

FISIOPATOLOGIA DOS GÂNGLIOS DA BASE

Prof. Dr. Vitor Tumas

Departamento de Neurociências e Ciências do
Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto -USP

Aspectos anatômicos

O termo "gânglios da base" é utilizado para designar um grupo de núcleos de substância cinzenta localizados na região profunda do encéfalo, ou mais especificamente, na região subcortical-basal do encéfalo. Esses núcleos estão interconectados e formam um sistema funcional que foi originalmente denominado como "sistema extrapiramidal". Havia um motivo para a escolha desse nome: as lesões estruturais que acometiam esses núcleos geralmente produziam sintomas motores, assim, era razoável supor que esse sistema funcionasse de maneira paralela ao "sistema piramidal" no controle da motricidade.

O tempo e o avanço no conhecimento confirmaram que uma das principais funções dos "gânglios da base" seria participar do controle da motricidade, mas também revelaram que esse sistema também participaria ativamente do controle de funções cognitivas e comportamentais.

São 5 os principais núcleos que compõem esse sistema (Figura 1):

1. o **núcleo caudado**,
2. o **putâmen**,
3. o **globo pálido**, que é dividido em 2 porções: interna ou medial e externa ou lateral,
4. a **substância nigra**, que é dividida em 2 partes: "pars compacta" e "pars reticulata",
5. e o **núcleo subtalâmico**.

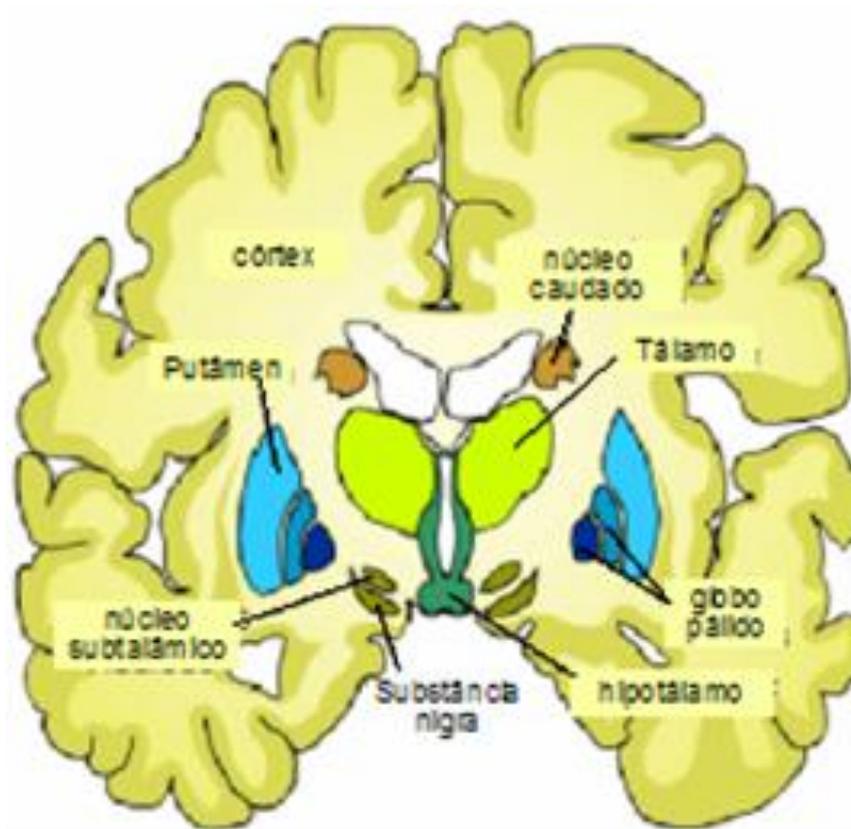


Figura 1. Localize na figura acima em um corte coronal do encéfalo os principais componentes dos gânglios da base.

A esses 5 núcleos principais alguns autores incluem o “nucleus accumbens” e o tubérculo olfatório, que teriam conexões importantes com o sistema límbico.

Os três maiores núcleos dos gânglios basais são: o caudado, o putâmen e o globo pálido. Eles estão localizados lateralmente ao tálamo, e separados dele pela cápsula interna. O globo pálido (GP) é filogeneticamente o mais antigo desses núcleos, e recebeu essa denominação pelo seu aspecto em cortes à fresco, mais pálido que os outros 2 núcleos. O GP é dividido pela lâmina interna em duas porções: o globo pálido medial ou interno (GPi) e globo pálido lateral ou externo (GPe). Embora as duas porções do globo pálido pareçam muito similares elas têm conexões muito distintas.

O núcleo caudado e o putâmen são de origem evolutiva mais recente. Embora estejam separados pela cápsula interna eles têm a mesma origem embriológica e conexões semelhantes. De uma forma prática eles podem ser representados como uma unidade funcional, e assim é interessante denominá-los em conjunto como "núcleo estriado", ou simplesmente "estriado". Essa denominação reflete a aparência visualizada em cortes com coloração para mielina que revela inúmeras "estrias" atravessando e separando os dois núcleos. Embora as conexões do caudado e do putâmen sejam muito semelhantes, na verdade, o caudado estaria mais interligado a áreas associadas ao controle cognitivo e do comportamento, enquanto o putâmen estaria mais interligado ao sistema de controle da motricidade.

A substância nigra e o núcleo subtalâmico estão localizados no mesencéfalo. O núcleo subtalâmico está logo abaixo do tálamo próximo ao ponto em que as fibras da cápsula interna se agrupam para formar o pedúnculo cerebral. Em uma posição mais caudal e contígua está a substância nigra, que aparece em cortes a fresco como um núcleo de coloração negra com aspecto longo e arqueado na base do pedúnculo cerebral. Essa coloração é produzida pela presença abundante de neurônios contendo em seu citoplasma grânulos de neuromelanina. A substância nigra também é anatomicamente dividida em duas partes. A parte mais dorsal, onde as células estão mais densamente concentradas, é denominada pars compacta (SNc), enquanto a parte mais ventral é denominada pars reticulata (SNr).

Aspectos funcionais

Como dissemos acima, desde há muito tempo, a observação clínica revelou que a maioria das lesões que acometiam os “gânglios da base” produziam sintomas motores. Esses sintomas podiam ser classificados como distúrbios do movimento sem paralisia.

Dependendo da parte do sistema que é afetada, as lesões nos gânglios da base podem produzir basicamente dois tipos de manifestação clínica, denominadas: as hipercinesias e as hipocinesias.

As hipercinesias são caracterizadas pelo aparecimento de movimentos involuntários anormais que podem ser classificados em diferentes formas de apresentação clínica, como:

- coréia
- balismo
- distonia
- tremor
- mioclonia
- tique

Esses movimentos involuntários podem acometer qualquer parte corporal, mas são em geral mais evidentes nos membros superiores ou inferiores.

