

# Mudanças reorganizacionais nos córtices somatossensorial e motor em amputados: revisão da literatura

Reorganization changes in the somatosensory and motor cortices in amputees: review

Liliane Fonseca de Almeida<sup>1</sup>, Gleyce Valle Camargos<sup>1</sup>, Clynton Lourenço Corrêa<sup>2</sup>

## RESUMO

Embora antigamente não se considerava que o córtex sensorio-motor de mamíferos adultos pudesse passar por mudanças em sua organização, sabe-se hoje que essas são possíveis e ocorrem devido a uma série de fatores. Visando compreender melhor a plasticidade cerebral, os objetivos dessa revisão foram identificar as mudanças reorganizacionais que ocorrem nos córtices somatossensorial e motor em amputados, bem como os mecanismos relacionados a essas mudanças e as repercussões funcionais advindas dessas alterações. A análise de estudos realizados em amputados permitiu concluir que a área de representação referente ao membro amputado nos córtices sensitivo e motor não fica inativa, mas passa a se relacionar com áreas corticais vizinhas. Além disso, a reorganização cortical em amputados está frequentemente relacionada a uma condição conhecida por sensação fantasma e pode algumas vezes estar associada à dor fantasma. Os mecanismos envolvidos com a plasticidade incluem a remoção da inibição cortical local, o reforço de sinapses existentes e a formação de novas sinapses. Entender o processo reorganizacional do córtex cerebral é de fundamental importância na elaboração de estratégias de reabilitação para indivíduos amputados, pois através das intervenções terapêuticas pode-se, possivelmente, promover uma boa recuperação funcional e uma melhora da qualidade de vida.

**Unitermos.** Plasticidade Neuronal, Amputação, Membro-fantasma, Dor, Reabilitação.

**Citação.** Almeida LF, Camargos GV, Corrêa CL. Mudanças reorganizacionais nos córtices somatossensorial e motor em amputados: revisão da literatura. Rev Neurocienc, in press.

Trabalho realizado na Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

1. Acadêmico do curso de Fisioterapia da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

2. Professor Adjunto do curso de Fisioterapia da Universidade Federal do Paraná (UFPR Litoral).

## SUMMARY

Sometimes ago it was not considered that the sensorimotor cortex of adult mammals could undergo changes in its organization; however, nowadays it's known that these are possible and they occur due to a series of factors. In order to understand better cerebral plasticity, the purposes of this review were to identify the reorganizational changes that occur in the somatosensory and motor cortices in amputees, as well as the mechanisms related to these changes and functional repercussions ensuing of these alterations. Analysis of studies that examined amputees allowed concluding that representation area concerning the amputated limb within sensitive and motor cortices doesn't remain inactive, but becomes to establish relation with neighboring cortical areas. Furthermore, cortical reorganization in amputees is frequently related to a condition known as mislocalization of sensation and can be, sometimes, associated to phantom limb pain. Mechanisms involved with plasticity include removal of the local cortical inhibition, strengthening of existing sinapses and formation of new sinapses. Understanding the reorganizational process of the cerebral cortex is fundamental to elaborate strategies of rehabilitation for amputees, because through therapeutic interventions it's possible to promote a great functional recovery and an improvement of the quality of life.

**Keywords.** Neuronal Plasticity, Amputation, Phantom Limb, Pain, rehabilitation.

**Citation.** Almeida LF, Camargos GV, Corrêa CL. Reorganization changes in the somatosensory and motor cortices in amputees: review. Rev Neurocienc, in press.

Endereço para correspondência:

Clynton L Corrêa

Universidade Federal do Paraná

Rua Jaguariaíva, 512

CEP 83260-000, Caiobá-Matinhos-PR

E-mail: clynton@ufpr.br

Recebido em: 23/01/08

Revisado em: 24/01/08 a 08/04/08

Aceito em: 09/04/08

Conflito de interesses: não

## INTRODUÇÃO

Há alguns anos atrás, neurocientistas acreditavam que nenhuma nova conexão neural poderia ser formada no cérebro de mamíferos adultos. Pensava-se que, uma vez estabelecidas as conexões na vida fetal, ou no início da infância, elas dificilmente mudariam no decorrer da vida. Com exceção das mudanças necessárias para o aprendizado e a memória, a maior parte do sistema nervoso central (SNC) era considerada “fortemente conectada”. Essa estabilidade das conexões no cérebro adulto era, portanto, frequentemente usada para explicar porque ocorria pouca recuperação funcional após danos ao sistema nervoso<sup>1,2</sup>.

Esse quadro mudou consideravelmente desde 1980. Tornou-se evidente que as vias neurais de animais adultos são capazes de um grau surpreendente de reorganização após lesão periférica ou central. Vários procedimentos demonstraram que, além de fatores tais como amputação, lesões nervosas periféricas, injúrias na medula espinhal, lesões corticais e deafferenciação a curto prazo induzida por isquemia, o treinamento de tarefas sensoriais e as experiências comportamentais podem levar a uma sólida reorganização no córtex sensorio-motor de primatas adultos<sup>1-10</sup>.

Esse trabalho teve por objetivos identificar as mudanças reorganizacionais que ocorrem nos córtices somatossensorial e motor de indivíduos amputados, bem como os mecanismos relacionados a essas mudanças e as repercussões funcionais advindas dessas alterações.

## MÉTODO

Foi realizada uma revisão da literatura no período de março de 2006 a setembro de 2007 usando-se as bases de dados PubMed e Scielo, cujas palavras-chave foram *amputee*, *amputated limb*, *cortical plasticity*, *neuroplasticity*, *motor cortical plasticity* e as equivalentes em português. Os critérios de inclusão foram a relevância do estudo desenvolvido e também sua correlação com o presente estudo. De um total de 51 artigos, 5 foram excluídos por não contemplarem os critérios acima mencionados. Os artigos incluídos têm data de publicação variando entre 1993 e 2006.

