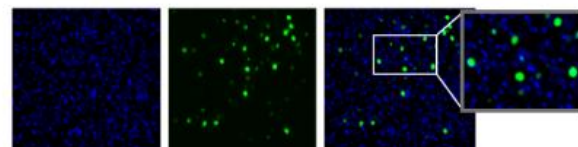
Choque-4 dias



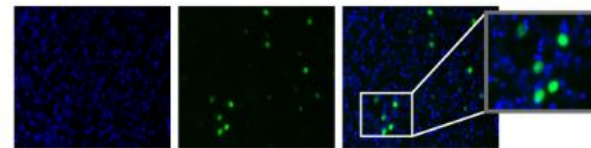
Choque-8 dias



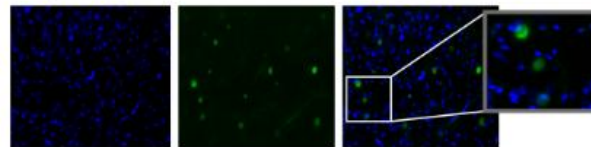
Esquiva Inibitória-1 dia



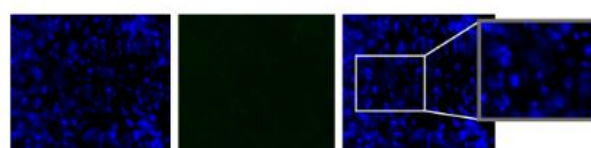
Esquiva Inibitória-4 dias



Esquiva Inibitória-8 dias

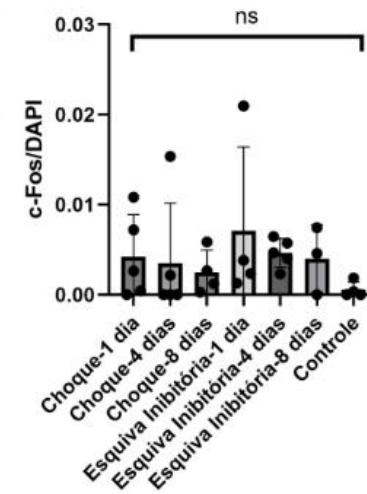


Grupo Controle



**B**

Amígdala basolateral



Notas: (A) Figura representativa da amígdala basolateral em DAPI, cFos e Merge. (B) Gráfico representativo da expressão de c-Fos na amígdala basolateral. As barras referem-se aos valores médios e ao desvio padrão dos valores médios da relação cFos/DAPI. Os pontos indicam a dispersão dos valores em cada grupo. ns: não significativo. Barra de escala: 20 $\mu$

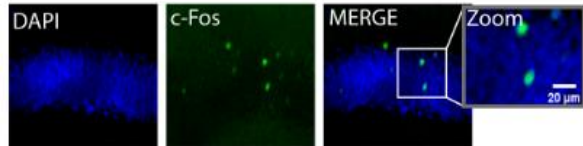
#### 3.8.2.5. *Giro denteado*

Não houve diferença estatisticamente significativa na expressão de c-Fos no giro denteado ( $F_{7,28} = 1.467$ ;  $p = 0.26$ ), indicando que a exposição dos animais ao aparato de avaliação não promoveu diferença significativa na expressão de c-Fos nos diferentes contextos espaço-temporais (Figura 9).

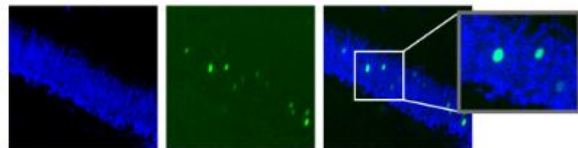
**Figura 9.** Expressão de c-Fos no giro denteado

