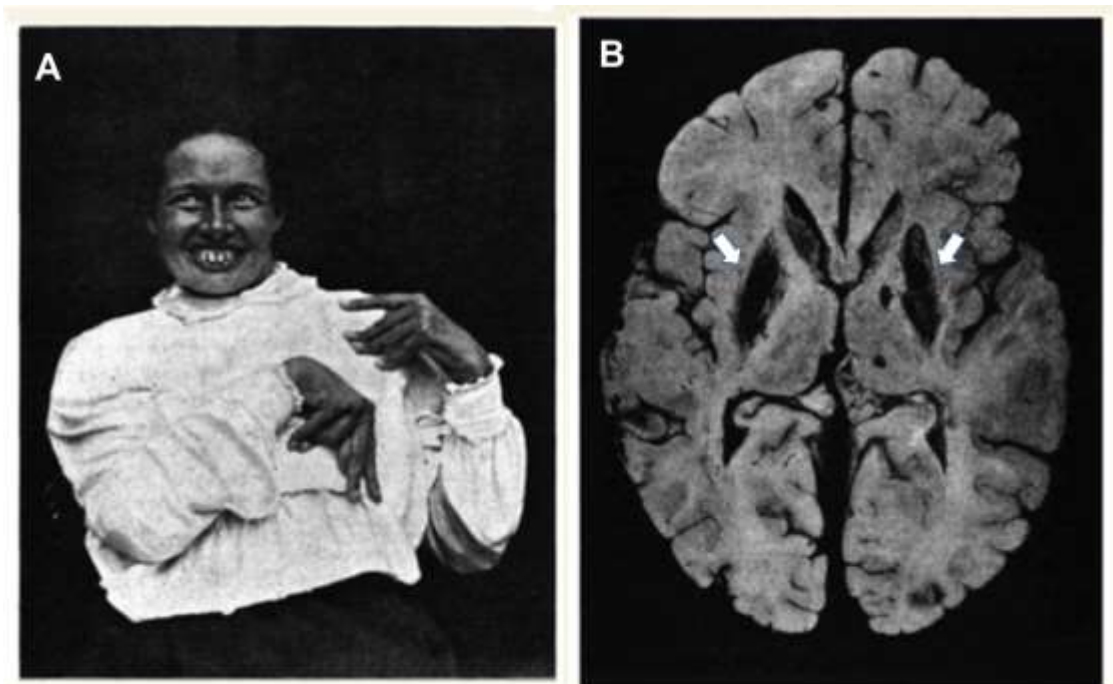


A FISIOPATOLOGIA DOS GÂNGLIOS DA BASE

Prof. Vitor Tumas

Desde o final do século 19 e o início do século 20, os gânglios da base são associados ao controle neural dos movimentos. Um estudo importante dessa época foi a descrição em 1912 pelo neurologista britânico Kinnier Wilson da "Degeneração Lenticular* Progressiva". Ele a descreveu como uma "doença progressiva que ocorre em jovens, que é tipicamente uma doença do sistema extrapiramidal, e caracterizada pelo aparecimento de movimentos involuntários. Os achados patológicos são a degeneração bilateral do núcleo lenticulado*".



Figuras reproduzidas do artigo original (*Kinnier Wilson. Progressive lenticular* degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 1912*), mostrando (A) uma fotografia de uma paciente acometida, que mostra a face com riso sardônico (distonias da face) e posturas distônicas dos membros superiores. No exame patológico *post mortem* (B) uma foto mostra a degeneração bilateral do núcleo lenticular ou lenticulado* (putamen + globo pálido) (setas).

A doença de Wilson, como é hoje conhecida, é uma doença do metabolismo do cobre em que há acúmulo concentrado do metal nos gânglios da base e no fígado. A apresentação clínica da doença consiste no aparecimento de parkinsonismo e movimentos involuntários de diversos tipos, como: distonia, tremores, tiques, etc.

Embora estudos de correlação anatomoclínica como esse associassem o aparecimento de movimentos involuntários e parkinsonismo a lesões dos gânglios da base, só mais recentemente foi possível compreender um pouco da fisiologia e fisiopatologia desse sistema.

Aspectos anatômicos dos gânglios da base

O termo "gânglios da base" é utilizado para designar um grupo de núcleos de substância cinzenta localizados na região profunda do encéfalo, mais especificamente, na região subcortical-basal do encéfalo. Esses núcleos estão interconectados e formam um sistema funcional que foi originalmente denominado "sistema extrapiramidal". O motivo para isso foi a observação de que lesões estruturais nesses núcleos geralmente produziam sintomas motores. Assim, era razoável supor que esse sistema funcionasse de forma paralela ao "sistema piramidal" no controle da motricidade. Os avanços no conhecimento confirmaram a participação dos gânglios da base no controle dos movimentos e revelaram sua participação no controle de funções cognitivas e comportamentais.

São cinco os principais núcleos que compõem o sistema dos gânglios da base:

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

Tente identificar os gânglios da base na figura abaixo que corresponde a um corte transversal do encéfalo