A hipocinesia é uma condição diferente, caracterizada pela redução global e involuntária dos movimentos. O indivíduo desenvolve lentidão para executar os movimentos (bradicinesia), dificuldade para iniciar os movimentos (acinesia), e os movimentos espontâneos e automáticos do corpo ficam bastante diminuídos. Ocorrem também mudanças no controle postural e há um aumento no tônus muscular. O protótipo do quadro de hipocinesia é a “síndrome de Parkinson” ou “parkinsonismo”.

Essa forma paradoxal de expressar as suas disfunções, antecipa as dificuldades que encontramos para decifrar os mecanismos básicos de funcionamento desse sistema. Até há pouco tempo, alguns

pesquisadores ainda se referiam aos gânglios da base como os “porões escuros do cérebro”, pelas dificuldades em estudar suas funções.

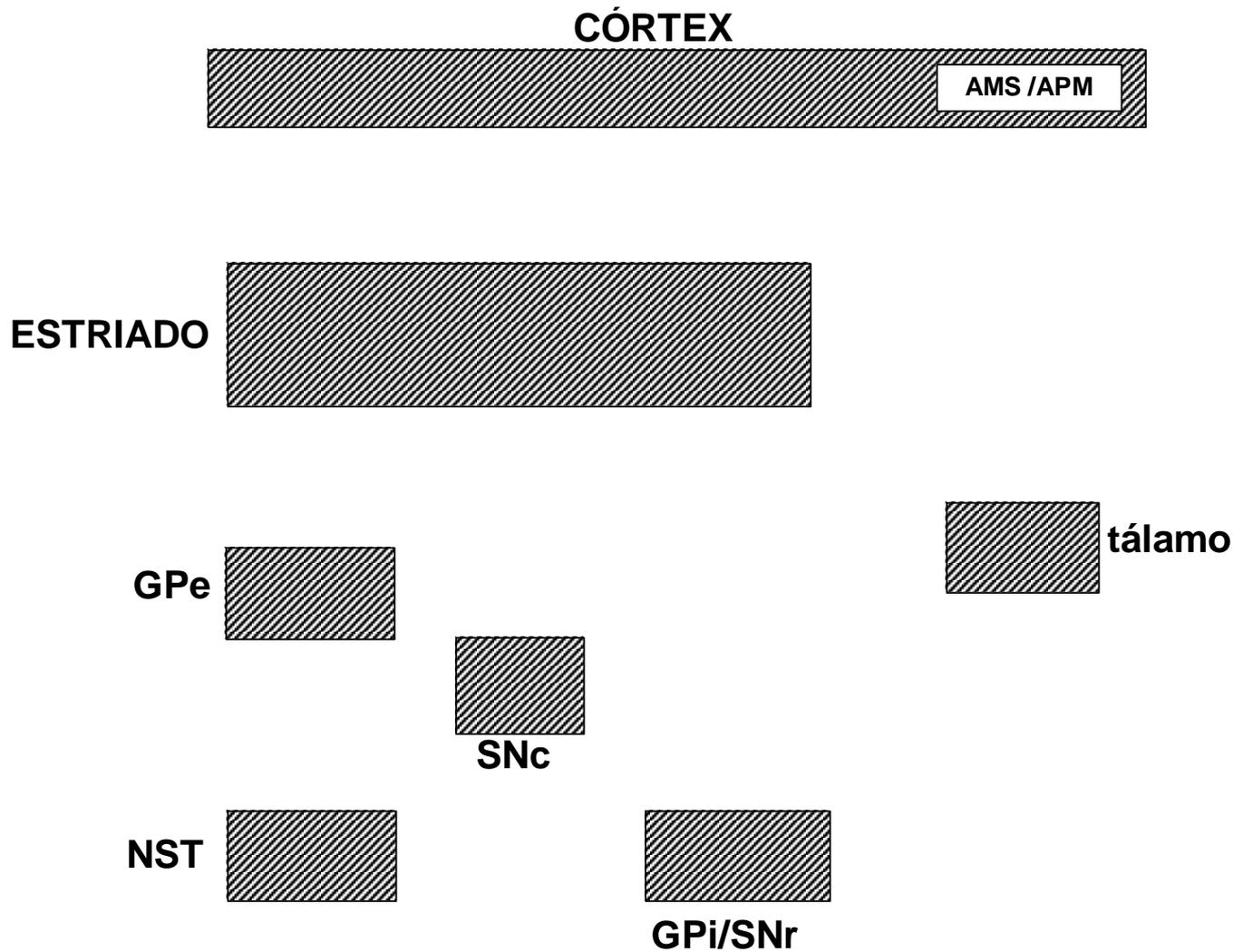
Os circuitos

Embora o conhecimento sobre a fisiologia desse sistema ainda seja bastante precário, já é possível estabelecer hipóteses acerca do seu funcionamento. Essas hipóteses para o funcionamento dos gânglios da base resultam da síntese de inúmeras pesquisas, e foram formuladas por volta dos anos 1980.

A seguir, descreveremos os conceitos fundamentais sobre a hipótese básica de funcionamento dos gânglios da base. Para melhor compreensão, utilizaremos um esquema que representará os núcleos e desenharemos paulatinamente os circuitos. Vamos também apontar se a conexão neuronal teria ação excitatória ou inibitória. Cada via nesse esquema será representada por uma “seta” que indicará a conexão entre 2 núcleos. A cauda da seta representará o local onde está o corpo celular dos neurônios que originam as eferências que se projetam para outra estrutura. A ponta da seta representará o núcleo para onde o axônio se projeta e compõe uma sinapse, para liberar o seu neurotransmissor.

As setas brancas indicarão que a via é excitatória, enquanto que as setas pretas indicarão que a via é inibitória. No início, desenharemos as setas com a mesma dimensão ou largura, sem representar sua atividade relativa. Mais adiante, as setas serão representadas em maior ou menor dimensão segundo sua atividade relativa. Agora nessa primeira parte, procure desenhar o seu esquema com setas de dimensão semelhante, ou seja, com a mesma largura. No final do texto modificaremos a largura das setas para representar vias hiperativas (mais largas) ou hipoativas (mais estreitas) nas diferentes condições patológicas.

Seria interessante que você desenhasse seu próprio esquema, seguindo nossas orientações e utilizando o modelo disponível abaixo. Mais adiante vamos explicando e montando gradativamente os circuitos



CONCEITOS FUNDAMENTAIS

1. "OS GÂNGLIOS DA BASE NÃO TÊM CONEXÕES DIRETAS COM O NEURÔNIO MOTOR INFERIOR".

