



Cérebro

Atualização Agosto 2013

Editor do Tema:

Dr. Tomáš Paus, University of Toronto, Canada

Índice

Síntese	5
<hr/>	
Memória e desenvolvimento inicial do cérebro	11
PATRICIA J. BAUER, PH.D., THANUJENI PATHMAN, MA, DEZEMBRO 2008	
<hr/>	
Percepção visual e desenvolvimento inicial do cérebro	16
TERESA FARRONI, PHD ENRICA MENON, PHD, DEZEMBRO 2008	
<hr/>	
Cérebro: o órgão central do estresse e da adaptação ao longo da vida	23
BRUCE S. MCEWEN, PHD, JULHO 2010	
<hr/>	
O desenvolvimento precoce da atenção visuoespacial	34
SUSAN E. BRYSON, PHD, AGOSTO 2010	
<hr/>	
Interações entre maturação do cérebro e experiências de indução de desenvolvimento comportamental	41
SARAH DURSTON, PHD, JUNHO 2011	
<hr/>	
Atenção e desenvolvimento inicial do cérebro	47
GREG D. REYNOLDS, PHD, JOHN E. RICHARDS, PHD, DEZEMBRO 2008	
<hr/>	
Imagiologia do cérebro em crescimento	53
TOMÁŠ PAUS, MD, PHD, MARÇO 2011	
<hr/>	
Maturação do cérebro adolescente	63
JAY N. GIEDD, MD, NOVEMBRO 2011	
<hr/>	
Maturação do cérebro dos recém-nascidos e dos bebês	68
GUIDO GERIG ¹ , PHD, JOHN H. GILMORE ² , MD, WEILI LIN, PHD ² , MAIO 2011	

Utilizando eletroencefalografia (EEG) para medir maturação do córtex auditivo em bebês: processando frequência, duração e localização do som 75

LAUREL J. TRAINOR, PHD, JUNHO 2010

Percepção auditiva e desenvolvimento inicial do cérebro 81

MINNA HUOTILAINEN, PHD RISTO NÄÄTÄNEN, PHD, NOVEMBRO 2011

Estresse e desenvolvimento inicial do cérebro 86

MEGAN R. GUNNAR, PHD, ADRIANA HERRERA, MA, CAMELIA E. HOSTINAR, BS, JUNHO 2009

Trauma de infância e responsividade de adultos ao estresse 95

CHRISTINE HEIM, PHD, JUNHO 2009

Tema financiado por:



Síntese

Qual é sua importância?

O cérebro é o órgão mais importante do ser humano. Trata-se de um órgão extremamente complexo que desempenha um papel preponderante em todas as funções do corpo. Além disso, a ausência de atividade cerebral define a morte clínica. A *maturação do cérebro*, considerável *antes do nascimento* – com a produção de mais de 100 bilhões de células nervosas – e ao longo dos *dois primeiros anos de vida* com o crescimento contínuo do volume do cérebro, constitui um período de grande vulnerabilidade. O cérebro em fase de desenvolvimento é particularmente sensível às influências do ambiente, com o *estresse tóxico na primeira infância*. O *desenvolvimento do cérebro* pode ser afetado por meio dos canais sensoriais tais como som, tato, visão, olfato, comida, pensamentos, drogas, lesões, doenças e outros fatores.

Ao longo do desenvolvimento, as áreas do cérebro não maturam ao mesmo tempo. Por exemplo, a *percepção auditiva* começa antes do nascimento. O cérebro de um recém-nascido já é capaz de reconhecer vozes e melodias familiares ouvidas no período fetal. Ao contrário, as áreas do cérebro envolvidas na *memória declarativa* (“as lembranças”) e a *visão* não estão maduras no nascimento. Para se desenvolver totalmente, esses sistemas, incluindo o córtex auditivo, precisam da estimulação que ocorre depois do nascimento.

Um aspecto importante do cérebro de um recém-nascido é a sua capacidade de mudança. Com a maturação, o cérebro se torna *menos plástico*; por exemplo, ao final do primeiro ano de vida, as áreas do cérebro que diferenciam os sons se tornam especializadas em função da língua que o bebê ouve. Ao mesmo tempo, o cérebro já começa a perder sua capacidade de reconhecer sons que pertencem a outras línguas.

O que sabemos?

TÉCNICAS DE IMAGEM

Com o aparecimento das *técnicas de imagem* que nos permitem ver imagens estruturais do cérebro (imagem por ressonância magnética [IRM]), medir a atividade cerebral (IRM funcional [IRMf]) em pessoas vivas e, mais recentemente, detectar mudanças na microestrutura da

substância branca (imagem por tensor de difusão

[ITD]), foram realizados muitos estudos para explorar mudanças anatômicas do cérebro e tentar ligá-las às alterações comportamentais. Como essas técnicas não são invasivas, elas podem ser utilizadas para estudar o desenvolvimento do cérebro e os efeitos de experiências sobre esse órgão.

DESENVOLVIMENTO

Os resultados de um estudo recente sobre crianças pequenas mostrou que o *volume total do cérebro* aumenta em 101% ao longo do primeiro ano de vida, e mais 15% durante o segundo ano. Ao longo do primeiro ano, o crescimento mais importante é da substância cinzenta (149%), o aumento da substância branca sendo bem menor (11%). O volume do cerebelo aumenta em 240% durante o primeiro ano, enquanto que os hemisférios cerebrais aumentam em 90%. Dos 3 aos 30 anos de idade, o volume da substância branca aumenta enquanto que o da substância cinzenta vai aumentando e depois, diminuindo, atingindo seu máximo em um momento específico para cada área do cérebro ao longo da infância e da adolescência. Simultaneamente, as conexões entre as áreas do cérebro aumentam, ao mesmo tempo estrutural e funcionalmente, e o equilíbrio entre as funções límbicas/subcorticais e do lóbulo frontal se modifica até o início da adolescência. Além disso, estudos realizados por imagem genômica indicam que os *genes* estão envolvidos na formação do cérebro. Estudos realizados em gêmeos adultos, crianças e adolescentes mostram uma forte hereditariedade no volume medido em diversas regiões da substância cinzenta.