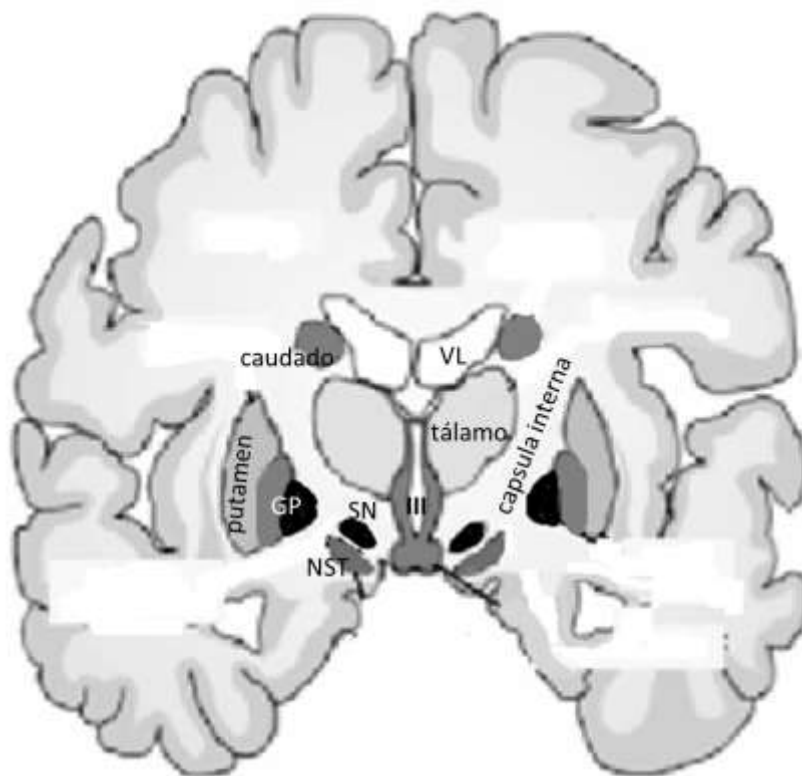


Figura de um corte transversal do encéfalo mostrando em destaque o núcleo caudado, putâmen, globo pálido interno e externo (GP), substância nigra (SN) e núcleo subtalâmico (NST). VL= ventrículos laterais, III ventrículo.

A esses 5 núcleos principais alguns autores incluem o *nucleus accumbens* e o tubérculo olfatório como estruturas participantes do sistema dos gânglios da base.

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 mais pálido que os outros núcleos em cortes a fresco do encéfalo. 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 e funções 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. Por isso eles podem ser representados como uma unidade funcional, e assim e assim eles são denominados em conjunto como **"estriado"**. Essa denominação reflete a aparência visualizada em cortes do encéfalo 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 da cognição e do comportamento, enquanto o putâmen estaria mais interligado ao sistema de controle da motricidade.

A **substância nigra (SN)** e o **núcleo subtalâmico (NST)** estão localizados no mesencéfalo. O NST 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 SN, 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).

As síndromes clínicas

As lesões ou disfunções dos gânglios da base produzem síndromes motoras que são designadas como "distúrbios do movimento". Há duas grandes síndromes clínicas: as hipercinesias e a síndrome hipocinética.

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

- coreia
- balismo
- distonia
- tremor
- mioclonia
- tique, etc

Esses movimentos involuntários têm características clínicas bem distintas e podem acometer qualquer parte do corpo.

Por outro lado, a síndrome hipocinética é uma condição clínica oposta, ela é caracterizada pela redução global e involuntária dos movimentos. O paciente desenvolve lentidão para executar os movimentos (bradicinesia), dificuldade para iniciar os movimentos (acinesia), e os movimentos espontâneos e automáticos do corpo ficam diminuídos. A síndrome hipocinética constitui o que chamamos de "síndrome parkinsoniana".

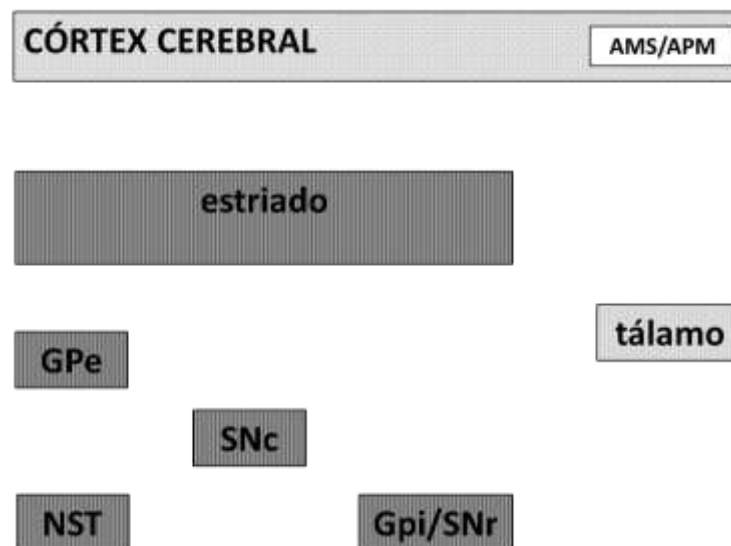
Como podemos observar disso, as disfunções dos gânglios da base podem produzir manifestações diametralmente opostas, ou seja, podem produzir movimentos anormais (excesso de movimentos) ou parkinsonismo (pobreza de movimentos). Nas disfunções dos gânglios da base não ocorre perda de força ou paralisia muscular, mas podem ocorrer mudanças no controle postural e alterações no tônus muscular.

A fisiologia dos gânglios da base

Até há pouco tempo, alguns pesquisadores ainda se referiam aos gânglios da base como os “porões escuros do cérebro” pela dificuldade em decifrar suas funções. Isso começa a mudar a partir do início dos anos 1990, quando se propõe uma teoria geral de funcionamento para o sistema. Isso surgiu a partir da síntese de pesquisas realizadas nos anos anteriores. Embora essa teoria seja muito simplificada e até contestada nos dias de hoje, ela ainda é importante para a compreensão geral do funcionamento dos gânglios da base. Essa teoria descreve duas grandes vias de processamento das informações neurais através do sistema, uma que inibe e outra que facilita o movimento.

Conceitos fundamentais

Para melhor compreendermos essa teoria de funcionamento, vamos utilizar uma representação esquematizada dos gânglios da base.



Na figura esquematizada acima representamos em caixas retangulares o **córtex cerebral** e uma área cortical específica do lobo frontal, que inclui a área motora suplementar e a área premotora (**AMS/APM**). O núcleo caudado e o putamen estão representados como uma unidade funcional (**estriado**). Depois temos o globo pálido externo (**GPe**), o núcleo subtalâmico (**NST**), a substância nigra compacta (**SNc**). E estão representados como uma unidade funcional o globo pálido interno e a substância nigra reticulata (**Gpi/SNr**). Como veremos, o **tálamo** é uma importante estação de passagem das informações provenientes dos gânglios da base, mas, por definição, não faz parte dos gânglios da base.