Do ponto de vista do controle motor, os gânglios da base não têm conexões diretas com a medula espinhal, portanto, eles não se conectam diretamente com os motoneurônios. Na verdade, os gânglios da base estão estreitamente ligados ao córtex cerebral com quem interagem funcionalmente através de alças de retroalimentação. Assim, com relação ao controle dos movimentos, os gânglios da base na verdade influenciam as áreas motoras corticais.

Os gânglios da base recebem projeções (aferências) provenientes de várias regiões do córtex cerebral. Essas informações transitam através desses núcleos e depois são transmitidas ao tálamo que as reenvia de volta ao córtex cerebral. O detalhe é que as aferências que entram nos gânglios da base são provenientes de diferentes áreas corticais, enquanto que as eferências que retornam ao córtex através do tálamo, depois de processadas, se dirigem a uma região específica cortical relacionada à função modulada. Por exemplo, a alça que controla o movimento voluntário (alça motora) se inicia em diferentes partes do córtex, transita pelos gânglios da base e através do tálamo se projeta de volta ao córtex, especificamente para a área motora suplementar (AMS) e para a área pré-frontal (APF). Essas 2 áreas-alvo da alça estão ligadas ao processamento de funções superiores no controle do movimento e estão localizadas ao lado do córtex motor primário (figura 2).

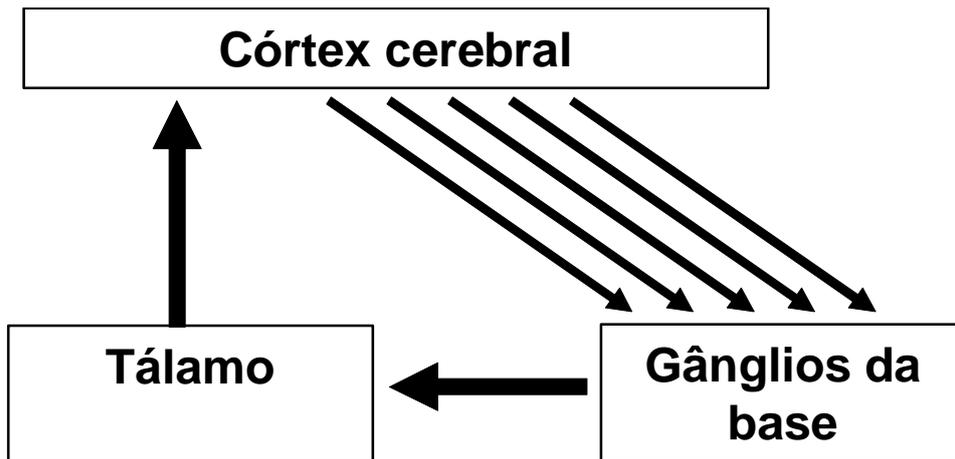
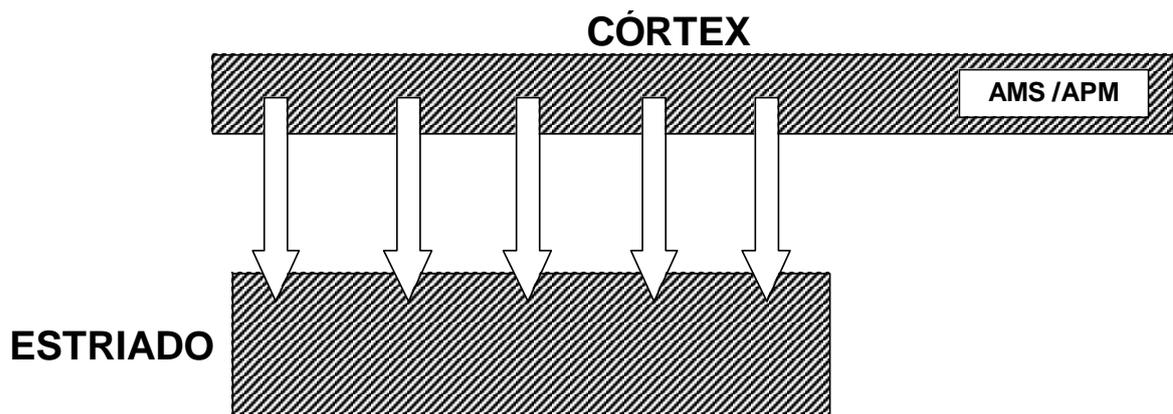


Figura 2. Esquema representando as alças de processamento que envolvem os gânglios da base

Dessa forma, os gânglios da base influenciam o movimento interferindo sobre as áreas corticais que diretamente controlam os neurônios motores superiores. Assim como a alça motora descrita acima, existem outras alças semelhantes nesse sistema e que estão ligadas a outras funções. A principal diferença entre elas é a projeção cortical final das eferências que partem dos gânglios da base. Como vimos, no caso da alça motora, as áreas de projeção são a AMS e APF, no caso da alça cognitiva a projeção é para o córtex frontal, etc.. É por isso que lesões que afetam os gânglios da base também podem causar sintomas cognitivos, comprometendo funções especialmente relacionadas ao córtex frontal.

2. "O ESTRIADO (CAUDADO+PUTÂMEN) É O PRINCIPAL NÚCLEO DE ENTRADA DAS AFERÊNCIAS QUE CHEGAM AOS GÂNGLIOS DA BASE. A MAIORIA DELAS É PROVENIENTE DE DIVERSAS ÁREAS DO CÓRTEX CEREBRAL".

A maioria das aferências que se projeta aos gânglios da base, no caso da alça motora, é proveniente de diversas áreas corticais, principalmente das áreas motoras e sensoriais, primárias e secundárias que convergem para o estriado. Essas vias são excitatórias e seu neurotransmissor principal é o glutamato. Mais adiante, veremos que outra via aferente importante é a via nigro-estriatal que não será representada agora. Podemos então começar a esquematizar o funcionamento desse sistema, representando as estruturas nervosas como retângulos e as vias aferentes córtico-estriatais através de setas.



As vias excitatórias estão representadas por setas vazias (brancas) que indicam que as vias córtico-estriatais são excitatórias. A grande maioria das vias excitatórias nesse sistema tem como neurotransmissor o glutamato. Desenhamos 5 setas para representar as diversas projeções originadas em diferentes áreas do córtex cerebral. Repare que a AMS e APF estão representadas no retângulo que representa o córtex cerebral. Como vocês perceberam, o caudado e o putâmen estão representados em conjunto como estriado. Isso porque como já dissemos os dois núcleos formam praticamente uma unidade funcional. Nomeie as estruturas e desenhe as setas no seu esquema.