ESTRESSE TÓXICO PRECOCE

O *estresse tóxico precoce* pode também afetar o volume do cérebro. Modelos animais mostraram que a amígdala, o córtex pré-frontal e o hipocampo sofrem uma *reorganização estrutural causada pelo estresse*, que altera as respostas comportamentais e fisiológicas, incluindo ansiedade, agressão, flexibilidade mental, memória e outros processos cognitivos. Cada vez mais, as pesquisas feitas com seres humanos sugerem que estressores precoces severos (por exemplo, *traumatismos, maus-tratos, negligência*) podem provocar uma diminuição do volume do cérebro. Todavia, muitos estudos científicos sustentam a conclusão de que estimular relações de ajuda e de atenção logo na primeira infância pode *prevenir ou reverter os efeitos prejudiciais do estresse tóxico*.

ATENÇÃO

O registro da atividade elétrica do cérebro é um método mais antigo que as técnicas de imagens; contudo, ele permite aos pesquisadores obter potenciais relacionados a eventos (PRE), que são potenciais elétricos no cérebro em resposta a estímulos específicos. Estudos em bebês sobre PRE ligados à atenção revelaram um componente central negativo (Nc) cuja amplitude é maior quando o ritmo cardíaco indica *atenção*.

VISÃO

Ao longo dos primeiros meses de vida, o *sistema visual* ainda está se desenvolvendo. A visão dos recém-nascidos é principalmente controlada no nível subcortical, e o córtex começa a maturar cerca de dois meses após o nascimento. Como os componentes dos seus olhos ainda estão imaturos, o bebê é moderadamente hipermetrope. A atenção visual e a procura visual começam aos três meses; o bebê começa a associar os estímulos visuais a um evento (por exemplo, a mamadeira e a alimentação). Resultados obtidos utilizando variantes de um teste de orientação visual simples conhecido como “gap task” indicam que a *operação de desengajamento da atenção visual* começa a funcionar entre os três e quatro meses de idade. Antes dos quatro meses, os bebês conseguem focalizar sua atenção de maneira seletiva, porém, uma vez sua atenção ligada a um estímulo específico, eles têm dificuldade em desengajar sua atenção e focá-la em outro lugar. Eles tendem mais a fixar sua atenção por longos períodos.

AUDIÇÃO

O *córtex auditivo* segue uma trajetória de desenvolvimento muito longa, e as respostas a sons simples só se tornam completamente maduras por volta dos 18 anos. Ao mesmo tempo, é possível medir as respostas do cérebro a mudanças ocasionais em um estímulo auditivo repetitivo em bebês de 2 meses.

MEMÓRIA

Mudanças espetaculares nas áreas do cérebro envolvidas na *memória* ocorrem ao longo dos dois primeiros anos da vida. Para avaliar a memória declarativa (“as lembranças”) em crianças em idade pré-verbal, os pesquisadores utilizaram a *imitação provocada* (mostra-se uma ação aos bebês [por exemplo, tocar um sino] e dá-se a eles a oportunidade de imitar essa ação). As melhorias da memória com a idade são coerentes com o desenvolvimento do cérebro.

O que pode ser feito?

Depois de o bebê nascer sem problema, nem ao longo da gravidez, nem durante o parto, o seu cérebro em desenvolvimento é moldado pelas interações entre as *influências dos genes e da experiência*. A arquitetura do cérebro vai se formar como esperado se os pais e cuidadores *responderem atentamente* às interações iniciadas pela criança. As *relações de cuidados* durante os primeiros anos favorecem a saúde física e mental, bem como o aprendizado ao longo de toda vida. Os cuidados assistenciais dos adultos, atentos e sensíveis, são necessários não apenas ao desenvolvimento ótimo do cérebro da criança; eles também *protegem* o cérebro em desenvolvimento dos efeitos potencialmente prejudiciais dos estressores. Além disso, se o cérebro de um bebê já foi afetado por estresse tóxico, evidências científicas mostram que relações cheias de apoio e de atenção o mais cedo possível na vida do bebê *podem prevenir e também reverter* os efeitos prejudiciais do estresse tóxico.

DESENVOLVIMENTO

Ainda existem poucos estudos sobre o *impacto da experiência sobre a maturação do cérebro* ao longo do desenvolvimento e vice-versa. Da mesma maneira, a *neurobiologia dos adolescentes* tem sido pouco estudada. Em consequência, ainda não é possível entender toda a complexidade dessa questão. A hipótese segundo a qual as modificações da estrutura do cérebro durante seu desenvolvimento seriam pré-requisitos para uma capacidade cognitiva específica pode não se confirmar, uma vez que o *papel da experiência* na formação do cérebro pode ser mais importante do que o previsto. Os *dados fornecidos pelas imagens* vêm se somar a informações genéticas, observações comportamentais, antecedentes familiares, análises de sangue, e muito mais. Essa abundância de informações ultrapassa aquilo que os pesquisadores têm atualmente condições de entender e são, portanto, necessárias novas metodologias bioinformáticas e estatísticas para compreender melhor quais são as informações mais relevantes para cuidar dos pacientes.

ESTRESSE TÓXICO PRECOCE

São necessários mais estudos sobre o *estresse tóxico precoce* para esclarecer os efeitos do estresse vivenciado durante a infância sobre as estruturas e os processos do cérebro. Nesse campo, falta também uma compreensão adequada das variações genéticas entre as crianças, que moderam a reatividade, a regulação e o impacto das reações ao estresse.