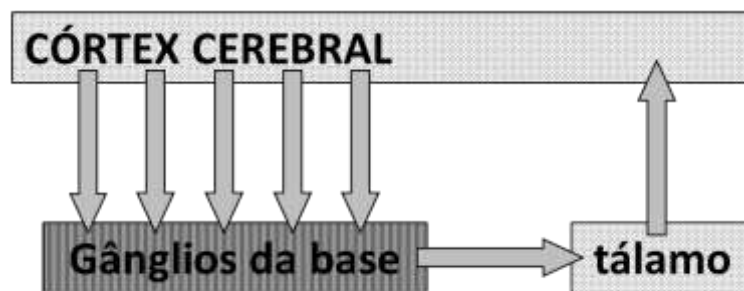
No esquema que iremos construir a seguir, as conexões neurais serão representadas por setas, que indicarão a conexão entre 2 núcleos. A cauda da seta representa o local onde está o corpo celular dos neurônios que projetam suas eferências para outra estrutura. A ponta da seta

representará o núcleo alvo para onde o axônio se dirige e compõe uma sinapse, para liberar o neurotransmissor. As conexões excitatórias serão representadas por setas brancas (\Rightarrow), enquanto que as conexões inibitórias serão representadas por setas pretas (\rightarrow).

1º CONCEITO: "Os gânglios da base funcionam em alças de retroalimentação com o córtex cerebral, e não têm conexões diretas com o neurônio motor inferior".

Os gânglios da base estão intimamente conectados ao córtex cerebral, com quem interagem funcionalmente através de alças de retroalimentação. Assim, do ponto de vista do controle motor, os gânglios da base não têm conexões diretas com a medula espinhal, portanto, o sistema não se conecta diretamente com os neurônios motores inferiores. O controle do movimento pelos gânglios da base se dá pela modulação de áreas corticais que planejam, organizam e desencadeiam o movimento.

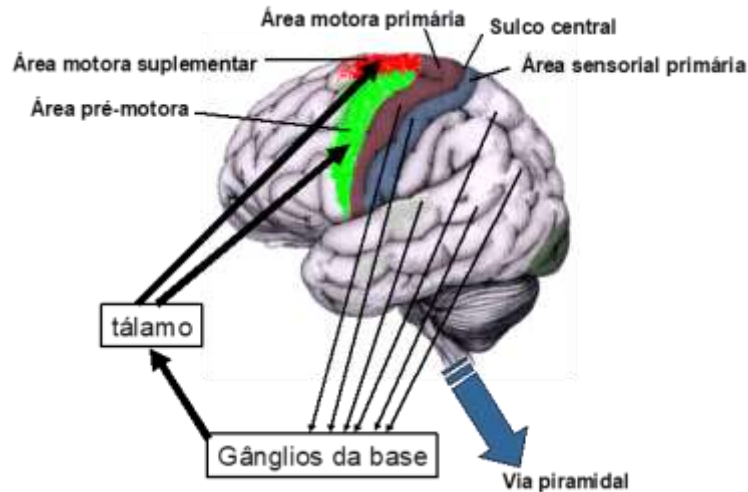
Nessas alças de retroalimentação, os gânglios da base recebem projeções (aferências) provenientes de várias áreas do córtex cerebral. Essas informações transitam através desses núcleos e depois são transmitidas através do tálamo de volta ao córtex cerebral.



2º CONCEITO: "O estriado é o principal núcleo de entrada das aferências que chegam aos gânglios da base, a maioria delas é proveniente do córtex cerebral".

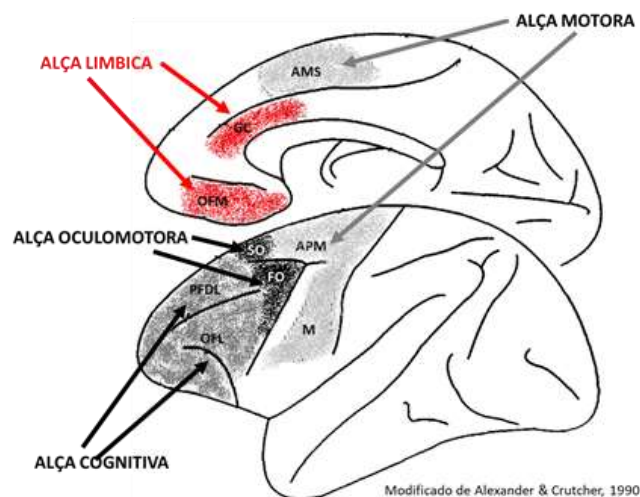
A maioria das aferências que se projetam aos gânglios da base é proveniente do córtex cerebral. No caso da alça motora que modula o movimento, predominam aferências provenientes de áreas corticais motoras e sensoriais, primárias e secundárias que convergem para o estriado. Essas projeções cortico-estriatais são excitatórias e o principal neurotransmissor é o glutamato. Essas projeções excitatórias enviam sinais neurais para serem processados pelos gânglios da base, que depois serão enviados através do tálamo de volta para áreas corticais específicas. Ou seja, esse sistema funciona como um funil de informações. No caso da alça motora de retroalimentação, os sinais neurais transitam pelos gânglios da base e depois de processados retornam a áreas específicas do córtex cerebral que

participam da modulação do movimento. Essas áreas são, a área motora suplementar e a área premotora (AMS/APM), localizadas no córtex pré-frontal, pouco adiante do córtex motor primário.



A alça motora influencia o controle do movimento, interferindo sobre as áreas corticais que indiretamente controlam os neurônios motores superiores localizados no córtex motor.