3. "É DO GLOBO PÁLIDO INTERNO (GPi) E DA PARS RETICULATA DA SUBSTÂNCIA NIGRA (SNr) QUE PARTEM AS PRINCIPAIS EFERÊNCIAS QUE SE DIRIGEM AO TÁLAMO, OU SEJA, O GPi E A SNr SÃO OS NÚCLEOS DE SAÍDA DAS INFORMAÇÕES QUE TRANSITARAM PELOS GÂNGLIOS DA BASE".

As eferências que partem dos gânglios da base passam pelo tálamo e depois voltam ao córtex cerebral formando as alças córtico-gânglios-da-base-tálamo-corticais. No caso dos circuitos que controlam o movimento, as eferências partem dos núcleos de saída dos gânglios da base em direção ao tálamo. O tálamo então, as projeta para áreas específicas do córtex cerebral que estão ligadas ao controle do movimento e que são denominadas áreas motoras secundárias, a área pré-motora (APM) e a área motora suplementar (AMS). Dessa maneira, agindo sobre as áreas motoras secundárias, os gânglios da base vão influenciar indiretamente o sistema piramidal e o controle motor (Figura 3).

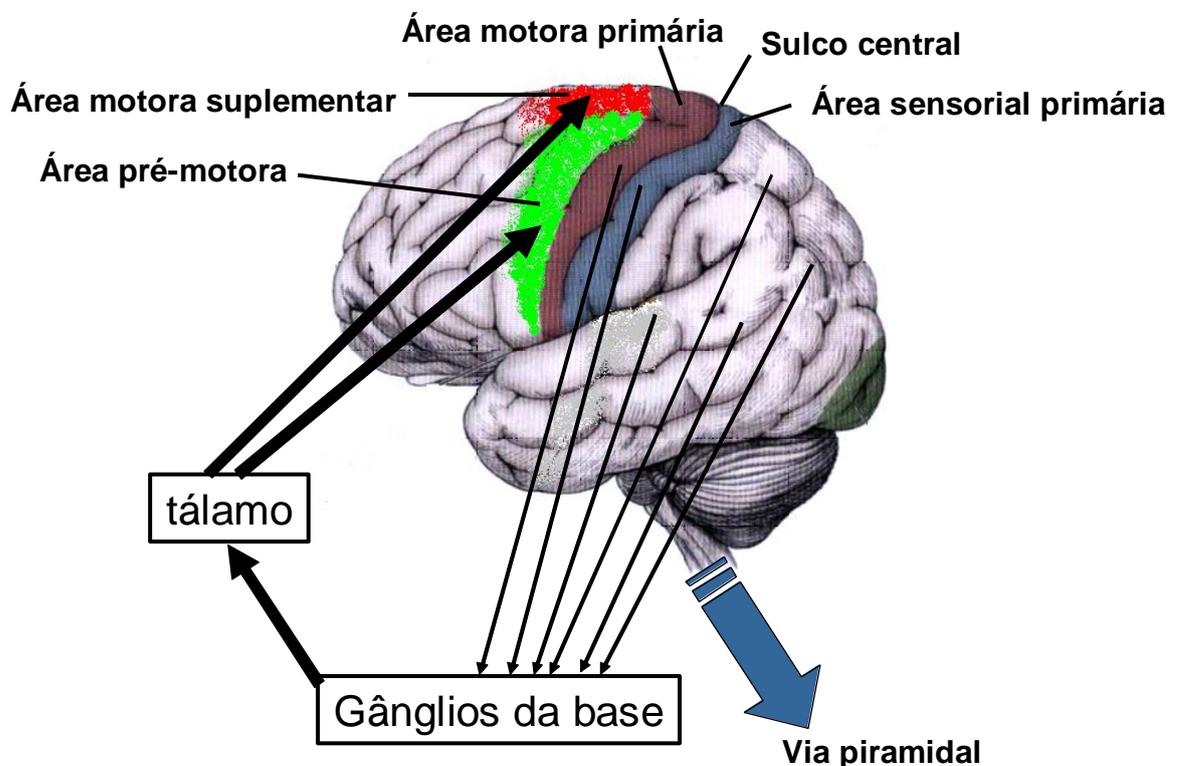
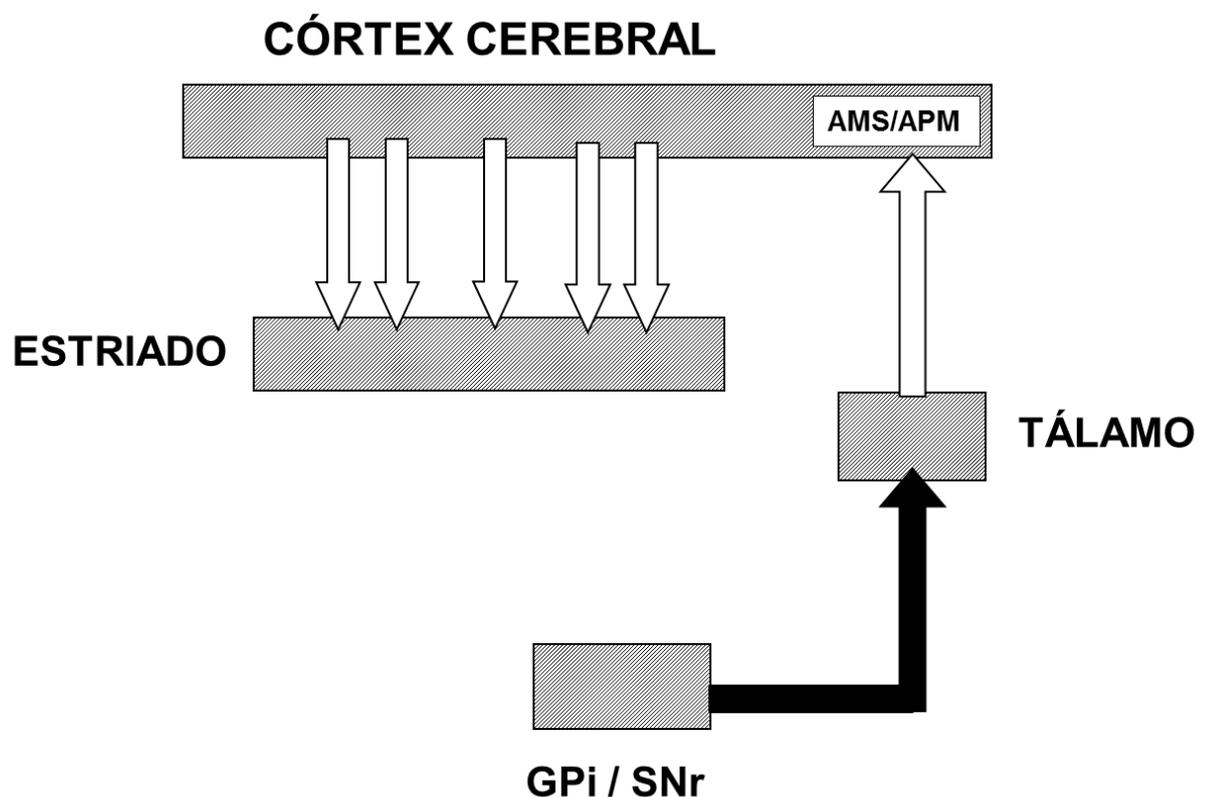


Figura 3. Esquema das alças córtico-gânglios-da-base-tálamo-corticais.