## RESULTADOS

### Circuitos e organização cortical somatossensorial

Os córtices primário auditivo, visual e somatossensorial compartilham estruturas anatômicas e arquiteturas comuns de circuitos locais. O córtex

sensorial é geralmente dividido em seis camadas: I – VI. A informação sensorial alcança o córtex a partir do tálamo via axônios tálamo-corticais, originando-se do núcleo talâmico apropriado. Esses axônios terminam principalmente na camada IV e, em menor extensão, na VI e III. Sugeriu-se, baseado em dados anatômicos, farmacológicos e de latência, que o fluxo vertical principal de informação através das camadas corticais pode ser IV -> II/III -> V -> VI ou IV -> II/III/V -> VI. As eferências para outras áreas corticais e subcorticais ocorrem primeiramente via células piramidais nas camadas V e VI.

Em geral, os campos receptivos (regiões que, quando estimuladas, evocam atividades dos neurônios sensitivos periféricos e centrais da via sensorial), tendem a ser maiores e as respostas tendem a ser mais complexas fora da camada IV. Experimentos no córtex somatossensorial de ratos e macacos indicaram que os menores campos receptivos são encontrados na camada IV. Além disso, também foi encontrado que as camadas supragranulares do córtex cerebral exibem campos receptivos mais extensos que aqueles observados na camada IV, e que as camadas infragranulares corticais exibem os mais amplos campos receptivos ou de tamanhos equivalentes àqueles das camadas supragranulares.

Em adição ao fluxo vertical de informação, há uma interconectividade horizontal substancial, que integra informações de regiões vizinhas e de zonas corticais específicas distantes. Projeções horizontais excitatórias originam-se principalmente de células piramidais nas camadas II/III e V e projetam-se, preferencialmente, para camadas supra e infragranulares. A conectividade horizontal pode ser de relevância particular na reorganização do mapa cortical, uma vez que as áreas que desenvolvem novos campos receptivos e outras propriedades de resposta emergentes após manipulações de aferências periféricas podem contar, em grande parte, com conexões de setores corticais adjacentes<sup>3</sup>. Essas conexões horizontais possuem uma plasticidade sináptica que contribui para a reorganização cortical em resposta a lesões ou mudanças ambientais<sup>10</sup>.

Na literatura consultada, não foram encontrados os circuitos neurais e a correlação com a organização das camadas do córtex motor.

### Plasticidade cortical

Plasticidade cortical, ou neuroplasticidade, é a capacidade de reorganização cerebral<sup>11</sup> que pode ocorrer nos córtices auditivo, visual, somatossenso-

rial e motor após alterações das aferências periféricas ou centrais. Considerando, especificamente, as mudanças nas atividades que ocorrem nos córtices motor e sensorial, várias condições podem ser citadas, tais como: amputação, leitura de Braille, Síndrome do Túnel do Carpo, separação de sindactilia, anestesia aguda dos dedos, paralisia facial e aprendizado de habilidades motoras<sup>3,12</sup>. O presente estudo de revisão enfatiza, portanto, as mudanças plásticas que ocorrem nos córtices motor e somatossensorial de indivíduos amputados.

A capacidade aumentada de neuroplasticidade, associada com um ganho na capacidade cognitiva, facilitaram a evolução cerebral em primatas. Embora a plasticidade sináptica persista no sistema nervoso adulto como uma estratégia básica após o desenvolvimento ter sido concluído, o grau de plasticidade pode variar no cérebro<sup>13</sup>. Teoricamente, todos os níveis do sistema nervoso parecem exibir plasticidade sob certas circunstâncias. Enquanto está claro que o sistema nervoso pode passar por mudanças em níveis subcorticais, estudos indicam que, em muitos casos, o local primário da plasticidade parece estar dentro do córtex. Uma possibilidade é que o córtex seja o local primário e principal de reorganização e que, com o tempo, essa reorganização ocorra também em áreas subcorticais<sup>2,3,14</sup>.

O córtex somatossensorial primário (S1) em humanos está localizado no lobo parietal e ocupa uma faixa exposta do córtex denominada giro pós-central, situada na borda posterior do sulco central. Estruturalmente, S1 consiste de quatro áreas distintas: as áreas de Brodman 3a, 3b, 1 e 2, a contar do sulco central para trás. Uma forma de mapear o córtex somatossensorial é através da somatotopia, em que as sensações da superfície do corpo são representadas na estrutura do cérebro. O mapa somatotópico é algumas vezes chamado de homúnculo de Penfield<sup>2</sup>.

O córtex motor é uma região circunscrita do lobo frontal, constituído pelas áreas 4 e 6. A área 4 fica imediatamente anterior ao sulco central, no giro pré-central, e a área 6 situa-se logo na posição anterior à área 4. A área 4 é, atualmente, chamada de córtex motor primário (M1). Existe um mapa representacional organizado, no giro pré-central humano, para os movimentos (ou músculos) que se assemelha a uma caricatura distorcida do corpo, semelhante àquela observada nas áreas somatossensoriais do giro pós-central. O principal aspecto organizacional incorpora uma topografia de medial para lateral do membro inferior, membro superior, cabeça e face<sup>15</sup>.

Os mapas motores contêm inicialmente representações da musculatura proximal, progredindo então para representações distais dos membros<sup>16</sup>.

O estudo da representação dos giros pré e pós-central de humanos tornou-se possível a partir da introdução da estimulação magnética transcraniana, uma técnica não-invasiva, segura e indolor. Essa técnica foi descoberta por Barker em 1985 e consiste na aplicação, ao crânio intacto, de pulsos magnéticos rapidamente variáveis no tempo, que geram, por indução eletromagnética, pequenas correntes elétricas intracorticais, despolarizando os neurônios<sup>7,11</sup>.