Existem outras alças semelhantes de retroalimentação passando pelo sistema dos gânglios da base. Elas funcionam em paralelo a alça motora, e suas projeções seguem para áreas corticais especificamente relacionadas à função que elas controlam. Por exemplo, a alça oculomotora que controla os movimentos oculares se projeta ao córtex frontal ocular (FO) e ao córtex suplementar ocular (SO). A alça límbica se projeta para a porção anterior do giro do cíngulo (GC) e ao córtex orbitofrontal medial (OFM), enquanto que a alça cognitiva se dirige para o córtex pré-frontal dorsolateral (PFDL) e córtex orbitofrontal lateral (OFL).

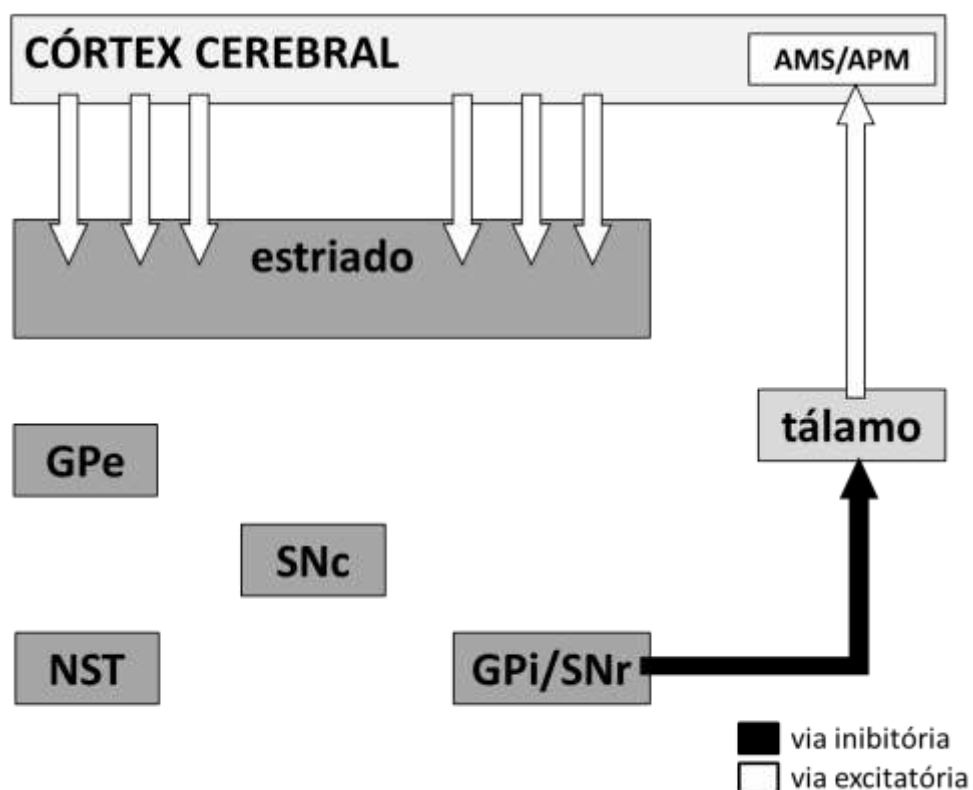


Modificado de Alexander & Crutcher, 1990

Dessa forma, os gânglios da base modulam além dos movimentos corporais, os movimentos oculomotores, funções cognitivas e funções comportamentais. Isso explica por que patologias que afetam esse sistema podem causar alterações não motoras como alterações cognitivas e comportamentais. Além disso, fica claro que as funções moduladoras dos gânglios da base ocorrem fundamentalmente através da sua interação com o córtex frontal.

3º CONCEITO: "Os principais núcleos da saída dos gânglios da base, que projetam suas eferências para o tálamo e depois para o córtex cerebral através do tálamo, são o globo pálido interno (GPi) e na pars reticulata da substância nigra (SNr)"

Enquanto o estriado é o principal núcleo de entrada das projeções corticais, o globo pálido interno (GPi) e a pars reticulata da substância nigra (SNr) são os núcleos de saída das projeções que partem dos gânglios da base.



Esquema mostrando os núcleos de entrada e saída dos impulsos nervosos que são processados pelos gânglios da base. Os principais núcleos de saída: o globo pálido interno (GPi) e a pars reticulata da substância nigra (SNr), são representados como uma estrutura única (GPi/SNr) para facilitar a compreensão do funcionamento do sistema

Os núcleos de saída (GPi/SNr) enviam projeções inibitórias ao tálamo, e o principal neurotransmissor inibitório nesse sistema é o ácido gama-aminobutírico (GABA). Por outro lado, o tálamo envia eferências excitatórias glutamatérgicas ao córtex cerebral, mais especificamente à AMS e APM, fechando o circuito da alça motora.

Assim, a conexão dos núcleos de saída até o córtex é composta pela sequência de uma via inibitória seguida de uma excitatória. As células do GPi/SNr que originam a via eferente (de saída dos gânglios da base) têm uma atividade espontânea praticamente constante, e portanto, inibem continuamente o tálamo. Para que o tálamo possa exercer um efeito facilitador ao movimento no córtex, ele precisa ser desinibido. Isso ocorre quando há uma interrupção ou uma redução na atividade inibitória dos núcleos GPi/SNr. Isso desinibe o tálamo, que pode então ativar as áreas corticais que facilitam o movimento.