Identifique no seu esquema os núcleos de saída dos gânglios da base. O GPi e a SNr serão representados de forma simplificada em um retângulo, como um só núcleo na figura para facilitar sua compreensão do sistema. O GPi/SNr enviam eferências inibitórias ao tálamo, por isso a seta que representa a via está representada em preto. O principal neurotransmissor inibitório nesse sistema é o ácido gama-aminobutírico (GABA). Por outro lado, o tálamo envia eferências excitatórias (glutamato) ao córtex cerebral, mais especificamente à APM e AMS, fechando a alça motora. As células no GPi/SNr que originam as vias eferentes (de saída) têm uma atividade espontânea praticamente contínua, e portanto, inibem continuamente o tálamo. Para que o tálamo possa exercer um efeito facilitador sobre o movimento ele precisa estimular a AMS e a APM. Sendo assim, o tálamo apenas exercerá esse efeito facilitador ao movimento, quando a atividade dos núcleos de saída diminuir, e o tálamo estiver conseqüentemente desinibido.

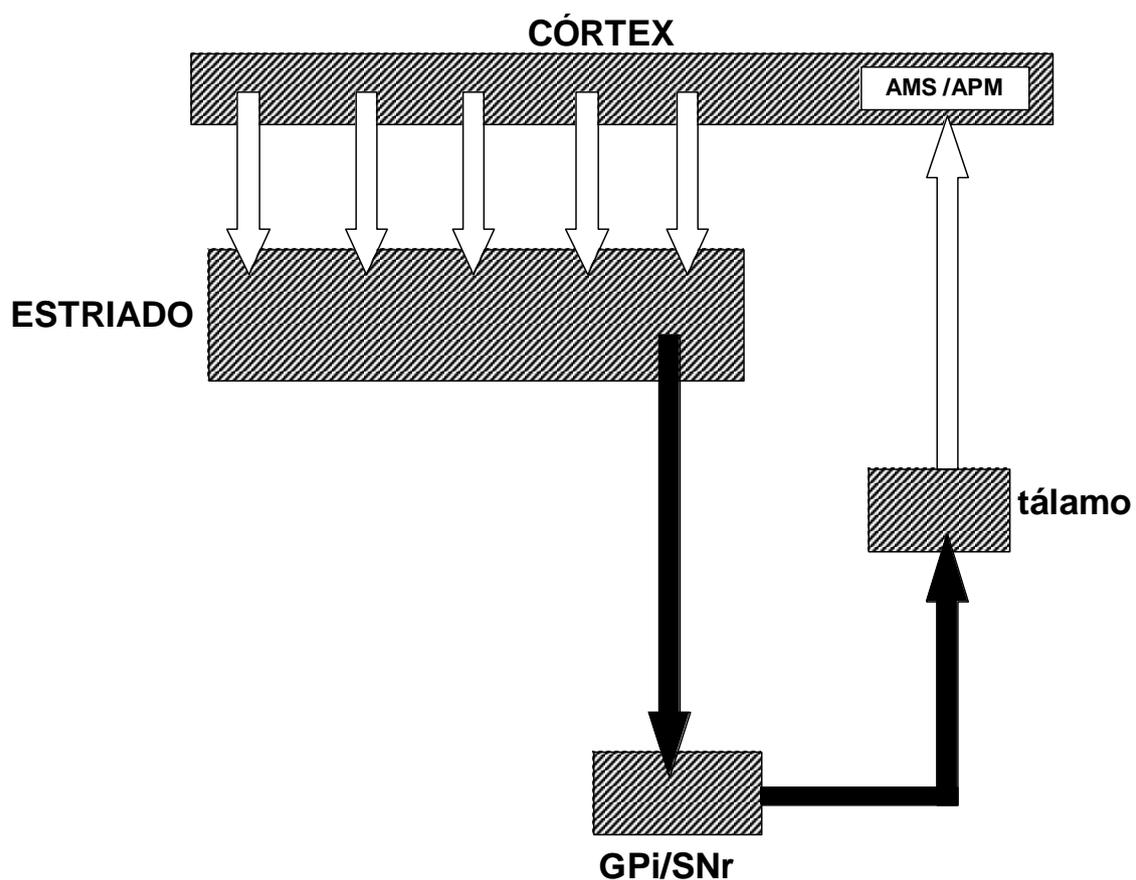


4. "HÁ DUAS VIAS PRINCIPAIS PELAS QUAIS O SINAL ATRAVESSA OS GÂNGLIOS DA BASE, A VIA DIRETA E A VIA INDIRETA"

São dois os caminhos que os estímulos nervosos percorrem desde o núcleo de entrada (estriado) até os núcleos de saída (GPi/SNr) nos gânglios basais. Cerca de 95% das células que compõem o estriado são neurônios de tamanho médio com protusões abundantes na superfície dos dendritos que se assemelham a "espinhos" ("*medium-spiny neurons*"). Esses neurônios são chamados "neurônios de projeção", porque eles projetam seus axônios diretamente para fora do estriado em direção a outros núcleos. Os espinhos localizados nos dendritos servem para aumentar a área de contacto do neurônio com a eferências que chegam ao estriado, a maioria proveniente do córtex cerebral, como já vimos anteriormente. Apenas 5% das células estriatais são interneurônios.