**A**

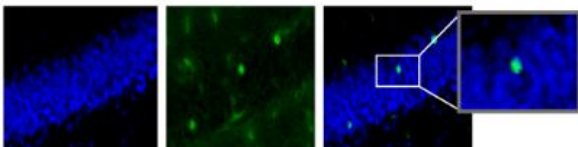
Choque-1 dia



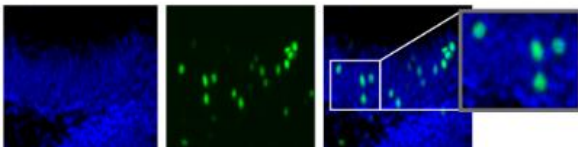
Choque-4 dias



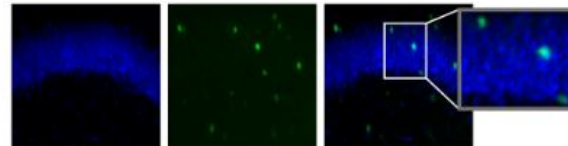
Choque-8 dias



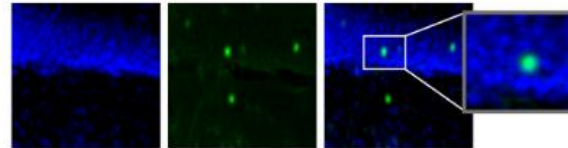
Esquiva Inibitória-1 dia



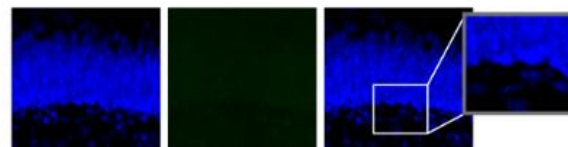
Esquiva Inibitória-4 dias



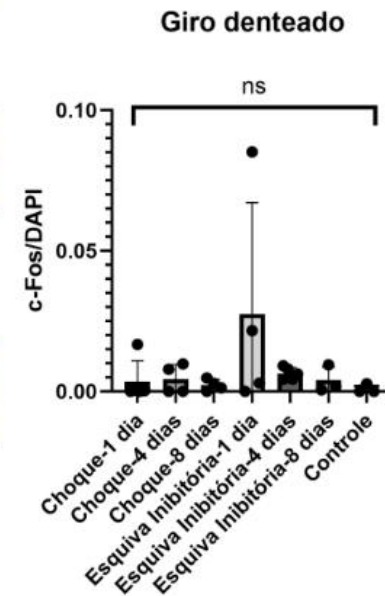
Esquiva Inibitória-8 dias



Grupo Controle



**B**

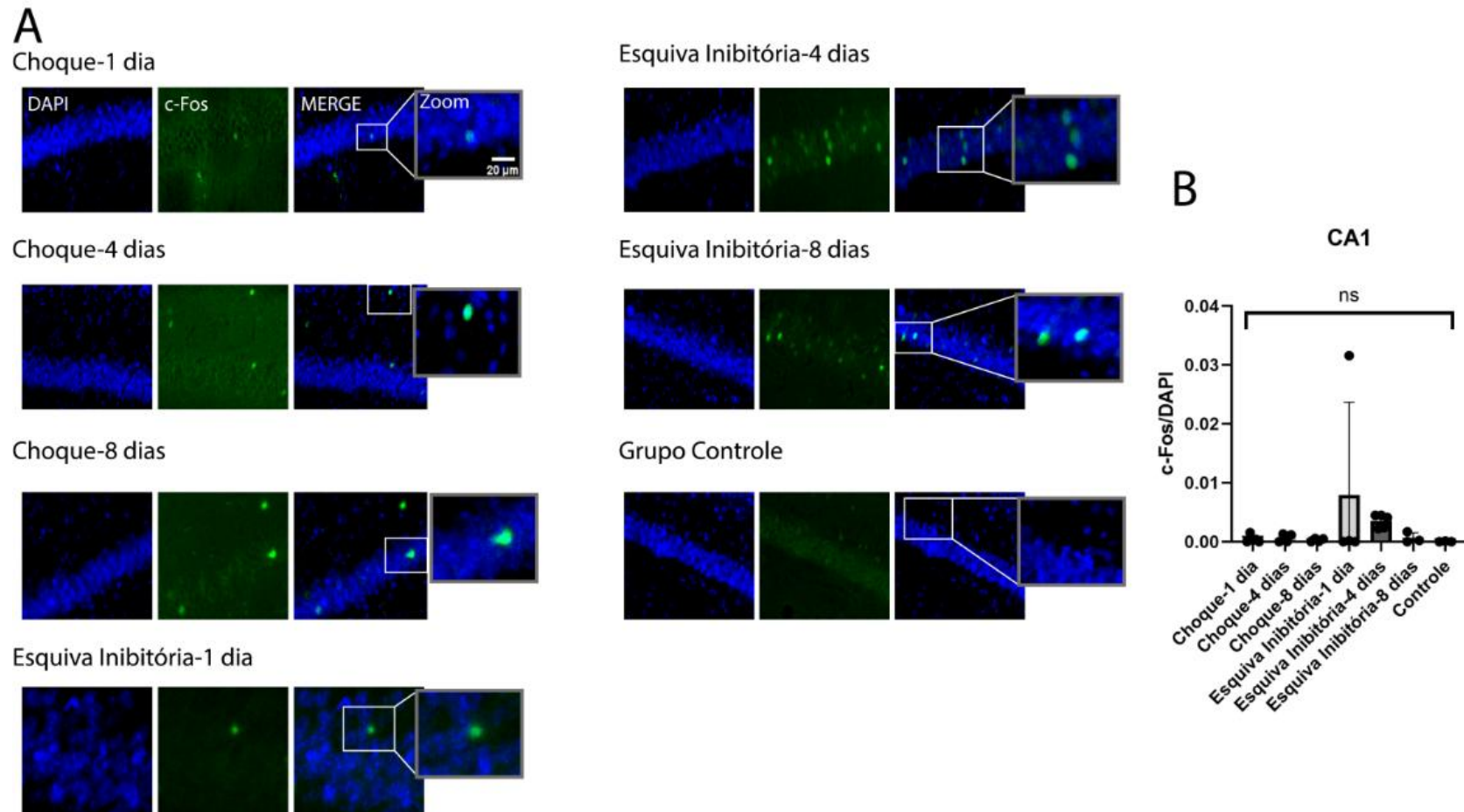


Notas: (A) Figura representativa do giro denteado em DAPI, cFos e Merge. (B) Gráfico representativo da expressão de c-Fos no giro denteado. As barras referem-se aos valores médios e ao desvio padrão dos valores médios da relação cFos/DAPI. Os pontos indicam a dispersão dos valores em cada grupo. ns: não significativo. Barra de escala: 20 $\mu$ m.

#### 3.8.2.6. *Hipocampo (CA1)*

Não houve diferença estatisticamente significativa na expressão de c-Fos em CA1 ( $p = 0.09$ ), indicando que a exposição dos animais ao aparato de avaliação não promoveu diferença significativa na expressão de c-Fos nos diferentes contextos espaço-temporais (Figura 10).

**Figura 10.** Expressão de c-Fos em CA1

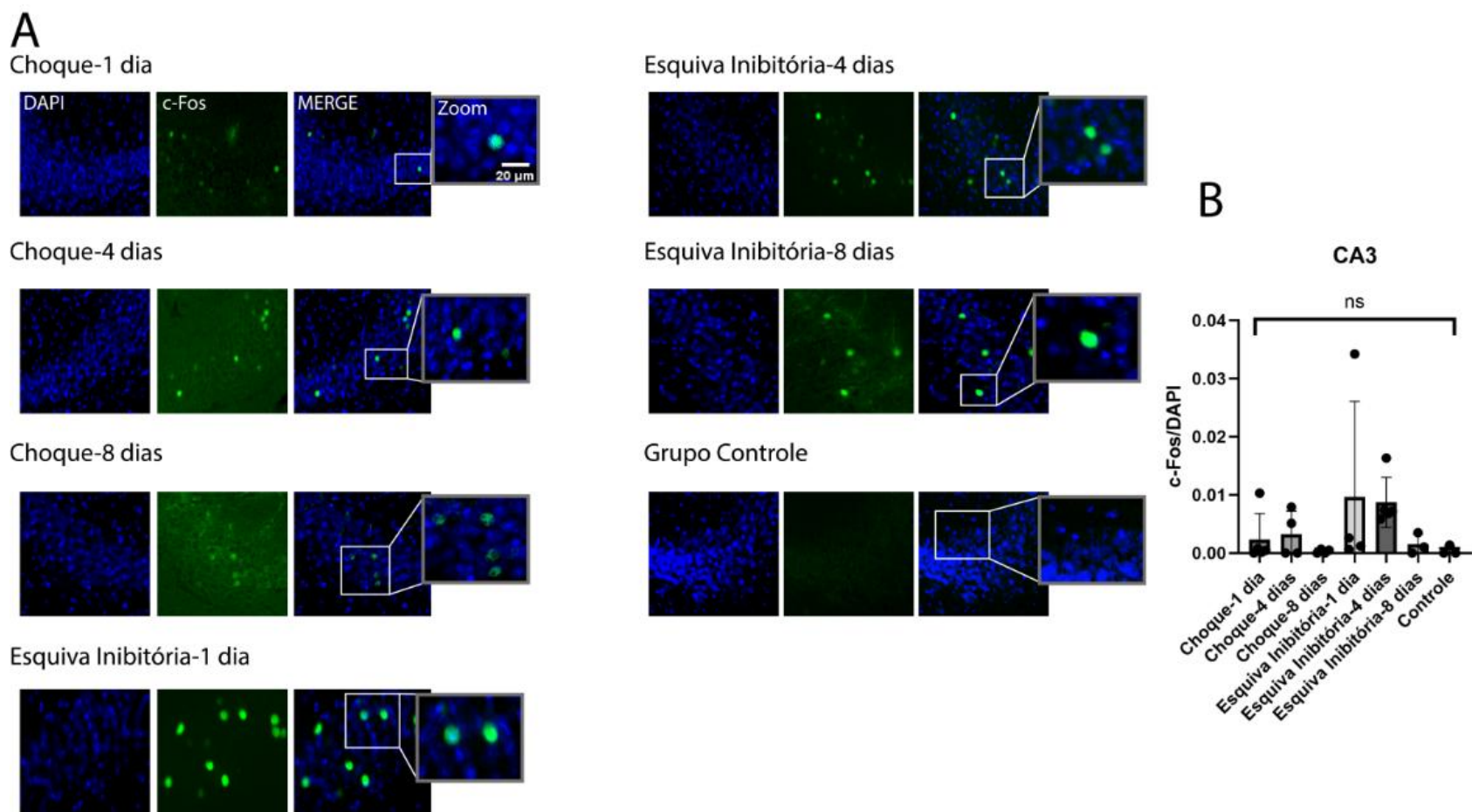


Notas: (A) Figura representativa em CA1 em DAPI, cFos e Merge. (B) Gráfico representativo da expressão de c-Fos em CA1. As barras referem-se aos valores médios e ao desvio padrão dos valores médios da relação cFos/DAPI. Os pontos indicam a dispersão dos valores em cada grupo. ns: não significativo. Barra de escala: 20µm.

### 3.8.2.7. *Hipocampo (CA3)*

Não houve diferença estatisticamente significativa na expressão de c-Fos em CA3 ( $F_{7,28} = 1.361$ ;  $p = 0.30$ ), indicando que a exposição dos animais ao aparato de avaliação não promoveu diferença significativa na expressão de c-Fos nos diferentes contextos espaço-temporais (Figura 11).

**Figura 11.** Expressão de c-Fos em CA3



Notas: (A) Figura representativa em CA3 em DAPI, cFos e Merge. (B) Gráfico representativo da expressão de c-Fos em CA3. As barras referem-se aos valores médios e ao desvio padrão dos valores médios da relação cFos/DAPI. Os pontos indicam a dispersão dos valores em cada grupo. ns: não significativo. Barra de escala: 20µm.

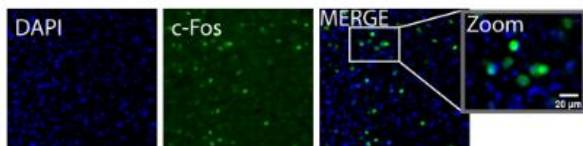
#### 3.8.2.8. *Córtex Cingulado Anterior*

Não houve diferença estatisticamente significativa na expressão de c-Fos no córtex cingulado anterior ( $F_{7,31} = 1.603$ ;  $p = 0.19$ ), indicando que a exposição dos animais ao aparato de avaliação não promoveu diferença significativa na expressão de c-Fos nos diferentes contextos espaço-temporais (Figura 12).