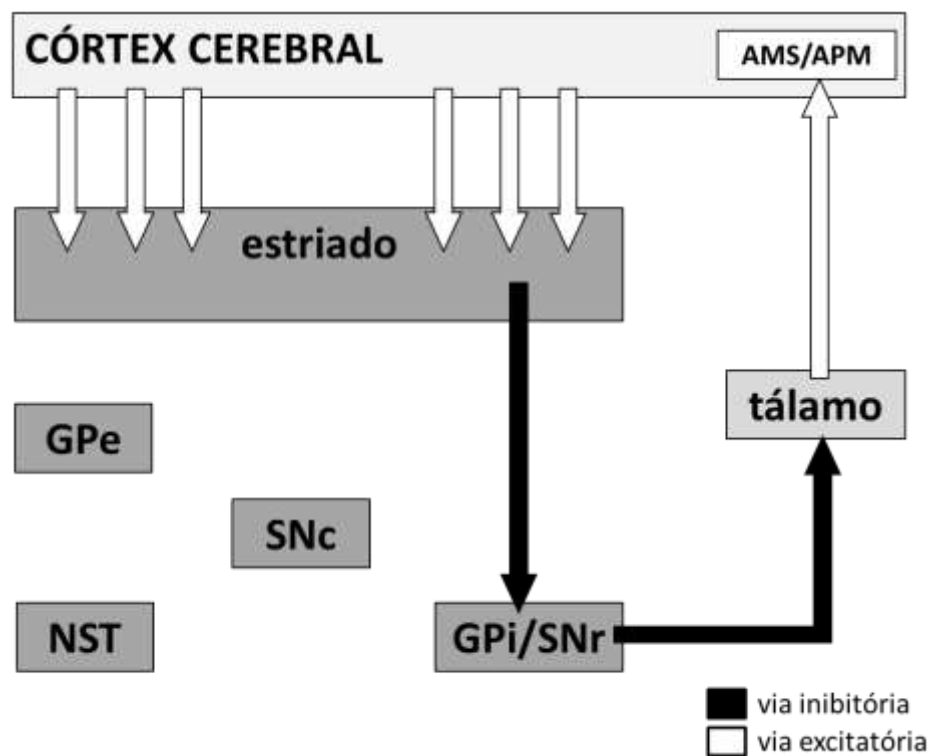
4º CONCEITO: *"Há duas vias principais pelas quais os sinais neurais são processados nos gânglios da base: a via direta e a via indireta"*.

Cerca de 95% das células nervosas que compõem o estriado são neurônios de projeção, isso é, eles projetam seus axônios diretamente para além do estriado em direção a outros núcleos. Apenas 5% das células estriatais são interneurônios. Esses neurônios de projeção apresentam protusões abundantes na superfície dos seus dendritos que se assemelham a "espinhos", por isso são chamados de "*medium-spiny neurons*". Essas protusões, ou espinhos, servem para aumentar a área de contacto do neurônio com as eferências que chegam até eles no estriado.

Os sinais neurais que chegam ao estriado, provenientes na sua maioria de axônios de células nervosas corticais, são transmitidos em sinapses excitatórias aos dendritos dos neurônios estriatais de projeção, que em seguida os transmitem adiante. Há duas vias de transmissão e processamento desses sinais através dos gânglios da base.

5º CONCEITO: "A via direta conecta diretamente o estriado aos núcleos de saída (GPI/SNr), e sua ativação exerce o efeito de facilitar o movimento pela desinibição do tálamo"

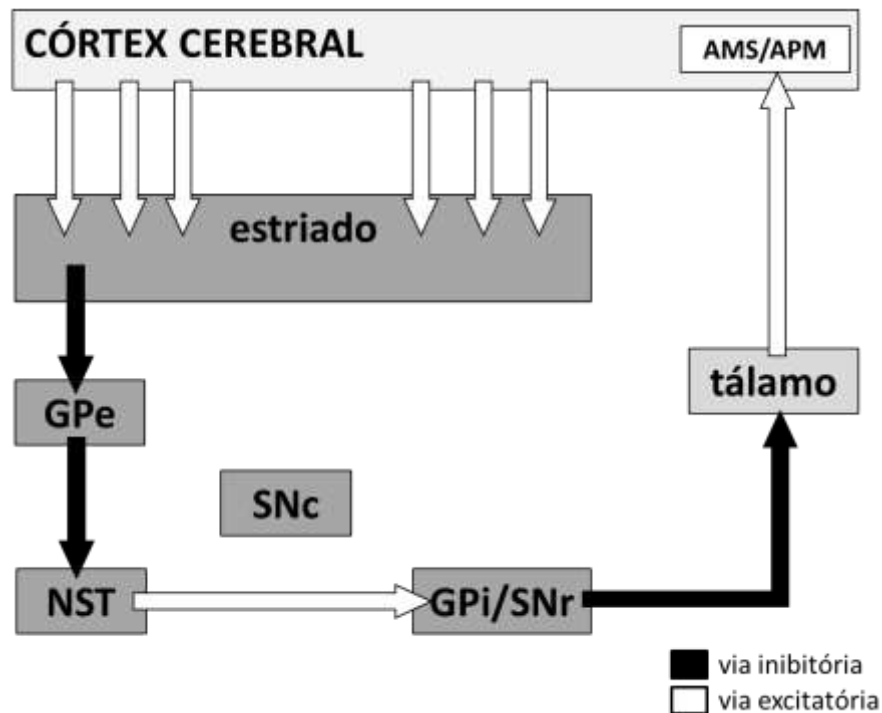
Uma das vias é a **via direta**, que é uma via gabaérgica inibitória, que liga diretamente o núcleo de entrada (estriado) aos núcleos de saída (GPI/SNr)



A ativação dos neurônios estriatais de projeção que formam a via direta vai produzir um efeito inibitório sobre as células do Gpi/SNr. Dessa maneira, a ativação da via direta inibe os núcleos de saída, que assim reduzem a sua ação inibitória sobre o tálamo, que desinibido, ativa as áreas corticais e facilita o movimento. A ativação da via direta desinibe o tálamo e por isso facilita o movimento.

6º CONCEITO: "A via indireta 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 indireta inibe o movimento, inibindo o tálamo.