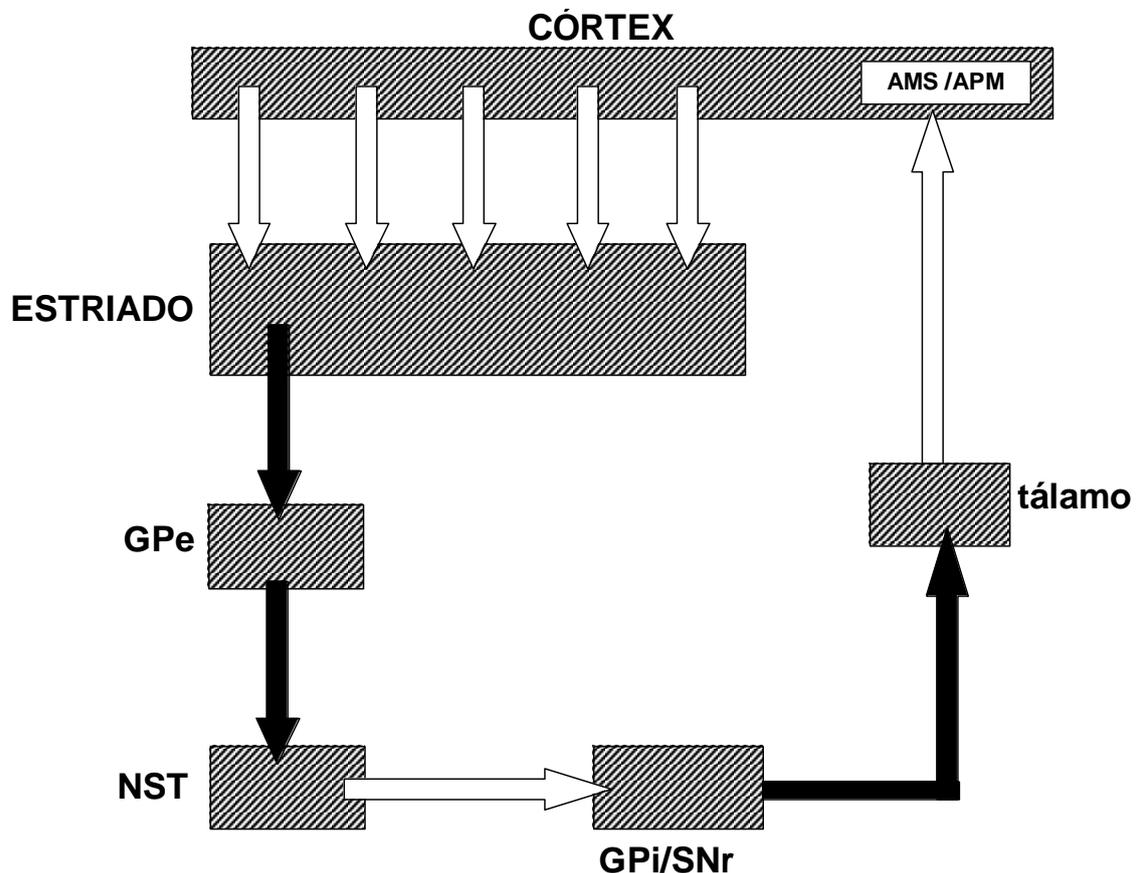
5. "A VIA DIRETA CONECTA DIRETAMENTE O ESTRIADO AOS NÚCLEOS DE SAÍDA (GPI/SNr), E AGE FACILITANDO O MOVIMENTO PELA DESINIBIÇÃO DO TÁLAMO"

No esquema abaixo verificamos que a via direta é uma via GABA érgica, ou seja, inibitória. Assim, a ativação dos neurônios estriatais de projeção que formam a via direta vai produzir um efeito inibitório sobre as células do Gpi/SNr. Dessa forma, a ativação da via direta inibe os núcleos de saída, que reduzem a sua ação inibitória sobre o tálamo, que desinibido, estimula as áreas corticais e facilita o movimento. A ativação da via direta desinibe o tálamo e por isso facilita o movimento.



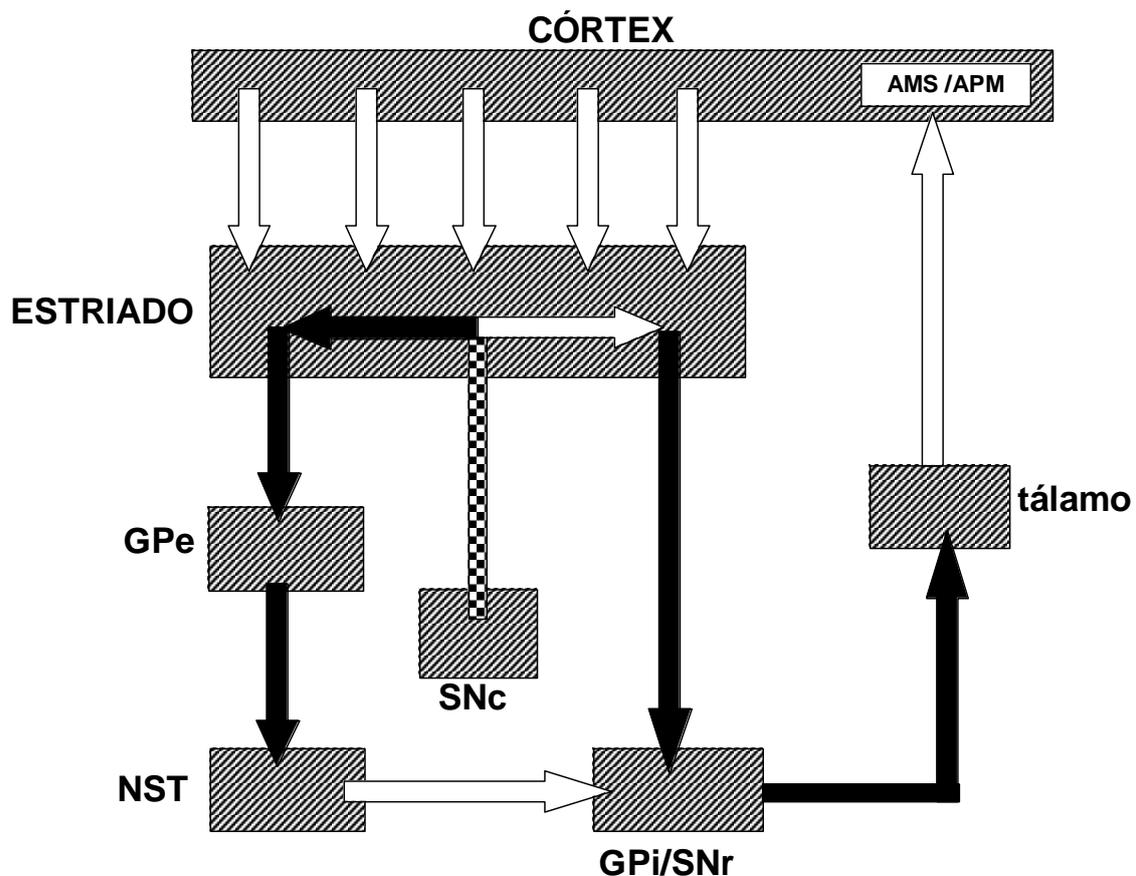
6. "A VIA INDIRECTA COMEÇA NA PROJEÇÃO QUE VAI DO ESTRIADO AO GLOBO PÁLIDO EXTERNO (GPe), SEGUE ENTÃO AO NÚCLEO SUBTALÂMICO (NST) E SÓ DEPOIS TERMINA NOS NÚCLEOS DE SAÍDA (GPi/SNr). A VIA INDIRECTA INIBE O MOVIMENTO, INIBINDO O TÁLAMO."