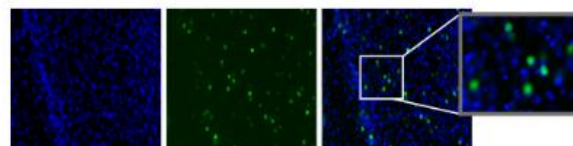
**Figura 12.** Expressão de c-Fos no córtex cingulado anterior

**A**

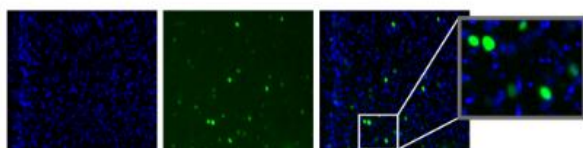
Choque-1 dia



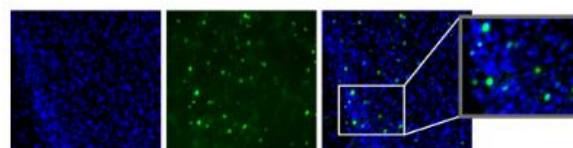
Esquiva Inibitória-4 dias



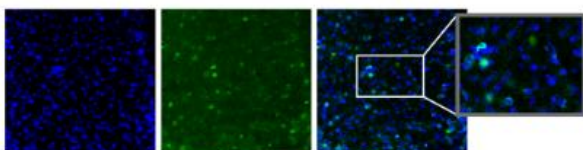
Choque-4 dia



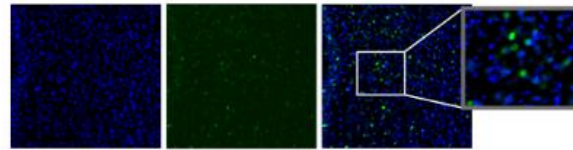
Esquiva Inibitória-8 dias



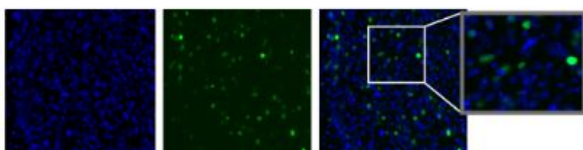
Choque-8 dias



Grupo Controle

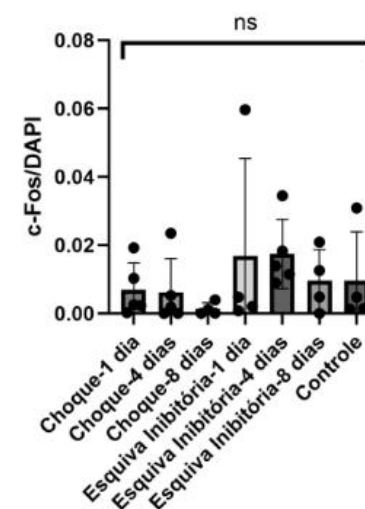


Esquiva Inibitória-1 dia



**B**

Córtex Cingulado Anterior



Notas: (A) Figura representativa no córtex cingulado anterior em DAPI, cFos e Merge. (B) Gráfico representativo da expressão de c-Fos no córtex cingulado anterior. As barras referem-se aos valores médios e ao desvio padrão dos valores médios da relação cFos/DAPI. Os pontos indicam a dispersão dos valores em cada grupo. ns: não significativo. Barra de escala: 20µm.

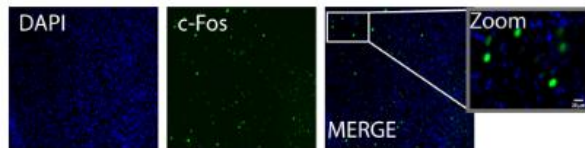
### 3.8.2.9. *Córtex Pré-Límbico*

Não houve diferença estatisticamente significativa na expressão de c-Fos no córtex pré-límbico ( $F_{7,27} = 1.192$ ;  $p = 0.36$ ), indicando que a exposição dos animais ao aparato de avaliação não promoveu diferença significativa na expressão de c-Fos nos diferentes contextos espaço-temporais (Figura 13).

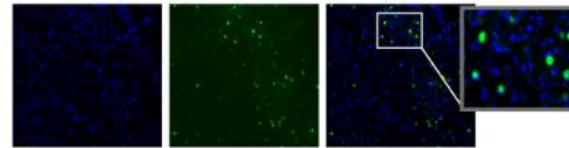
**Figura 13.** Expressão de c-Fos no córtex pré-límbico