Estudos recentes sugerem que a organização funcional dos córtices sensorial e motor não é estática e pode mudar dinamicamente de acordo com a demanda da tarefa, o contexto e as manipulações periféricas<sup>2,3,7,17,18</sup>. Uma pesquisa realizada em animais e humanos mostrou que a rede de neurônios somatossensoriais altamente interconectados permite o aprendizado de tarefas sensório-motoras e o reaprendizado da função após o dano<sup>19</sup>. Outros experimentos demonstraram que o córtex motor primário também possui um circuito intrínseco necessário para suportar a reorganização, constituído pelas conexões horizontais, e que essa reorganização poderia refletir a plasticidade sináptica dessas fibras. A plasticidade que ocorre em M1, assim como em S1, proporciona mecanismos para promover a recuperação funcional após danos ao Sistema Nervoso Central e Periférico<sup>7,15,20</sup>.

Experimentos realizados em leitores de Braille e pianistas evidenciam a ocorrência de reorganização cortical uso-dependente. Em cegos leitores de Braille, essa reorganização caracteriza-se pelo aumento da área de representação cortical motora do “dedo leitor” em comparação com o dedo contralateral e também com o córtex de cegos que não liam Braille ou de voluntários com visão normal. Além disso, quando esses indivíduos não realizavam a leitura por algumas semanas, ocorria alguma redução no tamanho da área de representação somatotópica do “dedo leitor”<sup>11</sup>. Verificou-se um aumento da área de representação cortical motora da mão em indivíduos leigos que praticavam escalas de piano no laboratório, no entanto, a representação cortical retornava ao tamanho original quando os exercícios eram abandonados<sup>11</sup>. Surpreendentemente, foi evidenciado certo aumento da área da mão mesmo em exercícios de piano apenas imaginados pelos voluntários, sem execução real da tarefa manual. Esse achado dá suporte científico ao “treinamento mental” realizado

já há algum tempo por atletas de diferentes esportes quando impossibilitados de realizar um treinamento real<sup>11</sup>. Dessa forma, evidencia-se que o treinamento de tarefas motoras exerce papel fundamental na reorganização do córtex motor<sup>16,21</sup>.

Sendo assim, no estado de preservação dos membros, as conexões neurais existentes em S1 e M1 podem ajudar na aquisição de habilidades sensório-motoras que envolvem o acoplamento da informação de pontos remotos da superfície receptora periférica. No caso de lesões periféricas ou centrais, as interconexões sinápticas provavelmente constituem a base principal para a reabilitação<sup>19</sup>.

### Neuroplasticidade em amputados

Experimentos realizados em animais e humanos revelaram que, quando um membro é amputado, sua área de representação nos córtices sensitivo e motor não fica silenciosa, mas passa a se relacionar com o coto ou com outras regiões corporais representadas no córtex adjacente<sup>10-12</sup>. Após a abolição da aferência sensorial de uma porção do corpo para o SNC, a estimulação tátil das partes corporais adjacentes, cujo suprimento sensorial é intacto, produz respostas evocadas não apenas nas regiões corticais de S1 que representam as partes corporais intactas, mas também na zona de S1 deaferenciada<sup>22</sup>. Pesquisas com macacos e humanos mostraram que, após a remoção de aferências de uma porção do córtex somatossensorial primário, de modo semelhante à amputação ou rizotomia dorsal, há uma “invasão” topograficamente sistemática da zona cortical afetada por áreas corticais vizinhas, nas quais a inervação permaneceu intacta<sup>18,23,24</sup>. Assim, no caso da amputação, o processo de reorganização pode ser mantido por aferências que chegam aleatoriamente na região cortical referente à parte corporal amputada, o que conduz a uma ativação persistente desse espaço<sup>19</sup>. Esse efeito pode ocorrer dentro de minutos ou horas após a interrupção sensorial em animais e humanos<sup>22</sup>. Um estudo mostrou ainda que, nos amputados, não ocorre apenas perda de input sensorial do membro amputado, mas um provável aumento das aferências do membro intacto, decorrente da maior utilidade desse membro, já que a extremidade contralateral foi perdida. Assim, além da invasão no córtex somatossensorial por áreas corticais adjacentes à zona que correspondia ao membro amputado, ocorre também um aumento da representação cortical do membro intacto<sup>25</sup>.

Após a amputação de um membro, ocorre uma reorganização cortical somatossensorial e motora extensa que pode estar freqüentemente relacionada a percepções anormais, como sensações de membro fantasma<sup>6,20</sup>. Uma sensação fantasma, é aquela percebida em um local que não existe mais no indivíduo. A estimulação somestésica é sentida não apenas no local estimulado, mas é também constantemente referida ou localizada erroneamente em um membro fantasma<sup>2,19,26,27</sup>. Alguns pacientes relatam ainda a experiência de movimentos ativos ou passivos no membro fantasma<sup>27,28</sup>.

Um estudo usando estimulação magnética transcraniana, realizado com três amputados acima do cotovelo, mostrou que a estimulação artificial do córtex motor contralateral ao lado da amputação pode provocar movimentos no membro fantasma. Isso sugere que, apesar da invasão aparente de porções corporais remanescentes na área cortical que previamente controlava o membro agora perdido, as representações dos movimentos do membro amputado são retidas no córtex motor<sup>29</sup>. Com o objetivo de saber se a sensação de realizar uma série de movimentos distintos no membro fantasma resulta na ativação das representações dos movimentos preservados, foi feito um outro estudo que consistiu de três experimentos separados com um total de oito amputados de membro superior. O primeiro experimento, realizado com quatro amputados acima do cotovelo e três abaixo do cotovelo, analisou os padrões eletromiográficos dos músculos do coto durante a produção voluntária de movimentos fantasmas; o segundo, feito com um amputado ao nível do ombro, verificou os padrões eletromiográficos do membro amputado durante tentativas de mover um membro fantasma “paralisado”; o terceiro, realizado com três amputados abaixo do cotovelo, avaliou esses padrões durante os movimentos fantasmas e isquemia dos músculos do coto. Através desses experimentos, verificou-se que movimentos distintos do membro fantasma foram associados a padrões de atividade eletromiográfica distintos dos músculos remanescentes no coto, com exceção do paciente com o membro fantasma “paralisado”, no qual todos os movimentos intencionados foram acompanhados por uma contração simultânea dos músculos remanescentes. No experimento 3, os indivíduos relataram que, quanto maior o tempo de isquemia, maior a dificuldade em realizar os movimentos com o membro fantasma. Com relação aos movimentos da mão fantasma, em todos os experimentos, esses foram acompanhados por