Futuras pesquisas deveriam analisar os impactos de diversos tipos de *traumas* em diferentes etapas do desenvolvimento, no intuito de identificar as fontes da variabilidade dos resultados. Além disso, a medição do nível de cortisol na saliva (uma medição não invasiva dos efeitos do estresse crônico) deu um impulso à pesquisa sobre o sistema neuroendócrino envolvido nas reações ao estresse, isto é, o *eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (eixo HHS)* (ou eixo do hormônio do estresse).

ATENÇÃO

Para determinar as áreas do cérebro que são as causas prováveis dos potenciais relacionados a eventos medidos no couro cabeludo, os pesquisadores utilizam as *análises de dipolos de corrente equivalente (DCE)*, que fornecem uma medição mais direta da atividade cerebral do bebê envolvida na atenção. Entretanto, os parâmetros utilizados nas análises DCE são baseados na anatomia adulta (por exemplo, a espessura do crânio e do couro cabeludo). Como o crânio do bebê é mais fino que aquele dos adultos, e que as fontanelas e as suturas do crânio ainda não estão totalmente fundidas, há espaço para melhorias nesses testes.

Os problemas de *desengajamento da atenção visual* que, muitas vezes, se traduzem nos bebês por uma fixação visual demorada e altos níveis de desamparo, são muito preocupantes e desafiadores para os pais. Eles devem ser detectados desde cedo e considerados como sinais para encaminhar os bebês para cuidados específicos.

VISÃO

A experiência visual é essencial para que a *visão da criança* se desenvolva normalmente — uma situação do tipo “use-a ou perca-a”. O tratamento das doenças oculares comuns em crianças deveria começar bem mais cedo do que a prática comum preconiza.

AUDIÇÃO

A resposta do cérebro a um estímulo sonoro (o potencial auditivo relacionado a eventos [PAE]) poderia ser utilizada para os bebês como *indicador para o diagnóstico* de anomalias precoces no desenvolvimento auditivo central. As PAE constituem um método excelente para estudar o desenvolvimento auditivo precoce e a maturação do córtex auditivo. O *aprendizado passivo*, por exemplo, aprender a partir de cassetes ou de brinquedos que falam, constitui um dos métodos propostos para remediar os problemas de percepção das palavras e da aquisição da linguagem.

MEMÓRIA

Aprender como funciona a *memória* e o desenvolvimento do cérebro dos bebês vai exigir mais estudos com seres humanos, pois no momento, muitas informações têm origem em modelos animais (roedores e primatas não humanos).

À medida que formos aumentando nossa compreensão das relações entre o cérebro e o comportamento, teremos mais condições de elaborar intervenções para ajudar os bebês e as crianças dos grupos de risco (por exemplo, os bebês nascidos de mães com problemas de controle de açúcar no sangue durante a gravidez, bebês adotados de orfanatos internacionais e bebês prematuros saudáveis).

Memória e desenvolvimento inicial do cérebro

Patricia J. Bauer, Ph.D., Thanujeni Pathman, MA

Emory University, EUA

Dezembro 2008

Introdução

A memória é uma capacidade crítica que desempenha um papel vital no funcionamento social, emocional e cognitivo. A memória forma a base de nosso sentimento de identidade, orienta nossos pensamentos e nossas decisões, influencia nossas reações emocionais e nos permite aprender. Assim sendo, a memória é fundamental para a cognição e para o desenvolvimento cognitivo. No entanto, historicamente, acreditava-se que crianças menores de 3 ou 4 anos de idade eram incapazes de criar representações estáveis de eventos e, portanto, eram incapazes de lembrar-se deles. Essa crença tem origem, em parte, nas constatações de que adultos raramente se recordam de eventos pessoais ocorridos antes dos 3 anos e meio – um fenômeno conhecido como amnésia infantil ou da infância. Entretanto, pesquisas com bebês e crianças pequenas verificaram que eles podem e conseguem criar lembranças de eventos. Combinadas com estudos de neurociência comportamental, utilizando modelos animais, e de neurociência do desenvolvimento, utilizando eletrofisiologia e neuroimagens, essas pesquisas fornecem insights sobre a forma pela qual a memória evolui com o desenvolvimento, assim como as estruturas cerebrais que a apoiam.

Do que se trata

Há muitas formas de dividir o constructo da memória. Por exemplo, diferenciamos memória de trabalho, que permite reter representações por alguns segundos, e memória de longo prazo, que permite recordar eventos ao longo da vida. A memória de longo prazo pode ainda ser dividida em dois tipos: não declarativa (ou implícita) e declarativa (ou explícita). Memórias não declarativas são inacessíveis à consciência, e incluem habilidades de aprendizagem (por exemplo, andar de bicicleta) e de procedimentos (ou seja, processamento facilitado de um estímulo como função de experiência anterior a ele relacionada). A memória não declarativa está presente praticamente desde o nascimento. Por exemplo, os bebês mostram um processamento mais consistente dos rostos que já viram do que de rostos novos. No entanto, quando se pensa em memória ou em

“lembrar de alguma coisa”, a maioria das pessoas está considerando a memória declarativa. A memória declarativa requer uma lembrança consciente, e inclui reconhecimento e evocação de nomes, objetos e eventos. Este capítulo é uma revisão dos conhecimentos sobre desenvolvimento da memória declarativa em bebês com desenvolvimento normal, e as relações entre memória declarativa e desenvolvimento do cérebro.