**A**

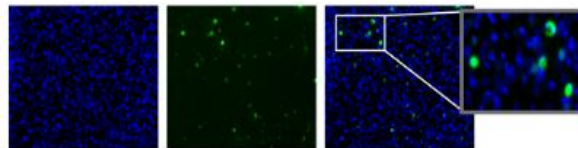
Choque-1 dia



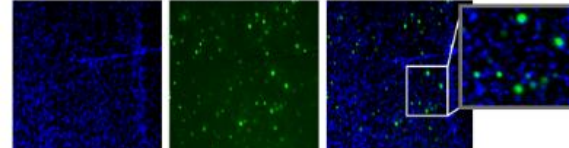
Esquiva Inibitória-4 dias



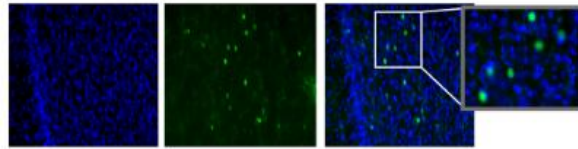
Choque-4 dias



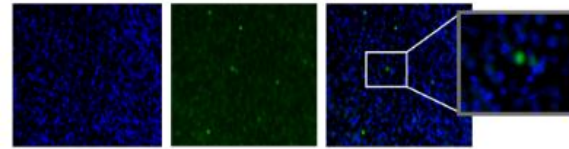
Esquiva Inibitória-8 dias



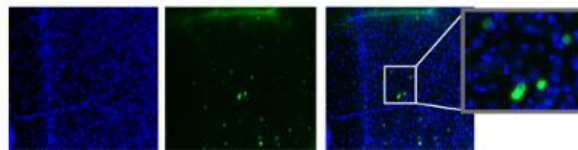
Choque-8 dias



Grupo Controle

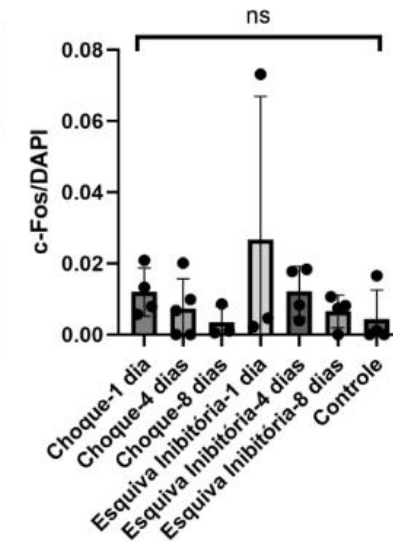


Esquiva Inibitória-1 dia



**B**

Córtex Pré-límbico

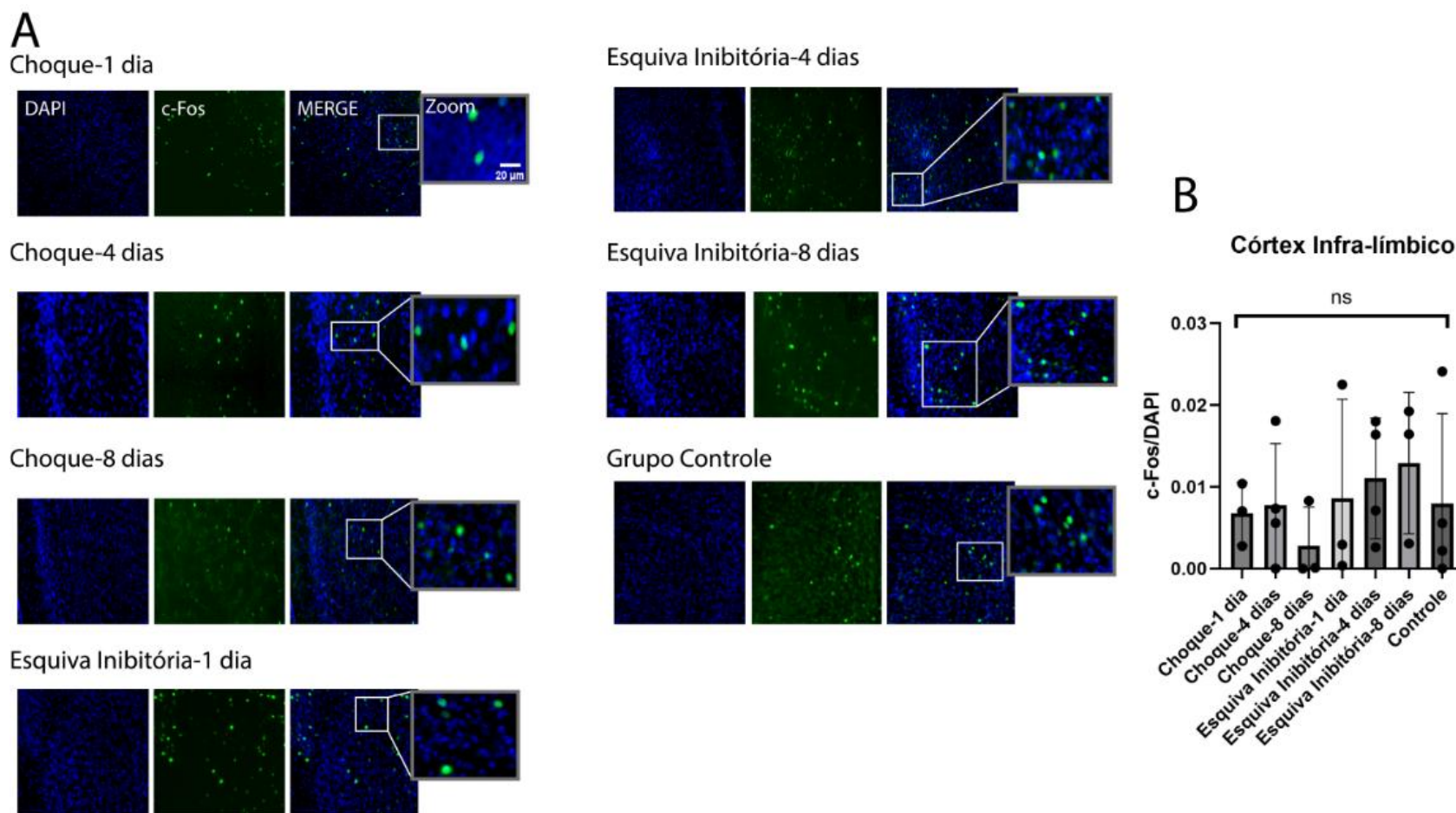


Notas: (A) Figura representativa no córtex pré-límbico em DAPI, cFos e Merge. (B) Gráfico representativo da expressão de c-Fos no córtex pré-límbico. As barras referem-se aos valores médios e ao desvio padrão dos valores médios da relação cFos/DAPI. Os pontos indicam a dispersão dos valores em cada grupo. ns: não significativo. Barra de escala: 20µm.

#### 3.8.2.10. *Córtex Infra-límbico*

Não houve diferença estatisticamente significativa na expressão de c-Fos no córtex infra-límbico ( $F_{7,31} = 0.852$ ;  $p = 0.55$ ), indicando que a exposição dos animais ao aparato de avaliação não promoveu diferença significativa na expressão de c-Fos nos diferentes contextos espaço-temporais (Figura 14).

**Figura 14.** Expressão de c-Fos no córtex infra-límbico



Notas: (A) Figura representativa no córtex infra-límbico em DAPI, cFos e Merge. (B) Gráfico representativo da expressão de c-Fos no córtex infra-límbico. As barras referem-se aos valores médios e ao desvio padrão dos valores médios da relação cFos/DAPI. Os pontos indicam a dispersão dos valores em cada grupo. ns: não significativo. Barra de escala: 20µm.

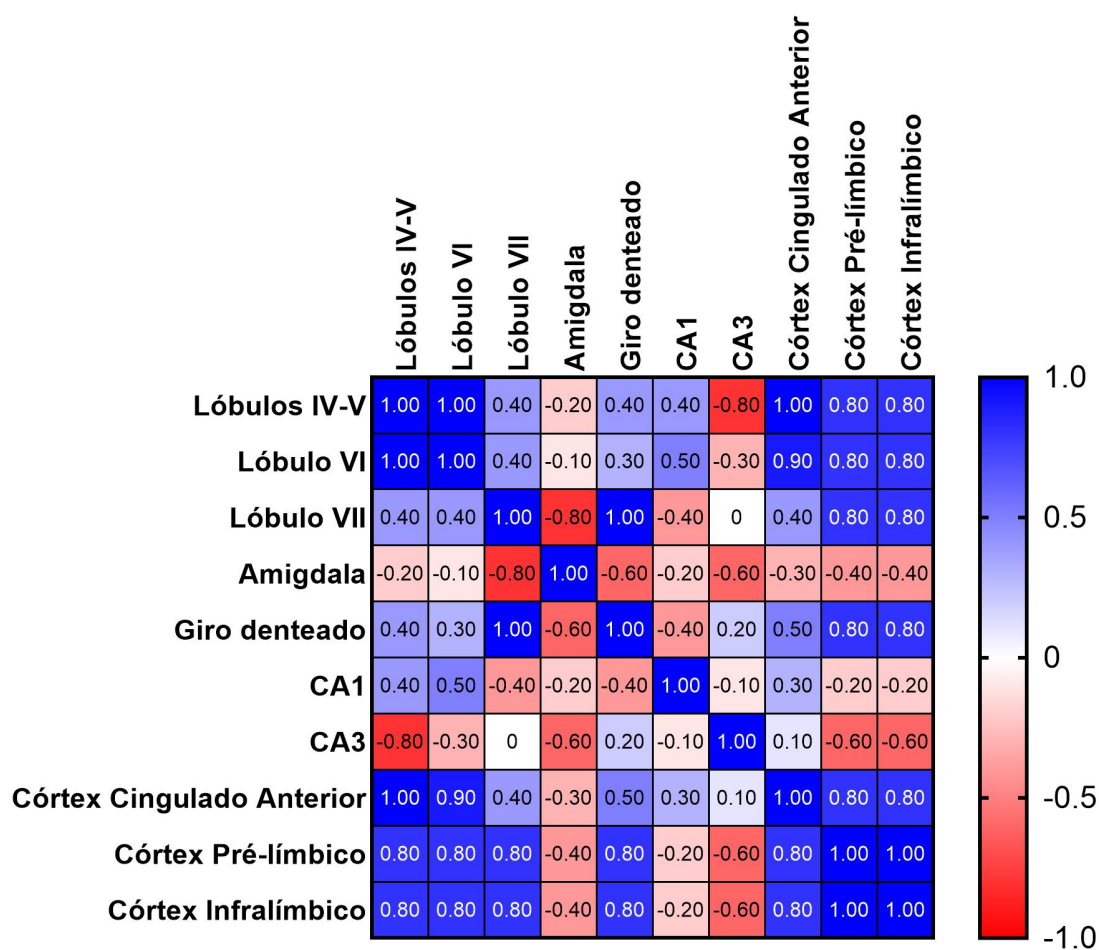
### 3.8.3. Análise de Coeficiente de Correlação de Spearman

Uma vez que foi identificada diferença significativa na expressão de c-Fos nos lóbulos IV-V e VI do cerebelo nos animais do grupo Esquiva-4 dias, foi investigada a correlação dos coeficientes das regiões de interesse utilizando o Coeficiente de Correlação de Spearman.

#### 3.8.3.1. Esquiva Inibitória-4 dias

O teste de Coeficiente de Correlação de Spearman não demonstrou nenhuma correlação entre os coeficientes das regiões de interesse no grupo Esquiva Inibitória-4 dias (Figura 15).

**Figura 15.** Coeficiente de Correlação de Spearman



Notas: O Coeficiente de Correlação de Spearman não demonstrou correlação entre os coeficientes das estruturas de interesse do grupo Esquiva Inibitória-4 dias.

### 3.9. DISCUSSÃO

Esse estudo demonstrou que o cerebelo pode estar envolvido no processamento de emoção e memória emocional. Os lóbulos IV-V e VI foram as regiões do cerebelo que mais apresentaram ativação, sugerindo estarem envolvidos significativamente nessas funções. O teste de coeficiente de correlação não demonstrou correlação entre coeficientes das regiões de interesse do grupo Esquiva Inibitória-4 dias, o qual demonstrou diferença significativa na expressão de c-Fos. Esses resultados sugerem que o cerebelo pode estar envolvido em contextos envolvendo medo e ansiedade, os quais exigem tomada de decisão baseada em monitoramento de erro e aprendizagem.

Os primeiros estudos demonstrando que o cerebelo poderia estar envolvido no processamento emocional iniciaram-se entre as décadas de 60 e 70. Estudos realizados com macacos demonstraram que cirurgias e lesões provocadas em diferentes regiões do cerebelo incluindo lóbulo paramediano, lóbulo simplex, úvula, lobo flóculo-nodular, pirâmide e culmen, promoviam alterações comportamentais significativas nos animais (Berman, Berman e Prescott, 1974). Posteriormente, foi demonstrado que lesões no cerebelo de ratos em lóbulos III, IV-V, VI, VII e VIII induziram prejuízos no comportamento relacionado ao medo, incluindo redução do freezing e da neofobia (Supple Jr, Leaton e Fanselow, 1987; Supple Jr, Cranney e Leaton, 1988). Neste estudo, demonstramos que os animais que foram expostos à caixa de Esquiva Inibitória por mais dias tiveram um comportamento mais reforçado de permanecer no compartimento claro, afim de prevenir o recebimento do estímulo aversivo, indicando que houve consolidação da memória relacionada à tarefa. Esse achado associado aos achados da imunofluorescência demonstram que certas regiões do cerebelo analisadas nesse estudo podem contribuir para a aquisição de memória emocional.