atividade eletromiográfica em músculos que nunca contribuiriam para os movimentos da mão antes da amputação. Isso ocorre porque os neurônios corticais que previamente se relacionavam aos motoneurônios nos músculos perdidos podem dirigir-se a motoneurônios nos músculos do coto remanescentes. Assim, a sensação de que o membro fantasma está se movendo, resulta da ativação voluntária da representação de um movimento fantasma distinto no córtex motor, o que gera um padrão eletromiográfico distinto nos músculos do coto. Essa reorganização reflete o fato de que as representações preservadas de movimentos da mão amputada redirecionam-se aos músculos do coto para expressá-las, e que, quando essas representações são acessíveis voluntariamente, elas podem instruir os músculos remanescentes a movimentarem-se de uma forma como se o membro ainda estivesse presente<sup>30</sup>.

É possível que a sensação do movimento fantasma seja proveniente ou de informações eferentes resultantes da ativação do córtex motor deafferenciado ou de uma interpretação errônea da aferência quando ocorrem respostas musculares ao nível do coto. Existe ainda a hipótese de uma associação entre as vias aferentes e eferentes, em que, quando os amputados movem voluntariamente seu membro amputado, a interpretação das informações aferentes resultantes da contração dos músculos do coto é modulada pelo comando motor eferente. Assim, se o comando motor eferente surge da área original do bíceps braquial, por exemplo, o feedback aferente proveniente da contração desse músculo será interpretado como um movimento do coto, ao passo que, se o comando motor surge da área original da mão, a mesma contração do bíceps será agora interpretada como um movimento da mão fantasma<sup>29</sup>.

Logo após a amputação, os indivíduos têm habilidade de mover voluntariamente o membro fantasma, mas tanto a amplitude quanto o número de movimentos diminuem ou desaparecem por completo ao longo do tempo. No entanto, essa perda de controle dos movimentos do membro fantasma não é decorrente do desaparecimento da representação cortical desses movimentos, mas sim devido a problemas com o acesso voluntário a essa representação, uma vez que ocorre a ausência prolongada de feedback sensorial<sup>29-31</sup>.

Uma hipótese para explicar a sensação fantasma a nível somatossensorial é a idéia de que a localização referida poderia ser vista como um desmascaramento sináptico que é usualmente inibido ou

sublimiar à percepção, sendo impreciso com relação à organização homuncular convencional<sup>19</sup>. De acordo com essa suposição, mesmo em indivíduos normais, qualquer determinado ponto na pele projeta-se simultaneamente para vários locais, como por exemplo, as aferências sensoriais da face projetam-se tanto para os neurônios da face quanto para os neurônios da mão no córtex (ou tálamo). Portanto, em condições normais, a aferência “indesejada” para a área da mão pode estar sujeita à ação de um interneurônio inibitório, de modo que apenas as aferências destinadas verdadeiramente à área cortical da face cheguem até lá. Por outro lado, se o braço é amputado, essa aferência oculta é desmascarada através da desinibição e isso pode levar às sensações referidas<sup>1</sup>.

Um estudo investigou a organização do mapa cortical na área 3b do córtex somatossensorial em três macacos que sofreram amputações terapêuticas do antebraço. Técnicas de mapeamento por microeletrodos foram utilizadas para determinar como o braço lesionado estava representado na área 3b, onde normalmente se localiza a representação da mão. Atividades neurais foram registradas durante estimulação tátil aplicada na região cutânea do antebraço, tronco adjacente e face. Esse experimento mostrou que neurônios da área 3b, contralateral à amputação, responderam ativamente apenas à estimulação cutânea da face e da região próxima ao local de amputação, indicando assim que a representação da mão no córtex diminuiu em função da invasão das representações da face e da extremidade superior remanescente. Os mesmos procedimentos foram realizados no lado não-amputado. Entretanto, o tamanho da área 3b correspondente a esse lado não apresentou alterações. O fato dos neurônios da área 3b contralateral à amputação terem respondido ativamente à estimulação da face e da região próxima ao local de amputação indica que uma sensação referida para a mão foi então evocada<sup>20</sup>.

Outro exemplo, que retrata bem a sensação fantasma, refere-se a um paciente que teve o braço direito amputado aproximadamente seis centímetros acima do cotovelo. Foram aplicados estímulos táteis aleatoriamente na superfície da face, na região próxima à linha de amputação e em outras partes do corpo, tais como língua, pescoço, ombros, tronco, axilas e braço contralateral. Através desse procedimento, encontrou-se que os estímulos aplicados na superfície da face e na região próxima à linha de amputação eram freqüentemente localizados no membro fantasma. O fato da sensação fantasma ter sido

evocada por estímulos aplicados na face e no coto pode ser explicado pela proximidade das representações corticais dessas regiões no cérebro, uma vez que a área da mão no homúnculo de Penfield fica entre a área da face e a do braço<sup>1</sup>.

Sabe-se que as vias neurais que carregam sensações de dor, calor e frio são um pouco diferentes daquelas que levam informações táteis superficiais ao cérebro. Assim, o experimento acima investigou também se os efeitos do remapeamento ocorriam separadamente em cada uma dessas vias ou somente na via do tato. Com esse propósito, colocou-se uma gota de água morna na face do paciente em questão. Naturalmente, ele sentiu a água morna na sua face, mas de maneira surpreendente relatou que sua mão fantasma também sentiu a água morna de forma nítida. Com a finalidade de verificar esse mesmo efeito, um outro paciente que sofreu uma amputação do dedo médio foi examinado. Gotas de água quente ou fria aplicadas tanto no dedo indicador quanto no anelar evocaram sensações de quente ou frio, respectivamente, no dedo fantasma. Foram aplicadas também gotas de água quente no dedo indicador e de água fria no anelar, simultaneamente, para descobrir qual sensação seria evocada no dedo fantasma. O paciente então relatou ter experimentado as duas sensações claramente alternadas no tempo, sentindo uma onda de frio seguida por uma onda de calor e assim sucessivamente até que a sensação eventualmente desaparecesse. De acordo com esses experimentos foi possível comprovar que o remapeamento é modalidade-específico, uma vez que o toque na face evocou toque no membro fantasma, a água fria foi sentida como frio e a água quente como calor. Concluiu-se, portanto, que as fibras sensoriais responsáveis por cada uma dessas modalidades têm um destino específico<sup>1</sup>.