Problemas

Por diversos motivos, estudar o desenvolvimento da memória declarativa e as áreas do cérebro que a apoiam é um desafio. O primeiro problema enfrentado pelos pesquisadores é como medir de forma confiável a memória declarativa em crianças pré-verbais. Testes tradicionais baseiam-se em relato verbal e, portanto, são mais adequados para crianças maiores e para adultos. Em segundo lugar, é difícil vincular o comportamento ao desenvolvimento do cérebro. Pesquisadores precisam determinar se o momento de alteração comportamental corresponde ao momento de alteração no cérebro. Por fim, os pesquisadores devem realizar testes que possam medir comportamento e função cerebral sensíveis a deficits potenciais.

Contexto de pesquisa

O cérebro de bebês e de crianças pequenas desenvolve-se rapidamente. Desde o nascimento, quando pesa 25% do peso que terá na idade adulta, o cérebro aumenta em dois anos para 75% desse peso.¹ No entanto, nem todas as partes do cérebro desenvolvem-se ao mesmo tempo, o que é particularmente verdadeiro para as áreas do cérebro envolvidas na memória declarativa. As células que compõem grande parte do hipocampo – uma estrutura cerebral no lobo temporal medial, necessária para a formação de memórias declarativas – são formadas no final do período pré-natal. No entanto, as células situadas no giro dentado do hipocampo – uma área que associa a estrutura com regiões corticais do cérebro – aparentemente só estarão maduras por volta de 12 a 15 meses de idade.² Outra área do cérebro envolvida nas funções de memória é o córtex pré-frontal. A densidade das sinapses nessa área aumenta drasticamente aos 8 meses de idade, atingindo seu máximo entre 15 e 24 meses.³ Mudanças continuam a ocorrer após esse período, estendendo-se pela adolescência.⁴ Assim sendo, vemos mudanças drásticas nas áreas do cérebro envolvidas com a memória ao longo dos dois primeiros anos de vida.

Questões-chave de pesquisa

1. De que forma a memória de longo prazo se desenvolve? Quais mudanças comportamentais são observadas no desempenho da memória nos primeiros anos de vida e na primeira infância?
2. De que forma as mudanças no desempenho da memória estão relacionadas a mudanças no cérebro após o nascimento?

Resultados de pesquisas recentes

Pesquisadores utilizaram *imitação induzida* para avaliar a memória declarativa em crianças pré-verbais. A imitação induzida consiste em apresentar ao bebê objetos novos e mostrar-lhe como usar esses objetos para criar “eventos” curtos, como tocar um sino. Imediatamente e/ou depois de um período, o bebê tem a oportunidade de imitar as ações modelos. A memória é avaliada comparando o número de ações – ações individuais e ações na ordem temporal correta – com o número de ações realizadas durante a apresentação básica – antes dos modelos.⁵ Pesquisadores utilizaram esse paradigma com bebês de 6 meses de idade e constataram que, com o aumento da idade, os bebês conseguem manter a lembrança por períodos cada vez mais longos. Por exemplo, aos 6 meses de idade o bebê recorda-se de ações por 24 horas, mas não por 48 horas; aos 9 meses de idade, por um mês, mas não por três meses; e aos 20 meses de idade, por períodos que chegam a um ano. Além disso, com a idade o efeito torna-se cada vez mais confiável: um número maior de bebês em cada grupo etário sucessivo mostrou evidências de lembranças (ver revisão na referência ⁶).

Em termos gerais, a cronologia dos progressos na memória com a idade (indexados em função do comportamento) é consistente com o desenvolvimento do cérebro. Ao final do primeiro ano de vida, as estruturas do lobo temporal medial estão funcionalmente maduras, e há aumentos na densidade das sinapses no córtex pré-frontal, o que corresponde a melhorias na capacidade de lembrança em bebês ao final do primeiro ano de vida. Outros progressos relativos à confiabilidade da lembrança ocorrem ao longo do segundo ano de vida, correspondendo aos aumentos contínuos na formação de sinapses tanto no córtex pré-frontal como do giro dentado.⁷

Lacunas de pesquisa

Embora muitos progressos tenham sido conseguidos em relação aos conhecimentos sobre a memória e ao desempenho do cérebro nos primeiros anos de vida, ainda há muito a aprender.

Precisamos de mais informações sobre a cronologia do desenvolvimento das áreas da memória no cérebro humano. Até o momento, muitas informações procedem de modelos com animais – roedores e primatas não humanos – e, portanto, não está claro até que ponto essa cronologia poderia mapear o desenvolvimento do cérebro humano. Outros trabalhos em neurociência do desenvolvimento poderiam preencher essa lacuna. Estudos que relacionam medidas comportamentais da memória com atividade cerebral são essenciais para uma compreensão abrangente do desenvolvimento da memória declarativa. Um avanço nessa direção provém da pesquisa que relaciona potenciais relacionados a eventos – PRE, uma técnica eletrofisiológica que mede atividades cerebrais associadas a estímulos específicos – à consistência da lembrança comportamental em bebês.⁸ Outros trabalhos que utilizam essa técnica, abrangendo diversas idades, também são úteis.

Conclusões

A capacidade de criar memórias e relembrá-las é parte essencial da experiência humana. Historicamente, acreditava-se que bebês não tinham essa capacidade. A utilização de tarefas não verbais permitiu aos pesquisadores desafiar e refutar essa suposição. A memória declarativa é aparente no primeiro ano de vida, demonstrada por tarefas baseadas em imitação comportamental ou não verbal. Desenvolve-se substancialmente ao longo dos dois primeiros anos de vida. O momento dos progressos no desempenho corresponde ao momento das mudanças no cérebro em desenvolvimento. Por exemplo, o aumento da produção de sinapses nas áreas do cérebro envolvidas com a memória corresponde aproximadamente às idades nas quais podemos observar melhorias na memória. Pesquisas que associam medidas de processamento neural, que são avaliadas por meio de PRE, e medidas de comportamento, que são avaliadas por meio da imitação, prometem trazer maior clareza à questão das relações entre o desenvolvimento do cérebro e do comportamento. Novos trabalhos são necessários para que possamos compreender melhor o desenvolvimento do cérebro humano e relacioná-lo ao desempenho da memória nos primeiros anos de vida e ao longo da infância.