A memória do medo é um componente fundamental para regular o comportamento frente a um contexto ameaçador. A inibição do vermis cerebelar demonstra causar prejuízos na formação da memória do medo (Sacchetti *et al.* 2002; Sacchetti *et al.* 2007). Um estudo com humanos utilizando ressonância magnética funcional demonstrou que os lóbulos Crus I e VI se ativam durante a apresentação

visual de um estímulo condicionado seguido de um estímulo não-condicionado. A ativação dessas regiões cerebelares foi reduzida quando houve a omissão do estímulo não-condicionado, uma vez que este já era esperado. Diante disso, os autores sugeriram a participação do cerebelo no processamento de previsão e erros de previsão (Ernst *et al.* 2019). Esses achados reforçam os achados de um estudo prévio mostrando que o lóbulo hemisférico VI e o vermis anterior apresentaram ativação na aquisição do medo por um estímulo condicionado seguido de um estímulo não-condicionado (Utz *et al.* 2015). Por fim, o lóbulo VI pode possuir uma função integradora, uma vez que está conectado com múltiplas áreas encefálicas envolvidas no processamento sensorial, motor, cognitivo e emocional (Stoodley, Schmahmann, 2009). Baseado nesses estudos, nossos achados demonstram que o lóbulo VI pode estar envolvido em comportamentos relacionados ao medo, incluindo a previsão e aprendizagem do medo.

Foi demonstrado em um estudo de revisão recente que em tarefas envolvendo emoções explícitas, ocorre ativação em lóbulos hemisféricos VI, Crus I e Crus II bilateralmente, vermis e lóbulos esquerdo V e VI, enquanto em tarefas envolvendo emoções implícitas foi encontrada ativação em lóbulos hemisféricos VI, Crus I e Crus II bilateralmente, lóbulo VIII direito e lóbulos I-V (Pierce *et al.* 2023). Em outro estudo envolvendo a identificação facial e entonação emocional, foi encontrada ativação em lóbulos IV-VI, IX, lóbulo VIII e Crus I bilateralmente (E *et al.* 2012). Os estudos que encontraram ativação em lóbulos IV-V em contextos emocionais são predominantemente estudos clínicos envolvendo a utilização de técnicas de neuroimagem enquanto há o reconhecimento de um contexto emocional. Adicionalmente à relação dos lóbulos IV-V com o processamento emocional, a atividade aumentada encontrada nesta região cerebelar neste estudo pode sugerir a sua participação no processamento da regulação sensório-motora e a respostas autonômicas, elementos possivelmente envolvidos nos testes experimentais.

Em relação ao lóbulo VII, assim como o lóbulo VI, também é identificado como uma região integradora funcional multimodal, estando envolvido em variadas funções (Bostan, Dum, Strick, 2013). Um estudo recente demonstrou que indivíduos que sofreram acidente vascular cerebral em território dos lóbulos VIIb, VIIIa, VIIIb e IX apresentaram desempenho prejudicado no reconhecimento vocal de emoções (Thomasson *et al.* 2019). Neste estudo, não houve expressão significativa de c-Fos no lóbulo VII dos animais expostos à caixa de Esquiva Inibitória nos diferentes contextos

de exposição. Observando os estudos presentes na literatura fica evidente a participação de diferentes regiões do cerebelo no processamento emocional. Contudo, é importante considerar as diferenças entre a vivência e reconhecimento de emoções, incluindo suas consequências autonômicas. Portanto, este estudo contribui para a identificação de regiões cerebelares envolvidas no processamento emocional baseado na vivência de uma emoção em potencial.

Curiosamente, foi encontrada maior expressão de c-Fos no grupo Esquiva Inibitória-4 dias em comparação com os outros grupos. A tarefa de Esquiva Inibitória exige capacidades cognitivas e emocionais do animal para nortear sua tomada de decisão baseada na previsão de consequências de uma ou mais exposições prévias. Uma das hipóteses levantadas para este achado se trata das diferentes fases da memória. Sabe-se que a memória é dividida em fases denominadas de codificação, armazenamento e evocação (Mujawar et al. 2021). No decorrer dos dias de exposição, o período de 4 dias pode se tratar de um período sensível para o armazenamento da memória, recrutando ativação neuronal de forma mais robusta de regiões encefálicas envolvidas nos processos de tomada de decisão baseada em experiências prévias ao contexto. Já foi demonstrado que uma onda tardia da expressão de c-Fos no hipocampo demonstrou-se necessária para gerar manutenção do armazenamento de longo prazo relacionada à tarefa de Esquiva Inibitória (Katche et al. 2009). Outra hipótese levantada se trata do tempo necessário para haver síntese de c-Fos a partir da ativação de fatores de transcrição e tradução de mRNA. De acordo com um estudo recente, a transcrição de um mRNA inicia 15 minutos após o estímulo. Posteriormente, a transcrição de c-Fos se dá 20 a 90 minutos após o estímulo, com seu pico de expressão variando a depender do estímulo e por fim, sua metabolização ocorre de 2 a 5 horas após o estímulo (Aparicio et al. 2022). Por c-Fos se tratar de um proto-oncogene de expressão imediata, não parece ser plausível que 4 dias pudesse ser um período sensível para aumento da sua expressão baseado na segunda hipótese proposta. Além disso, não foram encontrados estudos que pudessem corroborar com essa hipótese. Portanto, a primeira hipótese pode ter um teor de maior plausibilidade, podendo até mesmo ser objeto de um estudo futuro.

Cada vez mais cresce a busca pela identificação e entendimento de redes neurais envolvidas no desempenho de variados comportamentos. Com as novas descobertas sobre o envolvimento do cerebelo em diferentes funções, tem sido investigada a sua conectividade com outras estruturas encefálicas em variadas funções. A conectividade

do cerebelo com regiões corticais cerebrais têm sido implicadas em um contexto de efeito modulatório dinâmico através do ajuste da atividade oscilatória. Popa e colaboradores (2013) já demonstraram que o cerebelo possivelmente influencia na coerência entre o córtex sensorial primário e o córtex motor primário no comportamento motor de ratos, uma vez que a inativação do núcleo interpósito ocasionou uma redução da coerência entre ambas regiões corticais (Popa *et al.* 2013). Esse mecanismo tem sido demonstrado em contextos de transtorno de movimentos induzido em animais, mostrando que perturbações induzidas no cerebelo podem impactar a comunicação inter-hemisférica do córtex motor (Margarint *et al.* 2020). No que diz respeito à função cognitiva, recentemente foi postulado que o cerebelo exerça função semelhante, contudo se tratando de uma hipótese inicial e necessitando de estudos para confirmá-la ou refutá-la (McAfee *et al.* 2022). Em outro estudo recente utilizando ressonância magnética em uma grande amostra de indivíduos saudáveis, foi demonstrado um cluster de ativação no vermis cerebelar durante a codificação de memória emocional e fortes conexões do cerebelo com a amígdala, hipocampo e córtex cingulado anterior, implicadas na memória emocional aprimorada (Fastenrath *et al.* 2022). Neste estudo não foi identificada correlação entre os coeficientes das regiões de interesse dos animais do grupo Esquiva Inibitória-4 dias, grupo em que houve expressão significativa de c-Fos. Isso torna difícil o estabelecimento de relações anátomo-funcionais entre as regiões de interesse envolvendo o processamento de emoção e memória emocional. Contudo, considerando os estudos presentes na literatura, sugerimos que o cerebelo possa exercer uma função modulatória, ajustando a oscilação da atividade de estruturas envolvidas no processamento emocional, e possivelmente, contribuindo para tomada de decisão em contextos espaço-temporais potencialmente emocionais. Estudos eletrofisiológicos futuros poderão contribuir para o entendimento dessa hipótese proposta.

Não podemos deixar de relatar que este estudo possui limitações, incluindo algumas perdas amostrais e a utilização de um único marcador molecular. Contudo, nossos achados reforçam os achados presentes na literatura, e avançam no entendimento das funções cerebelares. Parece claro que em contextos emocionais existe ativação cerebelar, entretanto não está claro como o cerebelo participa e interage com as outras regiões encefálicas que também participam do processamento emocional para impactar comportamentos adaptativos e maladaptativos. Acreditamos que a pergunta agora não é se o cerebelo participa do processamento emocional, mas sim, como ele

participa e interage com as outras regiões encefálicas que também participam do processamento emocional para impactar comportamentos adaptativos e maladaptativos.