As mudanças reorganizacionais nos sistemas somatossensorial e motor podem estar associadas também a uma condição conhecida como dor fantasma. A dor fantasma caracteriza-se por sensações de dor no membro ausente. Geralmente é mais comum em estágios iniciais após amputações, mas, em alguns casos, pode permanecer presente por muitos anos<sup>2,25, 27, 28, 32,33</sup>.

Para investigar a relação entre reorganização somatossensorial e motora com a dor no membro fantasma, foi realizado um estudo com cinco amputados de membro superior apresentando dor fantasma e cinco amputados de membro superior sem dor, usando-se estimulação magnética transcraniana do córtex motor e imagem de fonte neuroelétrica do

córtex somatossensorial. Foram feitos três experimentos, sendo dois para determinar a reorganização motora e um para a reorganização somatossensorial. Todos os sujeitos participaram do experimento 1, sendo que os registros foram obtidos após estimulação da região do bíceps braquial e zigomático maior bilateralmente. No experimento 2, realizou-se um procedimento modificado de mapeamento da estimulação magnética transcraniana em uma avaliação adicional. Dois sujeitos participaram e foram feitos registros do bíceps braquial e depressor do lábio inferior bilateralmente. No experimento 3, foi obtida a imagem de fonte neuroelétrica do córtex somatossensorial de seis amputados. Foi aplicado um estímulo de pressão superficial leve no primeiro e quinto dígitos da mão intacta e no ângulo do lábio inferior bilateralmente. De acordo com os dados encontrados na estimulação magnética transcraniana, no experimento 1, o limiar motor (excitabilidade da membrana) foi mais baixo para o músculo bíceps no lado amputado que no lado intacto. Além disso, pacientes com dor fantasma tiveram amplitudes mais altas de potenciais motores evocados para o bíceps braquial no lado amputado, quando comparado com o lado intacto ou com indivíduos sem dor fantasma. No experimento 2, o limiar motor foi mais baixo para o bíceps braquial e o depressor do lábio inferior no lado amputado quando comparado ao lado intacto. Foi encontrado também que o tamanho dos mapas motores do bíceps e do depressor do lábio inferior foi maior contralateral ao lado da amputação se comparado ao lado intacto. A diferença de tamanho dos mapas motores entre o lado amputado e o intacto foi significativamente maior para os amputados com dor no membro fantasma comparados com os amputados sem dor, sugerindo uma excitabilidade aumentada da representação cortical do bíceps contralateral ao lado da amputação em pacientes com dor fantasma. Na imagem de fonte neuroelétrica, observou-se uma “invasão” significativamente maior da área da boca sobre a área da mão do córtex somatossensorial contralateral ao lado da amputação nos sujeitos com dor fantasma em relação aos amputados sem dor<sup>32</sup>. Por fim, esses achados sustentam a hipótese da associação entre a dor fantasma e a reorganização somatossensorial e motora após amputações, como também demonstrado em outros estudos<sup>26-28</sup>.

Existem ainda evidências que confirmam o papel do sistema motor no processo de informação da dor, uma vez que relatos de estimulação do córtex motor sugeriram que o uso do coto pode prevenir a

dor fantasma induzida pela amputação. Esses achados coincidem com observações recentes de que pacientes que usam próteses funcionais raramente experimentam dor no membro fantasma, uma vez que essas podem ser incorporadas no esquema corporal, sendo incluídas em sua representação<sup>28,32,34</sup>.

Um possível mecanismo para a dor fantasma seria um pequeno erro no processo de remapeamento, de forma que algumas aferências da via que carrega informações táteis, a via espinotalâmica, fossem acidentalmente conectadas às áreas de dor. Assim, toda vez que as regiões ao redor do coto fossem tocadas, o paciente relataria dor grave<sup>28,32</sup>. Outra hipótese é que, a dor que aumenta com tentativas de mover o membro fantasma é uma simples consequência dos neuromas sendo irritados por atividade muscular dentro do coto e ao redor dele<sup>31</sup>.

Existe também o fenômeno telescópico vivenciado por alguns pacientes. Refere-se à sensação experimentada pelo paciente de que o membro amputado está próximo do coto, por exemplo, quando a mão ou pé amputado é percebido pelo paciente como se estivesse conectado ao coto. Esse fenômeno também está relacionado às mudanças plásticas corticais<sup>6,27,35</sup>.

Sabe-se que, após a amputação de um membro ocorre uma extensa reorganização dos mapas sensorial e motor, mas pouco se conhece sobre a representação somatotópica da superfície corporal em sujeitos com a ausência congênita de um membro<sup>26,35</sup>. Embora as causas para essa deficiência congênita sejam heterogêneas, é evidente que todas as aferências, motoras e sensitivas, para o membro deficiente são perdidas muito cedo no período pré-natal. Assim, foi realizado um estudo usando imagem de fonte neuroelétrica para examinar a extensão completa do mapa somatotópico no córtex somatossensorial primário em indivíduos com atrofia congênita de membros, amputados traumáticos com dor no membro fantasma e indivíduos controles saudáveis. Foram analisados cinco sujeitos com atrofia congênita unilateral de membro superior, quatro com amputação traumática unilateral de membro superior e dor severa no membro fantasma e cinco controles saudáveis. Foi realizada uma estimulação não-invasiva, consistindo de uma pressão superficial leve, através de um instrumento pneumático, para se obter a representação homuncular no córtex somatossensorial das seguintes regiões corporais: primeiro e quinto dígitos da mão intacta, lábio inferior bilateralmente e o primeiro artelho de ambos os pés. Nos controles saudáveis, foram estimulados o primeiro dígito de