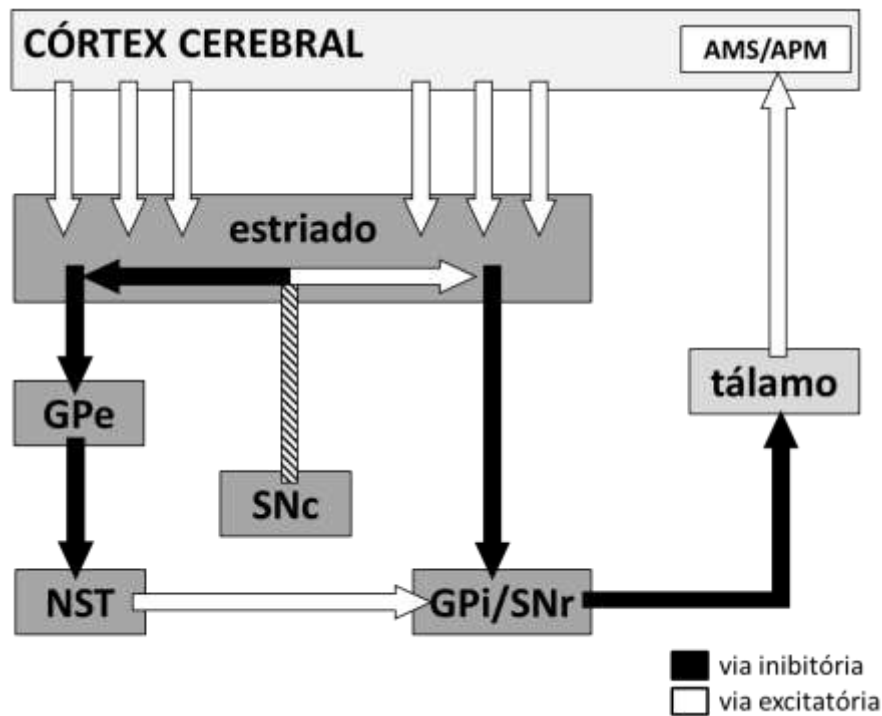
A via indireta conecta o estriado aos núcleos de saída de maneira indireta, ou seja, através de conexões em linha com o globo pálido externo (GPe) e o núcleo subtalâmico (NST), que então projeta os sinais aos núcleos GPi/SNr.



As projeções estriadopalidais e palidosubtalâmicas são gabaérgicas e portanto inibitórias. Por outro lado, a projeção do NST aos núcleos de saída (GPi/SNr) é glutamatérgica, e portanto excitatória. O GPe exerce uma inibição tónica constante às células do NST. Quando a via indireta é ativada, as projeções estriadopalidais vão inibir o GPe, que então reduz sua ação inibitória sobre o NST. Isso permite que esse núcleo exerça sua atividade excitatória sobre os núcleos de saída. A ativação do GPi/SNr inibe o tálamo, e impede que o tálamo exerça um efeito cortical facilitador do movimento. Portanto, a via indireta, ao contrário da direta, inibe o movimento.

7º CONCEITO: "O estriado recebe outra eferência muito importante proveniente da substância nigra compacta (SNc), que é a via nigroestriatal, que modula a atividade das vias direta e indireta".

Além das aferências corticais que chegam ao estriado, existe outra projeção muito importante que é a via dopaminérgica nigroestriatal.



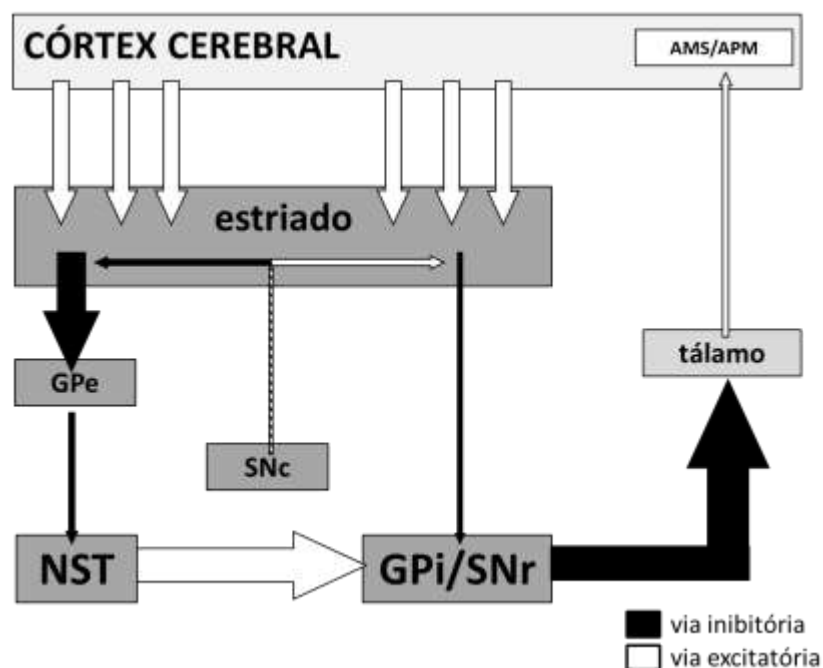
Essa via se origina nos neurônios da substância nigra compacta (SNc) que projetam seus axônios ao estriado. A sinapse dopaminérgica se instala no colo dos espinhos dos dendritos dos neurônios de projeção médio-espinhosos do estriado. Enquanto que as projeções corticoestriatais fazem sinapse na cabeça dos mesmos espinhos. Dessa forma, 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. E ela age como neurotransmissor excitatório aos neurônios que vão formar a via direta, ligando-se a receptores do tipo D1. Enquanto que age como neurotransmissor inibitório aos neurônios que vão formar a via indireta, ligando-se a receptores do tipo D2. Dessa forma, a via nigroestriatal age facilitando o movimento, já que ela ativa a via direta e inibe a via indireta.