Implicações

Essa pesquisa tem implicações teóricas e práticas. Em primeiro lugar, o trabalho dará subsídios à literatura sobre a memória adulta: não é possível compreender o estado final de maturidade de uma função sem compreender seu começo. Além disso, essa pesquisa acrescenta à literatura informações sobre a amnésia infantil. Bebês são capazes de criar memórias, ainda que não sejam

capazes de lembrar-se delas quando adultos. O trabalho também tem implicações práticas. Uma vez compreendido o desenvolvimento normal das áreas do cérebro associadas à memória e à capacidade normal de lembrança dos bebês, podemos aplicar esse conhecimento a populações especiais que estão em situação de risco. Por exemplo, bebês cujas mães apresentam problemas de controle glicêmico durante a gestação são mais propensos a apresentar deficiência de ferro no cérebro no período perinatal, o que pode trazer consequências danosas para o desenvolvimento normal do hipocampo. Esses bebês mostram deficits de lembrança posterior em comparação com crianças da mesma idade no grupo de controle.⁹ Outros grupos que mostram deficits de lembrança posterior são constituídos por bebês adotados em orfanatos internacionais e bebês prematuros saudáveis.¹⁰ À medida que aumentarmos nossa compreensão sobre as relações entre cérebro e comportamento, teremos melhores condições para desenvolver intervenções para ajudar bebês e crianças nesses grupos de risco.

Referências

1. Shaffer DR., Wood E, Willoughby T. *Developmental Psychology: Childhood and Adolescence*. First Canadian ed. Scarborough, ON: Nelson; 2002.
2. Seress L. Morphological changes of the human hippocampal formation from midgestation to early childhood. In: Nelson CA, Luciana M, eds. *Handbook of developmental cognitive neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press; 2001:45-58.
3. Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex: Developmental changes and effects of aging. *Brain Research* 1979;163(2):195-205.
4. Benes FM. The development of prefrontal cortex: The maturation of neurotransmitter systems and their interactions. In: Nelson CA, Luciana M, eds. *Handbook of developmental cognitive neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press; 2001:79-92.
5. Bauer PJ, Wenner JA, Dropik PL, Wewerka SS. Parameters of remembering and forgetting in the transition from infancy to early childhood. *Monographs of the Society for Research in Child Development* 2000;65(4).
6. Bauer PJ. Constructing a past in infancy: a neuro-developmental account. *Trends in Cognitive Sciences* 2006;10(4):175-181.
7. Bauer PJ. Getting explicit memory off the ground: Steps toward construction of a neuro-developmental account of changes in the first two years of life. *Developmental Review* 2004;24(4):347-373.
8. Bauer PJ, Wiebe SA, Carver LJ, Lukowski, AG, Haight JC, Waters JM, Nelson CA. Electrophysiological indexes of encoding and behavioural indexes of recall: Examining relations and developmental change late in the first year of life. *Developmental Neuropsychology* 2006;29(2):293-320.
9. DeBoer T, Wewerka S, Bauer PJ, Georgieff, MK, Nelson CA. Explicit memory performance in infants of diabetic mothers at 1 year of age. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2005;47(8):525-531.
10. Bauer PJ. *Remembering the times of our lives: Memory in infancy and beyond*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 2006.

Percepção visual e desenvolvimento inicial do cérebro

Teresa Farroni, PhD Enrica Menon, PhD

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione, University of Padua, Itália Centre for Brain and Cognitive Development, School of Psychology, Birkbeck College, University of London, Reino Unido

Dezembro 2008

Introdução

Uma parte significativa de nosso córtex cerebral é dedicada principalmente ao processamento visual. A visão fornece informações sobre nosso ambiente sem necessidade de proximidade, como no caso de sabor, toque ou odor. A visão tem importância primordial em todos os aspectos de nossa vida cotidiana.

Do que se trata

Diferentes áreas do cérebro, assim como diferentes processos de percepção, são responsáveis por funções visuais específicas, tais como a percepção de movimento, cor e profundidade. Existem até mesmo regiões cerebrais específicas que lidam apenas com o reconhecimento facial ou de movimentos biológicos – ou seja, não objetos –, e outras que processam apenas o reconhecimento de objetos. Danos cerebrais localizados que afetam essas regiões podem levar a distúrbios específicos, como a prosopagnosia, que leva o indivíduo a perder a capacidade de reconhecer rostos, ao passo que o reconhecimento de objetos não é afetado. Portanto, a visão parece ser um ponto de partida adequado para estudar manifestações funcionais do desenvolvimento do cérebro.

Problemas

É difícil determinar se alterações na capacidade visual durante o desenvolvimento são causadas por limitações nas estruturas periféricas – como olho, cristalino e músculos – ou por mudanças ocorridas no interior do cérebro. A capacidade de percepção de bebês é claramente limitada por imaturidades nos sistemas sensoriais periféricos – por exemplo, acuidade espacial limitada pela imaturidade da retina. Os circuitos visuais em desenvolvimento podem ser beneficiados pela

proteção contra “sobrecarga de informações” causada por muitos detalhes refinados irrelevantes.

¹ No entanto, a questão permanece: qual é a principal limitação para o desenvolvimento da percepção?