Observe na figura abaixo que as projeções estriado-GPe e GPe-NST são inibitórias, gabaérgicas. Entretanto, a projeção do NST aos núcleos de saída (GPi/SNr) é excitatória, glutamatérgica. De maneira similar ao que acontece com o tálamo. o GPe está continuamente inibindo as células do NST. Quando a via indireta é ativada, as projeções estriado-GPe vão inibir o GPe, que então reduz sua inibição ao NST, permitindo que esse último núcleo ative os núcleos de saída. Quando o GPi/SNr estão ativados, eles inibem o tálamo e assim impedem que o tálamo facilite o movimento. Portanto, a via indireta, ao contrário da direta, inibe o movimento.



7. "O ESTRIADO RECEBE OUTRA AFERÊNCIA MUITO IMPORTANTE: A VIA NIGRO-ESTRIATAL"

Além das aferências corticais que chegam ao estriado, existe outra projeção muito importante que é a via dopaminérgica nigro-estriatal. Essa via se inicia nos neurônios da substância nigra compacta (SNc), e termina diretamente nos espinhos dos dendritos dos neurônios de projeção médio-espinhosos do estriado. Como vimos, são esses neurônios que dão origem à via direta e à via indireta. Mais precisamente, os axônios dopaminérgicos vão fazer sinapse no colo dos espinhos, enquanto os axônios corticais terminam na cabeça dos mesmos espinhos. Nessa posição estratégica, a via nigro-estriatal é capaz de modular o afluxo de informações corticais que chegam aos neurônios de projeção no estriado. Assim, ela pode modular a atividade das vias direta e indireta. A dopamina é o neurotransmissor dessa via. Ela age como neurotransmissor excitatório aos neurônios que vão formar a via direta, ligando-se a receptores do tipo D1. Por outro lado, a dopamina é inibitória aos neurônios que vão formar a via indireta, ligando-se a receptores do tipo D2. Dessa forma, a via nigro-estriatal age facilitando o movimento, já que ela ativa a via direta e inibe a via indireta.

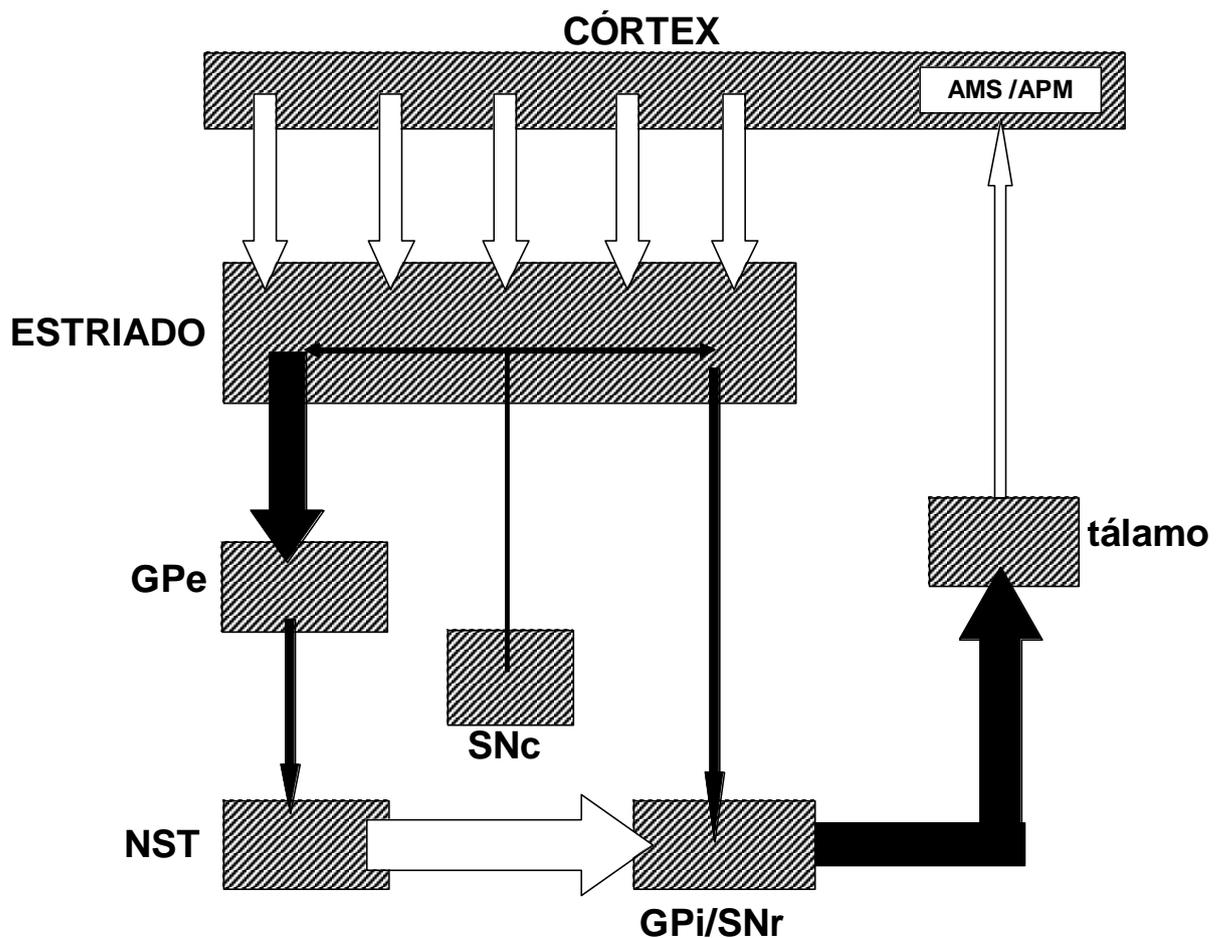


Dessa forma completamos o esquema simplificado do circuito motor. Você encontrará com frequência representações muito semelhantes ao esquema acima em vários textos sobre o assunto. Em alguns deles, esse esquema é reproduzido sobre o desenho anatômico dos gânglios da base, mas a essência é a mesma.