A fisiopatologia das síndromes hipercinéticas e da síndrome hipocinética

Agora que completamos a descrição do esquema básico da teoria de funcionamento do circuito motor dos gânglios da base, vamos tentar entender a hipótese sobre como as disfunções desse sistema geram os distúrbios do movimento.

Síndrome hipocinética

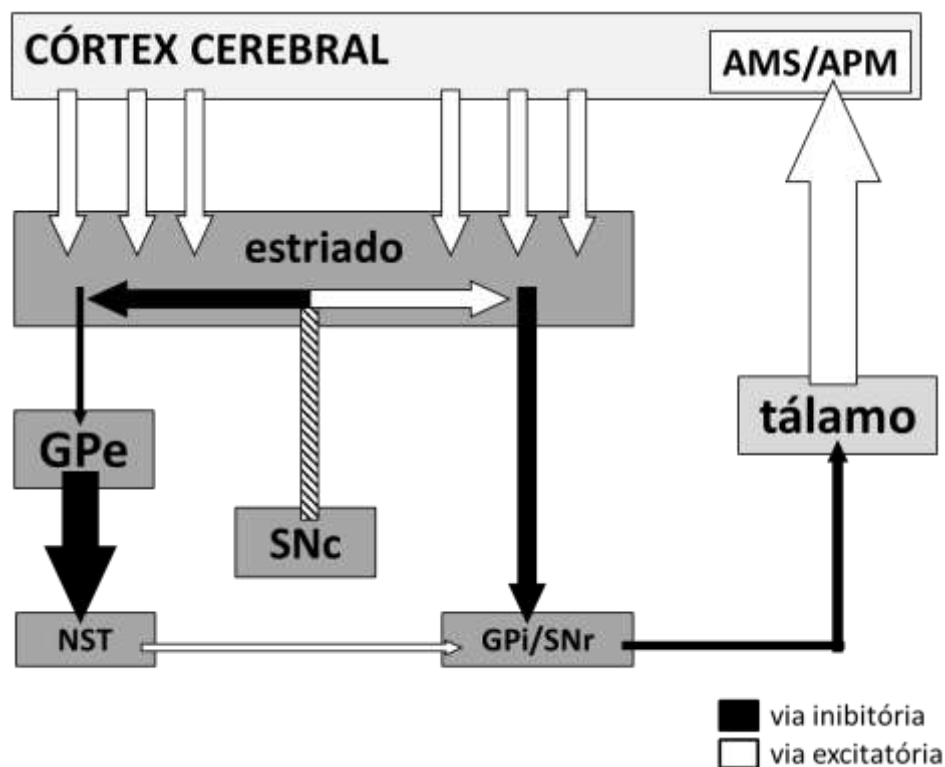
A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa muito importante que causa a síndrome hipocinética clássica. O processo degenerativo da doença afeta vários sistemas neurais, mas a morte neuronal é muito acentuada entre as células dopaminérgicas que formam a via nigroestriatal. O efeito desse processo é a redução acentuada (70%-80%) nas concentrações de dopamina no estriado. O resultado disso é a redução na atividade dos neurônios estriatais de projeção que formam a via direta e um aumento na atividade dos que formam a via indireta. Assim, a via direta fica hipoativa, enquanto a via indireta fica hiperativa. Isso leva a uma hiperatividade do NST e dos núcleos de saída (GPi/SNr). Por isso, o tálamo fica muito inibido e não estimula áreas corticais que facilitam o movimento.



Esquema representa as vias hiperativas por setas largas e as vias hipoativas por setas finas. Na doença de Parkinson, a degeneração dos neurônios que formam a via nigroestriatal leva à sua hipoatividade e à redução nas concentrações estriatais de dopamina. Em consequência disso, a via direta fica hipoativa, enquanto a via indireta fica hiperativa. Isso leva à hiperatividade do núcleo subtalâmico (NST) e dos núcleos de saída (GPi/SNr) do sistema. Dessa forma o tálamo fica muito inibido e não estimula as áreas corticais que promovem o movimento.

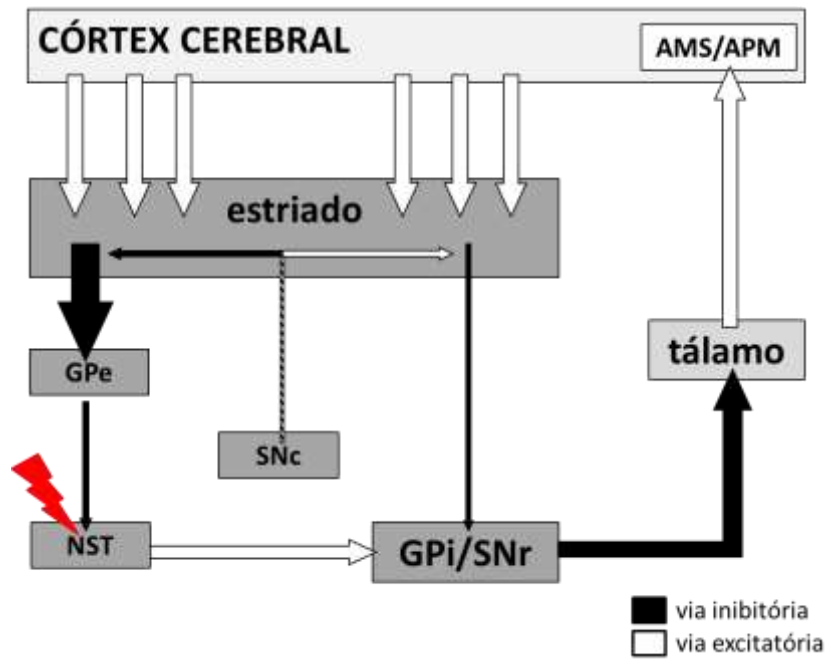
Hipercinesias

A doença de Huntington é o protótipo da doença que envolve os gânglios da base e produz uma síndrome hiperkinética caracterizada pela presença de movimentos involuntários do tipo corêico. Nessa doença ocorre a degeneração preferencial dos neurônios médios estriatais de projeção que formam a via indireta. O resultado da hipoatividade da via indireta é a redução na atividade do NST e dos núcleos de saída (Gpi/SNr). Isso produz a desinibição anormal do tálamo, que passa a ativar as áreas corticais que facilitam o movimento. A facilitação cortical excessiva dos movimentos leva ao aparecimento dos movimentos involuntários.