Contexto de pesquisa

A sensibilidade visual é baixa em primatas recém-nascidos, e desenvolve-se gradualmente até níveis adultos durante os primeiros anos após o nascimento. Inúmeros estudos de desenvolvimento visual descreveram esse processo. Em termos gerais, a sensibilidade ao contraste e a acuidade, medidas em termos psicofísicos, amadurecem por volta dos 5 ou 6 anos de idade em humanos, e por volta de 1 ano de idade em macacos. Medidas comportamentais mostram que sensibilidade e acuidade melhoram ao mesmo tempo, mas medidas eletrofisiológicas sugerem que a sensibilidade dos elementos neurais a contrastes pode amadurecer significativamente mais cedo.^{2,3,4,5}

Resultado de pesquisas recentes

Nas últimas décadas, houve avanços consideráveis relativos à nossa compreensão do desenvolvimento da visão nos primeiros anos de vida. Hoje é óbvio que a função visual inclui diversos aspectos que iniciam e amadurecem em momentos diferentes, e que o sistema visual inclui diversas áreas corticais e subcorticais, cada uma com seu próprio papel no processamento de aspectos específicos de informações visuais.⁶ O principal avanço foi a capacidade de avaliar diferentes aspectos da função visual – como acuidade, campos visuais ou atenção visual – de forma longitudinal a partir do período neonatal.

Foi possível, então, estabelecer o início e a maturação de cada um desses aspectos em bebês normais, fornecendo dados normativos em função da idade.⁷ A utilização combinada de técnicas de neuroimagem e de eletrofisiologia contribuíram para elucidar a correlação entre os diferentes aspectos da função visual e as diferentes áreas do cérebro, e para sugerir possíveis mecanismos de maturação da função visual em crianças normais e em crianças com lesões neonatais no cérebro. Diversos estudos realizados recentemente forneceram evidências de que o desenvolvimento normal da visão depende da integridade de uma rede complexa, que inclui não apenas radiações ópticas e o córtex visual primário, mas também outras áreas corticais e subcorticais – tais como os lobos frontal e temporal ou os gânglios basais – reconhecidamente associadas com a atenção visual e outros aspectos da função visual.⁸

Embora a anatomia de várias vias distintas entre a retina e o cérebro já tenha sido identificada no início do século 20,⁹ a distinção funcional entre dois sistemas separados, que definem “onde” um objeto está localizado e “o que” é esse objeto, resulta de estudos pioneiros realizados nas décadas de 1950 e 1960, por meio da observação do efeito de estímulo do cérebro e de lesões cerebrais. Na década de 1970, Bronson sugeriu um modelo de desenvolvimento visual humano no qual a visão do recém-nascido é controlada principalmente no nível subcortical, sendo que a maturação do córtex tem início cerca de dois meses após o nascimento.¹⁰

A relevância do controle subcortical foi confirmada também por estudos de imagem, que mostraram a capacidade normal de fixar o olhar e acompanhar em bebês que apresentavam lesões occipitais corticais extensas.¹¹

Subsequentemente, outros estudos confirmaram que o córtex assume o controle executivo dos módulos subcorticais, e sugeriram também que a função cortical envolve diferentes fluxos ao processar os aspectos específicos da informação visual.¹² Cada um desses aspectos torna-se operacional em diferentes idades, e interage com circuitos subcorticais para formar módulos distintos.¹³ Na década de 1980, foi proposto um modelo de função visual que inclui circuitos dorsal e ventral, duas vias corticais diferentes concebidas para processar informações visuais diferentes. Enquanto o circuito dorsal está empenhado em localizar “onde” está um objeto no espaço, tendo o lobo parietal no final dessa trajetória, a via ventral e o lobo temporal estão envolvidos com “o que” é tal objeto, em termos de formato, cor e reconhecimento facial.¹⁴ Outros estudos em apoio a essa teoria foram realizados com primatas, postulando que as respostas a “onde” e “o que” são amplamente controladas pelo córtex, ao passo que as estruturas subcorticais estão envolvidas principalmente com ações “reflexas”.¹⁵ Alguns autores sugeriram outro modelo, baseado em dois circuitos anatomicamente distintos, denominados parvocelular e magnocelular. Os dois circuitos, morfológicamente distintos no nível de célula ganglionar e núcleo geniculado lateral, projetam-se para partes diferentes do córtex visual primário (V1), e continuam nos circuitos corticais independentes em direção à área específica para cor (V4) e para a área de seleção de movimento (V5). Enquanto o sistema parvocelular é utilizado para formar e colorir a visão, o sistema magnocelular apoia a percepção do movimento e determinados aspectos da visão estereoscópica.^{16,17} Mais recentemente, Milner e Goodale¹⁸ propuseram outra versão desses modelos, sugerindo que um circuito – o ventral – é utilizado para o processamento perceptual, e o outro – o dorsal – é utilizado para controlar ações.

Enquanto o circuito ventral, contendo áreas especializadas para a percepção facial, foi o sistema sugerido para o processamento de “quem”, o corrente dorsal, responsável por áreas de gerenciamento dos movimentos oculares e de ações para alcançar e apreender, foi sugerido como sistema para o processamento de “como”. Em outras palavras, um sistema é dedicado à decisão sobre o quê e para quem estamos olhando, e o outro decide as respostas adequadas e as ações a serem empreendidas.

Nos primeiros meses de vida, o sistema visual ainda está em desenvolvimento. Do nascimento até a maturidade, o tamanho do olho aumenta em até três vezes, e grande parte desse crescimento é concluído aos 3 anos de idade; um terço do crescimento do diâmetro ocular ocorre no primeiro ano de vida. As informações a seguir apresentam indicadores do desenvolvimento normal da visão em crianças pequenas, do nascimento até os 3 anos de idade, e as implicações relativas para o funcionamento do cérebro.

Em um **bebê prematuro** (conforme o grau de prematuridade): é possível que as pálpebras não estejam totalmente separadas; que a íris não se contraia, nem se dilate; que o sistema de drenagem do humor aquoso não funcione adequadamente; que a coróide não esteja pigmentada; que os vasos sanguíneos da retina sejam imaturos; que as fibras do nervo óptico não estejam mielinizadas; que ainda exista uma membrana pupilar e/ou um sistema hialoide. Implicações funcionais: falta de capacidade para controlar a luminosidade que entra no olho; o sistema visual não está pronto para funcionar.