Vamos então tentar entender, ou explicar, o que ocorre nesses núcleos quando uma anormalidade afeta o sistema. Ou seja, vamos tentar compreender as hipóteses que tentam explicar o que produz os distúrbios do movimento. Use o mesmo esquema padrão para desenhar as vias, desta vez representaremos a atividade das vias proporcionalmente à sua largura.

A FISIOPATOLOGIA DAS HIPOCINESIAS

A doença de Parkinson é o protótipo da doença que envolve os gânglios da base e produz a síndrome hipocinética clássica. Nessa doença ocorre a degeneração das células dopaminérgicas que formam a via nigro-estriatal. O efeito dessa degeneração é a redução na concentração de dopamina no estriado. O resultado fisiológico da perda de dopamina será uma redução na atividade dos neurônios estriatais de projeção que formam a via direta e um aumento na atividade dos que formam a via indireta. Tente desenhar essas alterações no seu esquema, representando as vias hiperativas com setas largas e as vias hipoativas com setas finas. Tente imaginar o resultado final da perda de dopamina sem olhar para o esquema a seguir, o que ocorrerá com as atividades dos núcleos de saída, tálamo e córtex?



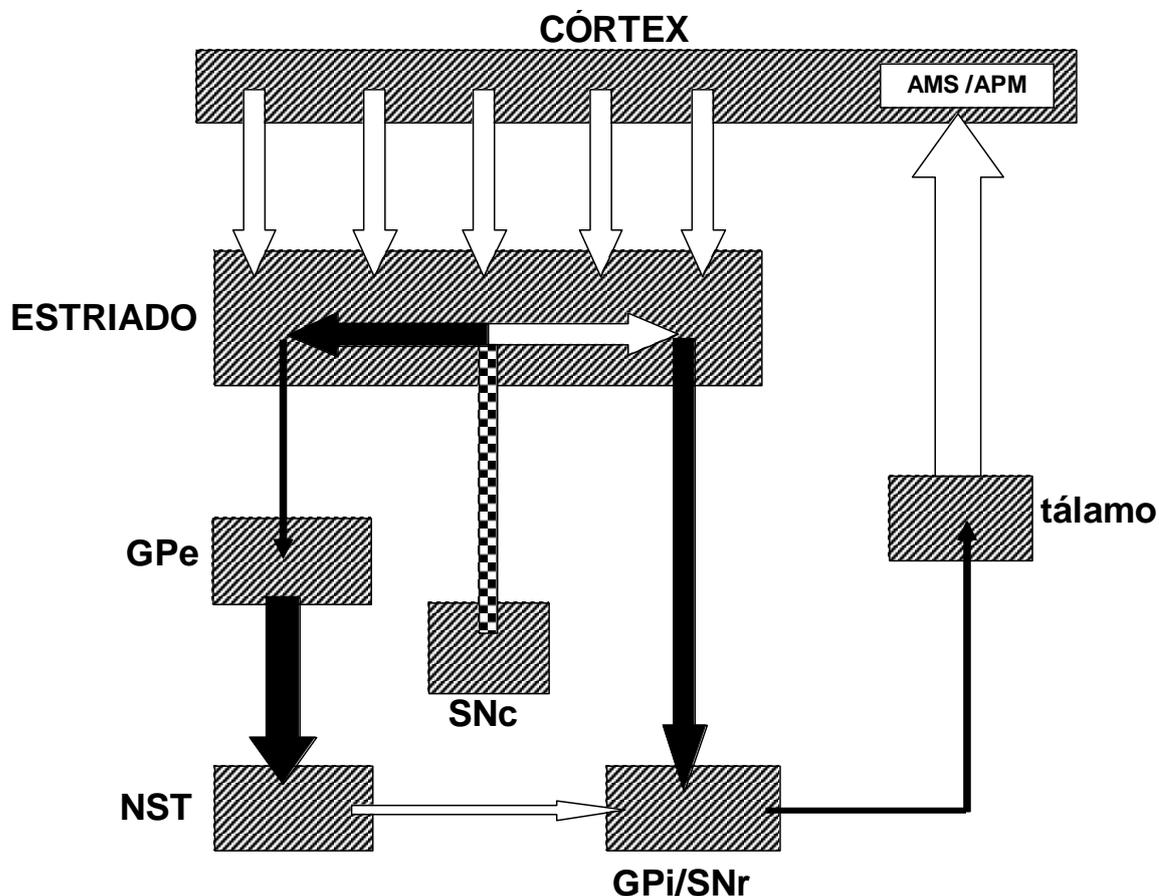
Esse é o resultado final que sucede a redução na ação da via nigro-estriatal. A via direta fica hipoativa, enquanto a via indireta fica hiperativa. O resultado é que tanto o NST quanto os núcleos de saída (GPi/SNr) ficam hiperativos, e assim o tálamo fica muito inibido e não facilita o movimento. Baseados nesse esquema há alguns anos, foi repensada a estratégia para tratar a doença de Parkinson com intervenções cirúrgicas. Esse tipo de tratamento era feito baseado em experimentações empíricas, sem nenhuma racionalidade científica sólida. Após o desenvolvimento desse modelo, passou-se a especular se não seriam as hiperatividades do NST e do GPi as principais alterações fisiológicas responsáveis pelos sintomas do parkinsonismo. Se assim fôsse, ao inibirmos esses núcleos poderíamos reduzir os sintomas dos pacientes. Isso se confirmou na prática. Atualmente são realizadas intervenções estereotáxicas que têm por objetivo inativar

esses núcleos através de lesões ou da colocação de marca-passos que inativam fisiologicamente os núcleos. A palitodomia (inativação do GPe) e a subtalamotomia (inativação do NST) produzem efeitos clínicos positivos significativos sobre os sintomas dos pacientes, e hoje são indicadas naqueles em que o controle da doença com as drogas é insatisfatório.

A FISIOPATOLOGIA DAS HIPERCINESIAS

A doença de Huntington é o protótipo da doença que envolve os gânglios da base e produz uma síndrome hipercinética caracterizada pela presença de movimentos involuntários do tipo corêico. Nessa doença ocorre preferencialmente a degeneração das células estriatais que vão formar a via indireta.

Tente desenhar essas alterações no seu esquema, representando a via indireta como hipoativa usando uma seta fina. Tente imaginar o resultado final dessa anormalidade, o que ocorrerá com as atividades dos núcleos de saída, tálamo e córtex?



Esse é o resultado final da hipoatividade da via indireta que resultará na hipoatividade nos núcleos de saída (Gpi/SNr). Isso iria produzir uma desinibição do córtex, facilitando de tal forma o movimento, que produziria o aparecimento dos movimentos involuntários.

Com esses exemplos você pode ter uma idéia muito grosseira e genérica sobre o funcionamento dos gânglios da base.

REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS GÂNGLIOS DA BASE