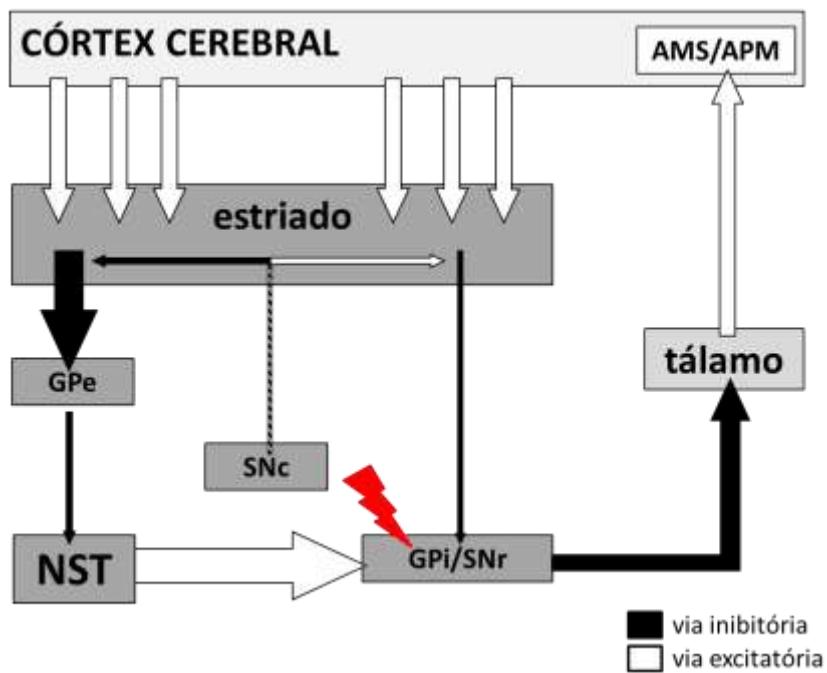


No esquema acima, as vias hiperativas estão representadas por setas largas e as vias hipoativas por setas finas. Na doença de Huntington, a degeneração dos neurônios que formam a via indireta leva à hipoatividade dessa via. Em consequência, há hipoatividade do núcleo subtalâmico (NST) e dos núcleos de saída (Gpi/SNr) do sistema. Dessa forma o tálamo fica desinibido e estimula excessivamente as áreas corticais que promovem o movimento

Essas alterações previstas por esse modelo teórico no comportamento dos diversos núcleos que compõem os gânglios da base foram de suma importância prática. Ele serviu, por exemplo, para dar racionalidade científica para as estratégias de tratamento cirúrgico da doença de Parkinson. O tratamento cirúrgico da doença era antes realizado com base em observações empíricas, e era baseado na produção de lesões em estruturas associadas com o controle do movimento. Esse modelo teórico permitiu especular que a hiperatividade do NST e do GPi seriam as principais alterações fisiopatológicas responsáveis pelos sintomas do parkinsonismo. Isso levantou a hipótese de que a inibição da hiperatividade desses núcleos poderia resultar na melhora clínica dos sintomas parkinsonianos. Assim, pudemos assistir à partir dos anos 1990, ao recrudescimento do tratamento cirúrgico da doença de Parkinson. Primeiro com a realização de palidotomias (lesões do GPi) e mais tarde de subtalamotomias (lesões no NST). Essas lesões são realizadas através de cirurgias estereotáxicas, em que o cirurgião consegue atingir esses alvos com agulhas ou sondas através de pontos de referência espacial obtidas em exames de neuroimagem. A palitodomia (inativação do GPe) e a subtalamotomia (inativação do NST) produzem efeitos clínicos positivos sobre os sintomas dos pacientes parkinsonianos, como previsto pelo modelo. Atualmente, o tratamento cirúrgico é indicado aos pacientes com doença de Parkinson com controle insatisfatório dos sintomas motores utilizando as medicações dopaminérgicas. A diferença é que quase não são mais realizadas lesões, mas sim o implante de estimuladores cerebrais profundos (*deep brain stimulators*) nesses mesmos núcleos-alvo. Os estimuladores produzem uma corrente elétrica local que interfere com o funcionamento neural e assim produzem a "inativação funcional" da atividade neuronal excessiva.



Esquema mostrando o resultado da inativação da atividade excessiva do NST através da subtalamotomia ou do implante do estimulador cerebral profundo.



Esquema mostrando o resultado da inativação da atividade excessiva dos núcleos de saída (GPi/SNr) através da palidotomia ou do implante do estimulador cerebral profundo.

Embora esse modelo teórico seja ainda muito importante, ao longo do tempo ficou evidente que ele é incompleto e incapaz de explicar todos os fenômenos observados. Por exemplo, os efeitos previsíveis da palidotomia sobre o modelo, explica o efeito clínico benéfico aos pacientes com doença de Parkinson, com a melhora da síndrome hipocinética. Entretanto, a experiência clínica mostrou que a palidotomia também reduz as discinesias induzidas pela levodopa, que são movimentos involuntários associados ao uso crônico da medicação pelos pacientes com a doença. Esse efeito é paradoxal e não é explicado pelo modelo clássico. Também observou-se que lesões talâmicas não produzem uma síndrome hipocinética clássica, o que seria previsível pelo modelo. Dessa forma, o modelo clássico de funcionamento dos gânglios da base exposto aqui é uma versão simplificada, mas fundamental para começarmos a entender a fisiologia e a fisiopatologia dos gânglios da base.