ambas as mãos, o lábio inferior e os artelhos bilateralmente. Os resultados desse estudo mostraram que a organização homuncular do córtex somatossensorial nos indivíduos com atrofia congênita do membro é praticamente similar àquela dos sujeitos saudáveis. A localização dos mapas corticais e as distâncias entre os dígitos da mão, o lábio inferior e os artelhos não foram significativamente diferentes nesses dois grupos. Embora as causas da atrofia congênita do membro fossem desconhecidas para os indivíduos estudados, é bem provável que as má-formações possam ter ocorrido durante estágios iniciais do desenvolvimento. Entretanto, os mapas corticais somatotópicos foram inalterados em comparação com os controles saudáveis. Assim, é possível que a ausência de aferência periférica tenha afetado o crescimento de aferentes talâmicos e projeções talamocorticais, as quais constituem a base para a formação do mapa cortical somatotópico, conduzindo a uma representação silenciosa do membro perdido. Em relação às sensações do membro fantasma, essas são muito raras em indivíduos com atrofia congênita do membro, possivelmente porque eles ainda não têm uma imagem corporal desenvolvida que seja necessária para o surgimento do membro fantasma. Isso sugere que o aparecimento de dor e sensações fantasmas provavelmente seja mais ligado à experiência do que à determinação genética<sup>35</sup>.

É ainda de fundamental importância relatar a extensão e o potencial das interconexões corticais, uma vez que pode ocorrer uma transferência inter-hemisférica da plasticidade entre os campos corticais correspondentes. Um exemplo é o fato de que as sensações referidas podem ser localizadas em pontos corporais remotos e igualmente contralaterais à amputação. Dessa forma, as mudanças morfológicas básicas que ocorrem com a amputação ultrapassam os limites do córtex sensório-motor contralateral e provavelmente envolvem estruturas cerebrais bilaterais, de modo que uma lesão ou mesmo uma disfunção em um hemisfério pode causar uma alteração da função no hemisfério oposto<sup>2,9,19,23,28</sup>.

### Mecanismos da Plasticidade Cortical

Após discorrer sobre os aspectos gerais da plasticidade cortical bem como suas correlações com a amputação, torna-se fundamental explicar os mecanismos envolvidos nas mudanças reorganizacionais do córtex sensório-motor.

Sabe-se que S1 e M1 de mamíferos adultos podem se reorganizar rapidamente, dentro de mi-

nutos ou horas, em resposta às lesões periféricas ou como uma consequência do aprendizado motor. A reorganização adaptativa da conectividade neuronal é baseada no desmascaramento de conexões sinápticas pré-existentes, no reforço de sinapses existentes e na formação de novas sinapses<sup>2,10,13,25,36-40</sup>. Além disso, há relato de que, em um período mais prolongado de reorganização (semanas ou meses), áreas privadas de S1 começam a expressar novos campos receptivos organizados topograficamente que serão mais distintos e refinados de acordo com um mecanismo uso-dependente<sup>41</sup>.

Há evidências de que os processos reorganizacionais rápidos sejam mediados pelo desmascaramento de conexões corticais pré-existentes, embora latentes, e que o mecanismo envolvido está relacionado com a remoção da inibição local<sup>2,10,20,40</sup>. As mudanças a curto prazo são provavelmente baseadas em alterações no balanço de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios de um dado neurônio. A deaferenciação conduz a uma hipersensitividade dos neurônios sensoriais deaferenciados, devido à ausência de aferentes excitatórios para as células inibitórias. Tais mudanças são atribuídas principalmente ao sistema GABAérgico (ácido  $\gamma$ -aminobutírico), que conduz a uma redução da inibição. Devido a essa desinibição, projeções tálamo-corticais previamente silenciosas, parecem tornar-se funcionalmente operativas. Isso resulta em um aumento no tamanho dos campos receptivos de alguns neurônios, de modo que eles contenham não apenas a estrutura receptiva original, mas também parte das estruturas vizinhas, mostrando limites mal-definidos de seus territórios. Assim, a hipersensitividade dos neurônios deaferenciados em uma zona de representação cortical ocorre devido à abolição ou grande diminuição da inibição que mantém sua integridade e os expõe às aferências de zonas de representação adjacentes, que normalmente seriam excluídas. Os neurônios desinibidos podem então tornar-se ativados por aferências previamente fracas de regiões ainda inervadas<sup>22,41,42</sup>. Desse modo, a rápida remoção da inibição local (inibição GABAérgica) é uma etapa permissiva e necessária para a ocorrência da plasticidade no córtex humano resultante de uma deaferenciação, como por exemplo, a amputação. Essa inibição intracortical é significativamente reduzida no hemisfério contralateral à amputação, comparado ao hemisfério oposto ou com indivíduos normais<sup>4,7,40</sup>.

Mudanças persistentes na eficácia das conexões horizontais por períodos mais longos parecem

requerer uma forma estável de modificação sináptica que pode ser alcançada por potencialização a longo prazo. Essa caracteriza-se por um reforço sustentado de sinapses e foi primeiramente descrita no hipocampo, mas está também presente no neocórtex de mamíferos, onde é mediada via receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e usualmente requer uma redução de circuitos inibitórios locais. Sabe-se que, em humanos saudáveis, a inibição intracortical é resultado de circuitos interneuronais inibitórios mais fortes, dependentes do GABA e circuitos excitatórios mais fracos dependentes do NMDA; enquanto a facilitação intracortical é baseada em circuitos fortes dependentes do NMDA e em circuitos mais fracos dependentes do GABA. A hipótese geral é que manipulações que diminuem a inibição GABAérgica ou aumentam o fluxo NMDA resultam em uma potencialização a longo prazo mais forte. Por outro lado, o bloqueio dos receptores NMDA pode prevenir a reorganização do mapa cortical<sup>2,3,7,10,15,33, 40,43,44</sup>.