Uma vez que o cerebelo exerça influência no processamento emocional, torna-se plausível a sugestão de que o cerebelo possa contribuir positivamente no tratamento de condições psiquiátricas como depressão, ansiedade e transtorno do estresse pós-traumático. Técnicas de neuromodulação incluindo ETCC e rTMS já têm sido utilizadas em estudos pilotos e pequenos ensaios clínicos (D'Urso *et al.* 2022; Basavaraju, Kaur, Mehta, 2024), porém com limitações metodológicas e resultados inconclusivos. Estudos futuros poderão contribuir no estabelecimento do cerebelo como um alvo potencial de tratamento de condições psiquiátricas.

### 3.10. CONCLUSÃO

Os lóbulos IV-V e VI do cerebelo estão envolvidos no processamento de emoção e memória emocional. Os coeficientes das regiões de interesse não demonstraram correlação entre si nos diferentes contextos espaço-temporais de exposição ao aparato de avaliação.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUILAR-DELGADILLO, A. et al. Stress-induced c-fos expression in the medial prefrontal cortex differentially affects the main residing cell phenotypes. **Heliyon**, v. 10, n. 20, p. e39325, 30 out. 2024.

APARICIO, L., S. Y. et al. Current Opinion on the Use of c-Fos in Neuroscience. **NeuroSci**, v. 3, n. 4, p. 687–702, 19 dez. 2022.

BALSAM, T.D.; TOMIE, A. (1985) Context and Learning; **Psychology Press**.

BALSTERS, J. H.; CUSSANS, E.; DIEDRICHSEN, J.; PHILLIPS KA, PREUSS TM, RILLING JK, et al (2010) Evolution of the cerebellar cortex: The selective expansion of prefrontal-projecting cerebellar lobules. **NeuroImage** Feb 1;49(3):2045–52.

BASAVARAJU, R.; KAUR, S.; MEHTA, U. M. Cerebellar Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatric Disorders: A Systematic Review. **Current Behavioral Neuroscience Reports**, v. 11, n. 1, p. 23–32, 1 mar. 2024.

BAUMANN, O.; MATTINGLEY, J. B. Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum. **NeuroImage**, v. 61, n. 4, p. 805–811, 16 jul. 2012.

BERMAN, A. J.; BERMAN, D.; PRESCOTT, J. W. The Effect of Cerebellar Lesions on Emotional Behavior in the Rhesus Monkey. Em: COOPER, I. S.; RIKLAN, M.;

SNIDER, R. S. (Eds.). **The Cerebellum, Epilepsy, and Behavior**. Boston, MA: Springer US, 1974. p. 277–284.

BERNARD, J. A. Cerebello-Hippocampal Interactions in the Human Brain: A New Pathway for Insights Into Aging. **The Cerebellum**, v. 23, n. 5, p. 2130–2141, 1 out. 2024.

BOHNE, P. et al. A New Projection From the Deep Cerebellar Nuclei to the Hippocampus via the Ventrolateral and Laterodorsal Thalamus in Mice. **Frontiers in Neural Circuits**, v. 13, 2019.

BOSTAN, A. C.; DUM, R. P.; STRICK, P. L. Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 17, n. 5, p. 241–254, 1 maio 2013.

BULLITT, E. Expression of C-fos-like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 296, n. 4, p. 517–530, 1990.

CHOWDHURY, A.; CARONI, P. Time units for learning involving maintenance of system-wide cFos expression in neuronal assemblies. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 4122, 8 out. 2018.

D'URSO, G. et al. Simultaneous Bilateral Frontal and Bilateral Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation in Treatment-Resistant Depression—Clinical Effects and Electrical Field Modelling of a Novel Electrodes Montage. **Biomedicines**, v. 10, n. 7, p. 1681, jul. 2022.

E, K. et al. A meta-analysis of cerebellar contributions to higher cognition from PET and fMRI studies. **Human Brain Mapping**, v. 35, n. 2, p. 593–615, 5 nov. 2012.

ERNST, T. M. et al. The cerebellum is involved in processing of predictions and prediction errors in a fear conditioning paradigm. **eLife**, v. 8, p. e46831, 29 ago. 2019.

EUSTON, D. R.; GRUBER, A. J.; MCNAUGHTON, B. L. The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. **Neuron** 76(6): 1057-1070, 2012.

ETKIN, A., EGNER, T., KALISCH, R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. **Trends in Cognitive Sciences** 15(2): 85-93., 2011.

FASTENRATH, M. et al. Human cerebellum and corticocerebellar connections involved in emotional memory enhancement. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 119, n. 41, p. e2204900119, 11 out. 2022.

FROULA, J. M.; HASTINGS, S. D.; KROOK-MAGNUSON, E. The little brain and the seahorse: Cerebellar-hippocampal interactions. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 17, 23 mar. 2023.

GERDAY, J.; GJEDDE, A. Attention, emotion, and deactivation of default activity in inferior medial prefrontal cortex. **Brain and Cognition** 69(2): 344-352, 2009.\_

GIRARDEAU, G.; INEMA, I.; BUZSÁKI, G. Reactivations of emotional memory in the hippocampus–amygdala system during sleep. **Nat Neurosci** 20, 1634–1642, 2017.

GRINSPUN, N. et al. c-Fos expression in the ascending arousal system induced by physical exercise in rats: Implication for memory performance. **Brain Research**, v. 1723, p. 146376, 15 nov. 2019.

GROSSBERG, S.; MERRILL, J. W. L. The hippocampus and cerebellum in adaptively timed learning, recognition, and movement. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 8, n. 3, p. 257–277, 1996.

HERRY, C.; JOHANSEN, J. P. Encoding of fear learning and memory in distributed neuronal circuits. **Nature Neuroscience**, v. 17, n. 12, p. 1644–1654, dez. 2014.

IGLÓI, K. et al. Interaction Between Hippocampus and Cerebellum Crus I in Sequence-Based but not Place-Based Navigation. **Cerebral Cortex**, v. 25, n. 11, p. 4146-4154, 2015.

JUNG, S. J. et al. Novel Cerebello-Amygdala Connections Provide Missing Link Between Cerebellum and Limbic System. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 16, 13 maio 2022.

KATCHE, C. et al. Delayed wave of c-Fos expression in the dorsal hippocampus involved specifically in persistence of long-term memory storage. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 1, p. 349–354, 5 jan. 2010.

KNIERIM, J. J. The hippocampus. **Current biology: CB**, v. 25, n. 23, p. R1116-1121, 7 dez. 2015.

KRIENEN, F. M.; BUCKNER, R. L.; Segregated Fronto-Cerebellar Circuits Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. **Cerebral Cortex** 19(10): 2485-2497; 2009.

KOLK, S. M.; RAKIC, P. Development of prefrontal cortex. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 1, p. 41–57, jan. 2022.

LEUTGEB, V.; WABNEGGER, A.; LEITNER, M.; ZUSSNER, T.; SCHAMÜLLER, T.; KLUG, D.; SCHIENLE, A.; Altered cerebellar-amygdala connectivity in violent offenders: A resting-state fMRI study. **Neuroscience Letters** vol. 610, pp. 160-164; 2016.

MAIER, S.F.; AMAT, J.; BARATTA, M.V.; PAUL E.; WATKINS, L.R.; Behavioral control, the medial prefrontal cortex, and resilience. **Dialogues in clinical neuroscience** 8(4): 397-406; 2006.

MCAFEE, S. S. et al. Cerebellar Coordination of Neuronal Communication in Cerebral Cortex. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 15, 11 jan. 2022.

GEORGESCU MARGARINT, E. L. et al. Reduced Interhemispheric Coherence after Cerebellar Vermis Output Perturbation. **Brain Sciences**, v. 10, n. 9, p. 621, set. 2020.

MATSUMOTO, K.; TANAKA, K.; The role of medial prefrontal cortex in achieving goals; **Current Opinion in Neurobiology**. 14(2): 178-185; 2004.

MEDINA, J. F. et al. Parallels between cerebellum- and amygdala-dependent conditioning. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 3, n. 2, p. 122–131, fev. 2002.

MONOSOV, I. E. Anterior cingulate is a source of valence-specific information about value and uncertainty. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 134, 26 jul. 2017.

MORGAN, M. A.; ROMANSKI, L. M. ; LEDOUX, J. E. Extinction of emotional learning: Contribution of medial prefrontal cortex. **Neuroscience Letters**, 163(1): 109-113, 1993.

MUJAWAR, S. et al. Memory: Neurobiological mechanisms and assessment. **Industrial Psychiatry Journal**, v. 30, n. Suppl 1, p. S311–S314, out. 2021.