Ao nascer: as pupilas ainda não são capazes de dilatar totalmente; a curvatura do cristalino é quase esférica; a retina (principalmente a mácula) não está totalmente desenvolvida; o bebê é moderadamente hipermetrope e apresenta algum grau de astigmatismo. Implicações funcionais: o recém-nascido tem baixa capacidade de fixação, capacidade muito limitada para distinguir as cores, campo visual limitado e acuidade visual estimada entre 20/200 e 20/400; devido aos mecanismos de orientação principalmente subcorticais, do nascimento aos 3 meses de idade há uma orientação limitada para alvos isolados; há uma preferência por desenhos em branco e preto, principalmente por padrões xadrez e desenhos com ângulos.

Aos 3 meses de idade: tem início o controle cortical dos movimentos oculares e da cabeça, tornando possível a integração para deslocamento de atenção; os sistemas neurais dos circuitos ventral e dorsal começam a contribuir juntos para o comportamento visual do bebê; os movimentos oculares são coordenados na maior parte do tempo; o olhar é atraído não só para

objetos em preto e branco, mas também coloridos (amarelos e vermelhos); o bebê é capaz de olhar para pequenos objetos (de aproximadamente 2,5cm ou 1 pol.); têm início a atenção visual e a busca visual; o bebê começa a associar estímulos visuais com um evento – por exemplo, mamadeira e alimentação.

Entre 5 e 6 meses de idade: o bebê é capaz de olhar (examinar visualmente) para um objeto em suas mãos; embora algumas vezes descoordenado, o movimento ocular é mais suave; o bebê tem consciência visual do ambiente (“explora” visualmente), e consegue deslocar o olhar de perto para longe com facilidade; o bebê consegue “estudar” visualmente os objetos que se encontram perto dele e, para fazê-lo, consegue convergir os olhos; consegue fixar o olhar a um metro, ou cerca de três pés de distância; a essa altura, o bebê normalmente consegue coordenar o olhar e a mão (alcance); o bebê consegue interessar-se por objetos que caem e, em geral, fixa o ponto em que o objeto desaparece.

Entre 6 e 9 meses de idade: a acuidade melhora rapidamente (próximo do nível de maturidade); o bebê “explora” visualmente (examina visualmente objetos em suas mãos e observa atividades ao seu redor); consegue trocar o objeto de mão, e pode interessar-se por padrões geométricos.

Entre 9 meses e 1 ano de idade: a criança consegue focar visualmente em um pequeno objeto (de 2mm a 3mm) situado nas proximidades; observa rostos e tenta imitar expressões; busca objetos escondidos após observar a ação de “esconder”; está visualmente alerta para pessoas, objetos e ambientes desconhecidos; consegue diferenciar entre pessoas conhecidas e desconhecidas; a visão estimula e monitora os movimentos em direção ao objeto desejado.

Aos 2 anos de idade: a mielinização do nervo óptico está completa; possui orientação vertical (para cima); todas as habilidades ópticas são suaves e bem-coordenadas; a acuidade é de 20/20 a 20/30 (normal); a criança consegue imitar movimentos, combinar objetos de acordo com propriedades simples (cor, formato) e apontar figuras específicas em um livro.

Entre 2 e 5 anos de idade, as funções cerebrais da criança são caracterizadas por capacidades de processamento sensorial básico próximas às de um adulto. No entanto, o desenvolvimento mais completo dos mecanismos cerebrais que permitem a análise de cenas visuais complexas, objetos e rostos específicos, ocorrerá mais tarde. Embora haja uma boa compreensão básica do mundo social, continuará em desenvolvimento a capacidade de prever intenções e objetivos alheios.

Aos 3 anos de idade: o tecido da retina está maduro; a criança consegue completar um quadro de formas corretamente (com base em sua memória visual), montar quebra-cabeças simples; fazer um desenho grosseiro de um círculo e colocar pinos de 2,5cm (1 pol.) em furos.

Entre 5 e 7 anos de idade: sabe-se que o desenvolvimento das funções básicas das áreas sensoriais precoces do córtex estão concluídas; no entanto, o desenvolvimento funcional de substratos cerebrais para a percepção de cenas visuais complexas leva mais tempo. Essas mudanças envolvem mielinização contínua das conexões e mudanças na densidade das sinapses no córtex pré-frontal. Especificamente, há uma aceleração do crescimento das sinapses, seguida por um período de supressão (poda) de elementos supérfluos na puberdade.

Conclusões

A contribuição do desenvolvimento do sistema periférico (da retina) no surgimento de funções visuais básicas pode explicar apenas parcialmente as melhorias do comportamento visual, indicando que as mudanças ocorridas no cérebro também são importantes.

Podemos concluir que a experiência sensorial em relação ao mundo exterior pode influenciar a forma como o cérebro estabelece conexões após o nascimento; experiências visuais são essenciais para que a visão do bebê possa desenvolver-se normalmente – uma situação do tipo “usar ou perder”; e que o tratamento de doenças oculares infantis comuns deve ter início muito mais cedo do que preconizam as práticas padronizadas.