Com relação à formação de novas conexões sinápticas, acredita-se que na amputação real elas se fazem presentes devido à cronificação da ausência do membro, gerando um substrato neural permanente para essas alterações plásticas<sup>11</sup>.

Compreender os mecanismos específicos envolvidos nas mudanças plásticas no córtex cerebral humano é de importância neurobiológica fundamental e o primeiro passo necessário para a definição de estratégias que promovam o aprendizado e a recuperação da função após danos ao sistema nervoso em humanos<sup>5,7,8,14,36,40</sup>.

### Implicações Clínicas

A divisão exata entre o sistema motor e o somatossensorial é menos distinta do que previamente se pensava. Estudos mostraram que a reorganização no córtex motor pode ser secundária às mudanças no córtex somatossensorial. Os achados realçam a importância da ativação repetitiva das aferências somatossensoriais para a plasticidade cortical motora e o importante papel das fibras horizontais nervosas mediando tais mudanças plásticas. Assim, projeções do córtex somatossensorial para o córtex motor são importantes na aquisição de habilidades motoras<sup>4,14,32</sup>. Por outro lado, em um experimento recente, a atividade motora mostrou induzir uma modulação rápida de mapas corticais somatossensoriais, sugerindo que a organização funcional de S1 pode também mudar dinamicamente de acordo com as exigências da tarefa e o contexto<sup>18</sup>.

Após uma deaferenciação, como no caso da amputação, tanto o córtex motor quanto o somatossensorial passam por uma mudança reorganizacional e é exatamente essa plasticidade que constitui a base para a recuperação da função em indivíduos amputados<sup>36,45</sup>. Essa recuperação funcional depende não só de um treinamento sensorial como também de um treinamento motor. O primeiro está relacionado com ganhos significativos na discriminação sensorial, enquanto o segundo associa-se com o reaprendizado motor, promovendo então uma melhora no desempenho de habilidades motoras. No entanto, deve-se ressaltar que o treinamento sensorial é de extrema importância e precisa fazer parte da intervenção, uma vez que é essencial para possibilitar a recuperação de habilidades motoras finas<sup>36</sup>.

É possível que, durante o treinamento inicial, mudanças transitórias possam ocorrer na topografia do mapa motor, entretanto requer repetições suficientes dos movimentos para que ocorram alterações na eficácia das sinapses na região cortical, permitindo que essas sejam mantidas após o treinamento. Isso sugere que a reorganização do mapa pode representar a consolidação das habilidades motoras de modo a torná-las resistentes ao declínio na ausência do treinamento continuado<sup>16</sup>.

Outro aspecto importante é que a sensação referida diminui gradualmente quando os pacientes usam novamente o membro afetado e reaprendem, por treinamento comportamental, a localizar a informação somatossensorial de forma precisa<sup>19</sup>. Isso ocorre porque as estratégias de reabilitação tipicamente envolvem a prática repetitiva de tarefas que requerem feedback sensorial da superfície corporal afetada. Esse treinamento repetitivo facilita os mecanismos uso-dependentes da plasticidade sináptica, os quais já se sabe ter uma grande influência na organização cortical somatossensorial<sup>46</sup>. Um outro fator de relevância é que a ativação das representações dos movimentos do membro fantasma pode ser uma ferramenta importante no controle da dor fantasma, uma vez que melhorar a habilidade de mover o membro fantasma pode reduzir a dor e aumentar a atividade cortical motora<sup>30</sup>.

Os efeitos do treinamento, reaprendizado motor e plasticidade cortical permitem aos amputados melhorar o controle sobre seus movimentos e incorporar o coto e/ou a prótese em sua imagem

corporal<sup>38</sup>, o que contribui para o desempenho de habilidades mais funcionais.

## CONCLUSÃO

Embora antigamente acreditava-se que só existia capacidade de reorganização cortical em mamíferos muito jovens, estudos posteriores demonstraram que o sistema nervoso de animais adultos é capaz de um grau considerável de plasticidade cerebral. Compreender os mecanismos específicos envolvidos na plasticidade cortical e também suas consequências para indivíduos amputados é de grande relevância para orientar o desenvolvimento de intervenções terapêuticas no processo de reabilitação, uma vez que os estudos analisados evidenciaram que o treinamento sensório-motor envolvendo a parte corporal afetada pode ativar os mecanismos responsáveis pela reorganização cortical. Assim, sugerimos que um programa de tratamento adequado possibilitaria aos amputados desempenhar suas atividades de vida diária com maior funcionalidade e alcançar, possivelmente, uma melhor qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

1. Ramachandran VS. Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. *Proc Nat Acad Sci USA* 1993;90:10413-20.
2. Lundborg G. Nerve injury and repair – a challenge to the plastic brain. *J Perip Nerv Sys* 2003;8:209-26.
3. Buonomano DV, Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Ann Rev Neurosci* 1998;21:149-86.
4. Chen R, Corwell B, Yaseen Z, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J Neurosci* 1998;18(9):3443-50.
5. Feldman DE, Brecht M. Map plasticity in somatosensory cortex. *Science* 2005;310:810-5.
6. Grüsser SM, Mühlnickel W, Schaefer M, Villringer K, Christmann C, Koeppe C, et al. Remote activation of referred phantom sensation and cortical reorganization in human upper extremity amputees. *Exp Brain Res* 2004;154:97-102.
7. Ilic TV, Ziemann U. Exploring motor cortical plasticity using transcranial magnetic stimulation in humans. *Ann NY Acad Sci* 2005;1048:175-84.
8. Mogilner A, Grossman JAI, Ribary U, Joliot M, Volkmann J, Rapaport D, et al. Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magnetoencephalography. *Proceed Nat Acad Sci USA* 1993;90:3593-7.
9. Zanette G, Manganotti P, Fiaschi A, Tamburin S. Modulation of motor cortex excitability after upper limb immobilization. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1264-75.
10. Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 2001;124:1171-81.
11. Brasil Neto J. Neurofisiologia e plasticidade no córtex cerebral pela estimulação magnética transcraniana repetitiva. *Rev Psiquiatr Clín* 2004;31(5):216-20.
12. Moore CEG, Schady W. Investigation of the functional correlates of reorganization within the human somatosensory cortex. *Brain* 2000;123:1883-95.
13. Arendt T. Neurodegeneration and plasticity. *Inter J Develop Neurosci* 2004;22:507-14.

14. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000;123:572-84.
15. Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and primary motor cortex. *Ann Rev Neurosci* 2000;23:393-415.
16. Monfils MH, Plautz EJ, Kleim JA. In search of the motor engram: motor map plasticity as a mechanism for encoding motor experience. *Neurosci* 2005;11(5):471-83.
17. Braun C, Heinz U, Schweizer R, Wiech K, Birbaumer N, Topka H. Dynamic organization of the somatosensory cortex induced by motor activity. *Brain* 2001;124:2259-67.
18. Schaefer M, Flor H, Heinze HJ, Rotte M. Dynamic shifts in the organization of primary somatosensory cortex induced by bimanual spatial coupling of motor activity. *Neuroimage* 2005;25:395-400.
19. Knecht S, Henningsen H, Höhling C, Elbert T, Flor H, Pantev C, et al. Plasticity of plasticity? Changes in the pattern of perceptual correlates of reorganization after amputation. *Brain* 1998;121:717-24.
20. Florence SL, Kaas JH. Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci* 1995;15(12):8083-95.
21. Pantev C, Engelen A, Candia V, Elbert T. Representational cortex in musicians: plastic alterations in response to musical practice. *Ann NY Acad Sci* 2001;930:300-14.
22. Weiss T, Miltner WHR, Liepert J, Meissner W, Taub E. Rapid functional plasticity in the primary somatomotor cortex and perceptual changes after nerve block. *Eur J Neurosci* 2004;20:3413-23.
23. Knecht S, Henningsen H, Elbert T, Flor H, Höhling C, Pantev C, et al. Cortical reorganization in human amputees and mislocalization of painful stimuli to the phantom limb. *Neurosci Lett* 1995;201:262-4.
24. Lotze M, Flor H, Grodd W, Larbig W, Birbaumer N. Phantom movements and pain: An fMRI study in upper limb amputees. *Brain* 2001;124:205-12.
25. Elbert T, Sterr A, Flor H, Rockstron B, Knecht S, Pantev C, et al. Input-increase and input decrease types of cortical reorganization after upper extremity amputation in humans. *Exp Brain Res* 1997;117:161-4.
26. Flor H, Elbert T, Mühlhnickel W, Pantev C, Wienbruch C, Taub E. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res* 1998;119:205-12.
27. Woodhouse A. Phantom limb sensation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32:132-4.
28. Dettmers C, Adler T, Rzanny R, Van Schayck R, Gaser C, Weiss T, et al. Increased excitability in the primary motor cortex and supplementary motor area in patients with phantom limb pain after upper limb amputation. *Neurosci Lett* 2001;307:109-12.
29. Mercier C, Reilly KT, Vargas CD, Aballea A, Sirigu A. Mapping phantom movement representations in the motor cortex of amputees. *Brain* 2006;129:2202-10.
30. Reilly KT, Mercier C, Schieber MH, Sirigu A. Persistent hand motor commands in the amputees' brain. *Brain* 2006;129:2211-23.
31. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proceed Royal Soc Lon* 1996;263:377-86.
32. Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG, Flor H. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci* 2001;21(10):3609-18.
33. Schwenkreis P, Maier C, Pleger B, Mansourian N, Dertwinkel R, Malin JP, et al. NMDA-mediated mechanisms in cortical excitability changes after limb amputation. *Acta Neurol Scand* 2003;108:170-84.
34. Nico D, Daprati E, Rigal F, Parsons L, Sirigu A. Left and right hand recognition in upper limb amputees. *Brain* 2004;127:120-32.
35. Montoya P, Ritter K, Huse E, Larbig W, Braun C, Töpfner S, et al. The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *Eur J Neurosci* 1998;10:1095-102.
36. Byl N, Roderick J, Mohamed O, Hanny M, Kotler J, Smith A, et al. Effectiveness of sensory and motor rehabilitation of the upper limb following the principles of neuroplasticity: patients stable poststroke. *Neurorehab Neural Repair* 2003;17(3):176-91.
37. Churchill JD, Muja N, Myers WA, Besheer J, Garraghty PE. Somatotopic consolidation: a third phase of reorganization after peripheral nerve injury in adult squirrel monkeys. *Exp Brain Res* 1998;118:189-96.
38. Dhillon GS, Krüger TB, Sandhu JS, Horch KW. Effects of short-term training on sensory and motor function in severed nerves of long-term human amputees. *J Neurophysiol* 2005;93:2625-33.
39. Garraghty PE, Kaas J. Large-scale functional reorganization in adult monkey cortex after peripheral nerve injury. *Proceed Nat Acad Sci USA* 1991;88:6976-80.
40. Ziemann U, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 1998;18(17):7000-7.
41. Weiss T, Miltner WHR, Huonker R, Friedel R, Schmidt I, Taub E. Rapid functional plasticity of the somatosensory cortex after finger amputation. *Exp Brain Res* 2000;134:199-203.
42. Pearson PP, Arnold PB, Oladehin A, Li CC, Walters RS. Large-scale cortical reorganization following forelimb deafferentation in rat does not involve plasticity of intracortical connections. *Exp Brain Res* 2001;138:8-25.
43. Cooke SF, Bliss TVP. Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 2006;129:1659-73.
44. Liepert J, Terborg C, Weiller C. Motor plasticity induced by synchronized thumb and foot movements. *Exp Brain Res* 1999;125:435-9.
45. Ramanathan D, Conner JM, Tuszynski MH. A form of motor cortical plasticity that correlates with recovery of function after brain injury. *PNAS* 2006;103(30):11370-5.
46. Florence SL, Boydston LA, Hackett TA, Lachoff HT, Strata F, Niblock MM. Sensory enrichment after peripheral nerve injury restores cortical, not thalamic, receptive field organization. *Eur J Neurosci* 2001;13:1733-66.