ONUKI, Y. et al. Hippocampal–Cerebellar Interaction During Spatio-Temporal Prediction. **Cerebral Cortex**, v. 25, n. 2, p. 313-321, 2015.

PAXINOS, G., FRANKLIN, K. B. J. The mouse brain in stereotaxic coordinates. **Elsevier Academic Press**, second edition, 2004.

PIERCE, J. E. et al. Explicit and Implicit Emotion Processing in the Cerebellum: A Meta-analysis and Systematic Review. **The Cerebellum**, v. 22, n. 5, p. 852–864, 1 out. 2023.

POPA, D. et al. Functional Role of the Cerebellum in Gamma-Band Synchronization of the Sensory and Motor Cortices. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 15, p. 6552–6556, 10 abr. 2013.

PUIG, M. V.; ANTZOULATOS, E. G.; MILLER, E. K. Prefrontal dopamine in associative learning and memory. **Neuroscience, The Ventral Tegmentum and Dopamine: A New Wave of Diversity**. v. 282, p. 217–229, 12 dez. 2014.

ROBERTS, J. L.; LUNDBLAD, J. R. CHAPTER 13 - Regulation of Neuronal Gene Expression and Protein Synthesis. Em: BYRNE, J. H.; ROBERTS, J. L. (Eds.). **From Molecules to Networks**. Burlington: Academic Press, 2004. p. 371–390.

SACCHETTI, B. et al. Cerebellar role in fear-conditioning consolidation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 12, p. 8406–8411, 11 jun. 2002.

SACCHETTI, B.; SACCO, T.; STRATA, P. Reversible inactivation of amygdala and cerebellum but not perirhinal cortex impairs reactivated fear memories. **European Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 9, p. 2875–2884, 2007.

SCHMAHMANN, J. D.; WEILBURG, J. B.; SHERMAN, J. C. The neuropsychiatry of the cerebellum – insights from the clinic; **The cerebellum**; v. 6, p. 254-267, 2007.

SILVA, W. J. DA et al. Increased Accuracy to c-Fos-Positive Neuron Counting. **BioMed Research International**, v. 2021, p. 3060983, 8 nov. 2021.

STEVENS, F. L.; HURLEY, R. A.; TABER, K. H.; HAYMAN, L. A.; Anterior Cingulate Cortex: Unique role in Cognition and Emotion; **The Journal of Neuropsychiatry**; 23(2): 121-125; 2011.

STOODLEY, C. J.; SCHMAHMANN, J. D. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. **NeuroImage**, v. 44, n. 2, p. 489–501, 15 jan. 2009.

SUPPLE, W. F.; LEATON, R. N.; FANSELOW, M. S. Effects of cerebellar vermal lesions on species-specific fear responses, neophobia, and taste-aversion learning in rats. **Physiology & Behavior**, v. 39, n. 5, p. 579–586, 1 jan. 1987.

SUPPLE, W. F.; CRANNEY, J.; LEATON, R. N. Effects of lesions of the cerebellar vermis on VMH lesion-induced hyperdefensiveness, spontaneous mouse killing, and freezing in rats. **Physiology & Behavior**, v. 42, n. 2, p. 145–153, 1 jan. 1988.

TAVANO, A.; BORGATTI, R. Evidence for a link among cognition, language and emotion in cerebellar malformations. **Cortex**, Language, Cognition and the Cerebellum: Grappling with an Enigma. v. 46, n. 7, p. 907–918, 1 jul. 2010.

THOMASSON, M. et al. Cerebellar contribution to vocal emotion decoding: Insights from stroke and neuroimaging. **Neuropsychologia**, v. 132, p. 107141, 1 set. 2019.

THOMPSON, J. M.; NEUGEBAUER, V. Amygdala plasticity and pain; **Pain Research and Management**; vol. 2017; p. 12.

TURNER B.M. et al.; The cerebellum and emotional experience; **Neuropsychology**; v. 45(6): 1331-1341, 2007.

ÚBEDA-CONTRERAS, J. et al. Brain c-fos expression patterns induced by emotional stressors differing in nature and intensity. **Brain Structure and Function**, v. 223, n. 5, p. 2213–2227, 1 jun. 2018.

UTZ, A. et al. Cerebellar vermis contributes to the extinction of conditioned fear. **Neuroscience Letters**, v. 604, p. 173–177, 14 set. 2015.

VERTES, R. B.; Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat; **Synapse**; 51(1): 32-58; 2003.

WATSON, T. C.; BECKER, N.; APPS, R.; JONES, M. W. Back to front: cerebellar connections and interactions with the prefrontal cortex; **Frontiers in Systems Neuroscience**; doi: 10.3389/fnsys.2014.00004; 2014.

XIAO, J. et al. Beta activity in human anterior cingulate cortex mediates reward biases. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 5528, 15 jul. 2024.

ZHU, L.; SACCO, T.; STRATA, P.; SACCHETTI, B.; Basolateral amygdala inactivation impairs learning-induced long-term potentiation in the cerebellar cortex; **PLoS ONE** 6(1): e16673, 2011.

## **CONCLUSÃO FINAL**

Com a realização desta tese, conclui-se que o cerebelo está envolvido no processamento de variadas funções, incluindo a função sensorial, motora, emocional, cognitiva e autonômica. Estudos prévios presentes na literatura demonstram ativação cerebelar em diferentes contextos, exercendo influência no comportamento.

Foi possível concluir com o estudo pré-clínico que os lóbulos IV-V e VI do cerebelo apresentam ativação significativa em animais expostos à caixa de Esquiva Inibitória por 4 dias, o que infere o envolvimento do cerebelo no processamento da emoção e memória emocional.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Nesta tese foi demonstrado que existe ativação cerebelar em funções sensoriais, motoras, cognitivas, emocionais e autonômicas. A ativação cerebelar ocorre em variados comportamentos e diferentes contextos. No que se refere à associação anatômica e funcional do cerebelo com estruturas encefálicas participativas destas funções, existem associações que estão bem estabelecidas como a conectividade entre o cerebelo e áreas motoras contribuindo para o planejamento, execução e correção de movimentos e formação de modelos internos que corroboram para aprendizagem motora. Por outro lado, no que tange o processamento emocional, tais associações ainda permanecem em aberto na literatura.

Além disso, foi demonstrado que o cerebelo tem sido um objeto de pesquisa no processamento da nocicepção e da dor. Regiões do lobo anterior e posterior apresentam atividade em diferentes tipos e fenótipos de dor. Foi hipotetizado que o cerebelo participa do processamento multidimensional da dor através de suas conexões com regiões cerebrais que compõem as dimensões sensório-discriminativa, afetiva-motivacional e cognitiva-avaliativa. Consequentemente, o cerebelo tem despertado grande interesse como alvo de terapias por neuromodulação não-invasiva para o tratamento da dor.

Por fim, foi demonstrado que os lóbulos IV-V e VI apresentam atividade na exposição de animais à caixa de Esquiva Inibitória por 4 dias. Demonstramos que o contexto que envolve a vivência de uma tomada de decisão correlacionada com um contexto emocional gera forte ativação cerebelar. Contudo, não foi encontrada correlação entre a ativação do cerebelo e das outras estruturas de interesse. Esses achados reforçam achados prévios no que diz respeito à ativação cerebelar em contextos potencialmente emocionais, mas a correlação anatômica e funcional do cerebelo com outras estruturas participativas do processamento da emoção e memória emocional permanece inconclusiva.

Considerando os achados dos estudos presentes nesta tese e demais estudos prévios sugerimos que existem sobreposições de ativação cerebelar em uma mesma região no processamento de diferentes funções. Isso levanta determinados questionamentos e hipóteses. Uma hipótese levantada por nosso grupo de pesquisa é que em uma mesma região existem microzonas de células especializadas em processar determinada função. Em um contexto em que um comportamento envolve diferentes funções, tais microzonas especializadas se ativam juntas em uma mesma região cerebelar, podendo cada microzona se comunicar com diferentes estruturas encefálicas através de diferentes vias. Além da organização somatotópica, o cerebelo pode possuir uma organização topográfica mais complexa do que é proposto atualmente. Tem sido proposto a existência de microzonas com atividade ascendente enquanto outras apresentam atividade descendente durante a aprendizagem. Isso implica em mecanismos de neuroplasticidade bidirecional com envolvimento de diferentes elementos bioquímicos. Por fim, apesar dos resultados de revisões e estudos experimentais ainda não é possível estabelecer um único mecanismo de atividade e neuroplasticidade envolvidos na neurofisiologia do cerebelo, sendo assim futuras pesquisas ainda são necessárias para contribuir para o melhor entendimento desses mecanismos.

## ANEXO I



Universidade Federal de São Carlos

Comissão de Ética no  
Uso de Animais

### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Mapeamento de rede neuronal cerebelar em funções motoras e não motoras em camundongos", protocolada sob o CEUA nº 1383190422 (ID 001657), sob a responsabilidade de **Anna Carolyn Lepesteur Gianlorenço e equipe; José Mário Prati** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de São Carlos (CEUA/UFSCAR) na reunião de 23/05/2022.

We certify that the proposal "Cerebellar neuronal network mapping in motor and non-motor functions in mice", utilizing 170 Heterogenics mice (170 males), protocol number CEUA 1383190422 (ID 001657), under the responsibility of **Anna Carolyn Lepesteur Gianlorenço and team; José Mário Prati** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of São Carlos (CEUA/UFSCAR) in the meeting of 05/23/2022.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 06/2022 a 05/2025 Área: Fisioterapia

Origem: Biotério Central da UFSCar

Espécie: Camundongos heterogênicos

sexo: Machos

idade: 30 a 45 dias

Quantidade: 170

Linhagem: Suíço Albino

Peso: 30 a 35 g

São Carlos, 10 de março de 2025

Prof. Dr. Luiz Fernando Takase  
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de São Carlos

Profa. Dra. Luciana Thie Seki Dias  
Vice-presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de São Carlos





Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Behavioural Brain Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bbr](https://www.elsevier.com/locate/bbr)



## The cerebellum and its connections to other brain structures involved in motor and non-motor functions: A comprehensive review

José Mário Prati<sup>\*</sup>, André Pontes-Silva, Anna Carolyna Lepesteur Gianlorenço

Postgraduate Program in Physical Therapy, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brazil

### ARTICLE INFO

**Keywords:**  
Cerebellum  
Brain structures  
Brain functions  
Network  
Behavior

### ABSTRACT

The cerebellum has a large network of neurons that communicate with several brain structures and participate in different functions. Recent studies have demonstrated that the cerebellum is not only associated with motor functions but also participates in several non-motor functions. It is suggested that the cerebellum can modulate behavior through many connections with different nervous system structures in motor, sensory, cognitive, autonomic, and emotional processes. Recently, a growing number of clinical and experimental studies support this theory and provide further evidence. In light of recent findings, a comprehensive review is needed to summarize the knowledge on the influence of the cerebellum on the processing of different functions. Therefore, the aim of this review was to describe the neuroanatomical aspects of the activation of the cerebellum and its connections with other structures of the central nervous system in different behaviors.

### 1. Introduction

The cerebellum is an important structure and a part of the central nervous system characterized by integrated feedback circuits with the cerebral cortex, brainstem, and spinal cord [1]. The cerebellum contains 80% of the neurons in the brain [2] and has a complex intrinsic system of interneuronal communication, which it performs through afferent information arriving from different parts of the nervous system [3]. For many years has been related with the motor learning, coordination and posture, but research has focused on understanding its role as a modulator also in other functions.

The cerebellum has reciprocal connections with various regions of the cerebral cortex, such as the primary motor area, premotor area, regions of the prefrontal cortex, temporal lobe, and regions of the posterior parietal cortex [4]. These connections form feedback loops between the cerebellum and different brain regions through several structures such as the pontine nuclei, inferior olive, mesodiencephalic junction, red nucleus, and thalamic nuclei, providing a substrate for cerebro-cerebellar communication about motor and non-motor functions [5–8].

In its circuit, anatomically, the projections that reach the cerebellum enter through mossy fibers and climbing fibers. Mossy fibers primarily target synaptic connections with granule cells in the cerebellar cortex,

forming excitatory connections with these cells. Additionally, they also send excitatory collateral projections to the deep nuclei (fastigial nucleus, interpositus nucleus, and dentate nucleus) of the cerebellum. These fibers originate from various parts of the nervous system, such as neurons from the spinocerebellar system and neurons from the cerebral cortex and subcortical structures which reach the cerebellum through the pontine nuclei. On the other hand, climbing fibers originate from the inferior olive nucleus and directly reach Purkinje cells. Climbing fibers also send excitatory collateral projections to the deep cerebellar nuclei [9–11]. The cells of the cerebellar cortex process afferents from mossy fibers and climbing fibers and communicate with the deep nuclei of the cerebellum. This communication results in efferent information reaching various regions of the brain influencing the activity of multiple structures in the nervous system [12].

In this review, we have described the functions related to the interaction between the cerebellum and this multiple areas of the brain. Research on the involvement of the cerebellum in previously unknown functions is increasing, and evidence suggests that the cerebellum is involved in motor and non-motor functions through its communication with other brain structures and its activity in various behaviors [12]. As such, this comprehensive review aims to summarize the literature on the activation of the cerebellum and its connections with different structures of the nervous system that contribute to the processing of different

<sup>\*</sup> Correspondence to: Federal University of São Carlos (UFSCar), Postgraduate Program in Physical Therapy (PPGFT), Department of Physical Therapy (DFisio), Washington Luis Road, Km 235, São Carlos, São Paulo 13565-905, Brazil.

E-mail address: [narioprati10@gmail.com](mailto:narioprati10@gmail.com) (J.M. Prati).

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.114933>

Received 17 December 2023; Received in revised form 28 February 2024; Accepted 29 February 2024

Available online 6 March 2024

0166-4328/© 2024 Elsevier B.V. All rights reserved.

# A new vision of the role of the cerebellum in pain processing

Neurology and Preclinical Neurological Studies – Review Article Published: 11 January 2025

Volume 132, pages 537–546, (2025) [Cite this article](#)



Journal of Neural Transmission

[Aims and scope](#)

[Submit manuscript](#)

[José Mário Prati & Anna Carolyn Gianlorenço](#)

**404** Accesses [Explore all metrics](#) →

## Abstract

The cerebellum is a structure in the suprasegmental nervous system classically known for its involvement in motor functions such as motor planning, coordination, and motor learning. However, with scientific advances, other functions of the cerebellum, such as cognitive, emotional, and autonomic processing, have been discovered. Currently, there is a body of evidence demonstrating the involvement of the cerebellum in nociception and pain processing. The aim of this review is to present the current literature on the anatomical, physiological, and functional aspects of the cerebellum in pain processing and suggest functional mechanisms of pain processing based on the cerebellum and its connections with other brain structures. To achieve this, searches were conducted in databases to identify

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-024-02872-1#:~:text=Considering these findings%2C it is,%2C emotional%2C and cognitive aspects.>

1/20

# ANEXO IV

10/03/2025, 10:37 Brain Structure and Function - Receipt of Manuscript 'Analysis of the...' - jmprati@estudante.ufscar.br - E-mail de Universidade Fe...

The screenshot shows a Gmail interface. On the left is a sidebar with navigation options: Mail (99+), Chat, Meet, and Marcadores. The main area shows an email from 'Brain Structure and Function' with the subject 'Brain Structure and Function - Receipt of Manuscript 'Analysis of the...'. The email content includes a reference ID, a greeting, a thank you message, and a link to check the submission status.

**Brain Structure and Function** -khazana.nazira@springernature.com> para mim 10:37 (há C)

Traduza para o português X

Ref: Submission ID 95540a05-b37e-4ab9-bc64-6f62d40ba68

Dear Dr Prati,

Thank you for submitting your manuscript to Brain Structure and Function.

Your manuscript is now at our initial Technical Check stage, where we look for adherence to the journal's submission guideline editorial and publishing policies. If there are any points that need to be addressed prior to progressing we will send you a det manuscript will proceed into peer review.

Using the link below, you can check on the status of your submission by creating a new account, or logging in with an existin: [https://submission.springernature.com/validate?token=eyJ0eXAiOiJKV1QiLCJhbGciOiJIUzI1NiJ9.eyJpbnZpdGF0aW9uSWUyY1YFJlTRJlbnRlODUxZD0xYTJjOWNiMzMDUfQ\\_H1yFfJ8ETVp6s59h6QI93wOhZ7nrGbCzLM7S8C2-LjQwXpJeGBVfM1S\\_XOUC9Yw](https://submission.springernature.com/validate?token=eyJ0eXAiOiJKV1QiLCJhbGciOiJIUzI1NiJ9.eyJpbnZpdGF0aW9uSWUyY1YFJlTRJlbnRlODUxZD0xYTJjOWNiMzMDUfQ_H1yFfJ8ETVp6s59h6QI93wOhZ7nrGbCzLM7S8C2-LjQwXpJeGBVfM1S_XOUC9Yw)

Kind regards,