Referências

1. Turkewitz G, Kenny PA. Limitations on input as a basis for neural organization and perceptual development: a preliminary theoretical statement. *Developmental Psychobiology* 1982;15(4):357-368.
2. Banks MS, Geisler WS, Bennett PJ. The physical limits of grating visibility. *Vision Research* 1987;27(11):1915-1924.
3. Pelli DG. The quantum efficiency of vision. In: Blakemore C, ed. *Vision: Coding and efficiency*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1990.
4. Brown AM. Intrinsic noise and infant visual performance. In: Simons K, ed. *Early visual development: normal and abnormal*. New York, NY: Oxford University Press, 1993
5. Pelli DG, Farell B. Why use noise? *Journal of the Optical Society of America* 1999;16(3):647-653.
6. Atkinson J *The developing visual brain*. New York, NY: Oxford University Press, 2000.
7. Allen D, Tyler CW, Norcia AM. Development of grating acuity and contrast sensitivity on the central and peripheral visual field of the human infant. *Vision Research* 1996;36(13):1945-1953.
8. Cioni G, Fazzi B, Ipata AE, Canapicchi R, van Hof-van Duin J. Correlation between cerebral visual impairment and magnetic resonance imaging in children with neonatal encephalopathy. *Developmental Medicine and Child Neurology*

1996;38(2):120-132.

9. Cajal SR. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres*. Paris, France: A. Maloine, 1909.
10. Bronson G. The postnatal growth of visual capacity. *Child Development* 1974;45(4):873-890.
11. Dubowitz LM, Mushin J, De Vries L, Arden GB. Visual function in the newborn infant: is it cortically mediated? *Lancet* 1986;1(8490):1139-1141.
12. Zeki S. The distribution of wavelength and orientation selective cells in different areas of monkey visual cortex. *Proceedings of Royal Society of London Serie B* 1983;217(1209): 449-470.
13. Atkinson J. Human visual development over the first six months of life. A review and a hypothesis. *Human Neurobiology* 1984;3(2):61-74.
14. Ungerleider LG, Mishkin M. Two cortical visual systems. In: Ingle DJ, Goodale MA, Mansfield RJW, eds. *Analysis of visual behaviour*. Cambridge, MA: MIT Press; 1982:549-586.
15. Zeki S. *A vision of the brain*. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications; 1993.
16. Van Essen DC, Maunsell JHR. Hierarchical organization and functional streams in visual cortex. *Trends of Neuroscience* 1986;6(9):370-375.
17. Livingstone M, Hubel DH. Segregation of form, colour, movement and depth: anatomy, physiology and perception. *Science* 1988;240(4853):740-749.
18. Milner AD, Goodale MA. *The visual brain in action*. Oxford, UK : Oxford University Press, 1995.

Cérebro: o órgão central do estresse e da adaptação ao longo da vida

Bruce S. McEwen, PhD

The Rockefeller University, EUA

Julho 2010

Introdução

Os importantes temas discutidos por Gunnar, Herrera, Hostinar e Heim estão baseados em conhecimentos básicos das interações entre cérebro e corpo ao longo da vida – ou seja, as consequências do estresse vivido nos primeiros anos de vida têm efeito duradouro sobre os processos mentais e físicos posteriores, aumentando o risco de distúrbios de humor e ansiedade, assim como cardiopatias e outras doenças sistêmicas. Graças aos recentes avanços da neurociência e da medicina modernas, há uma compreensão cada vez maior das interações entre cérebro e corpo que dão suporte à adaptação ao estresse e à fisiopatologia acumulada, que está associada a estresse excessivo e prolongado. Em meio aos importantes conceitos surgidos está a noção de que o cérebro é o órgão central do estresse, uma vez que regula os principais sistemas envolvidos na adaptação e na fisiopatologia, e é ele próprio influenciado por esses sistemas de forma estrutural e funcional. De acordo com os trabalhos de Gunnar *et al.*¹ e Heim,² esses efeitos manifestam-se nos primeiros anos de vida. Outro conceito importante é o de “alostase” e “sobrecarga alostática”, que reflete os efeitos protetores e danosos dos mediadores de estresse e adaptação, bem como alterações cumulativas decorrentes de estresse prolongado, estilo de vida e comportamentos associados ao estresse crônico. A esse conceito está relacionado o conceito de incorporação biológica, ou seja, as influências dos primeiros anos “instalam-se” no indivíduo e aumentam o impacto dos aspectos cumulativos do estresse prolongado e do estilo de vida.³

Do que se trata

As pesquisas apresentaram avanços em relação à compreensão do papel do cérebro como órgão central do estresse. De fato, o cérebro é o órgão-chave das respostas adaptativas e não adaptativas ao estresse, uma vez que determina o que constitui uma ameaça, sendo, portanto, potencialmente estressante, assim como é a origem das respostas comportamentais e de muitas respostas fisiológicas a estressores, que tanto podem ser adaptativas como danosas.^{4,5} O estresse envolve comunicação bilateral entre o cérebro e os sistemas cardiovascular, imunológico e

metabólico, por meio do sistema nervoso autônomo e de mecanismos endócrinos. Os efeitos do estresse envolvem medidas de parâmetros múltiplos relativos aos mediadores de estresse e de adaptação, e modificações cumulativas que ocorrem no corpo e no cérebro.

Problemas

Os mediadores de estresse e de adaptação operam de forma não linear (Figura 1), o que significa que muitos desses mediadores regulam-se mutuamente de forma positiva e negativa, e também operam em um formato de “U” que atualmente é designado pelo termo hormesis.⁷ Além da respostas ao estresse agudo do tipo “lutar ou voar”, há eventos na vida cotidiana, inclusive o estilo de vida individual, que produzem um tipo de estresse crônico que, ao longo do tempo, leva ao desgaste do corpo (“sobrecarga alostática”). No entanto, hormônios e outros mediadores associados ao estresse e à adaptação protegem o corpo no curto prazo e favorecem a adaptação (“alostase”)^{4,5,8} Esses sistemas são regulados pelo cérebro por meio do hipotálamo e de respostas transmitidas pelos sistemas autônomo e neuroendócrino. Estímulos recebidos pelo hipotálamo envolvem áreas cerebrais como a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal que, assim como o hipotálamo, respondem a sinais hormonais.

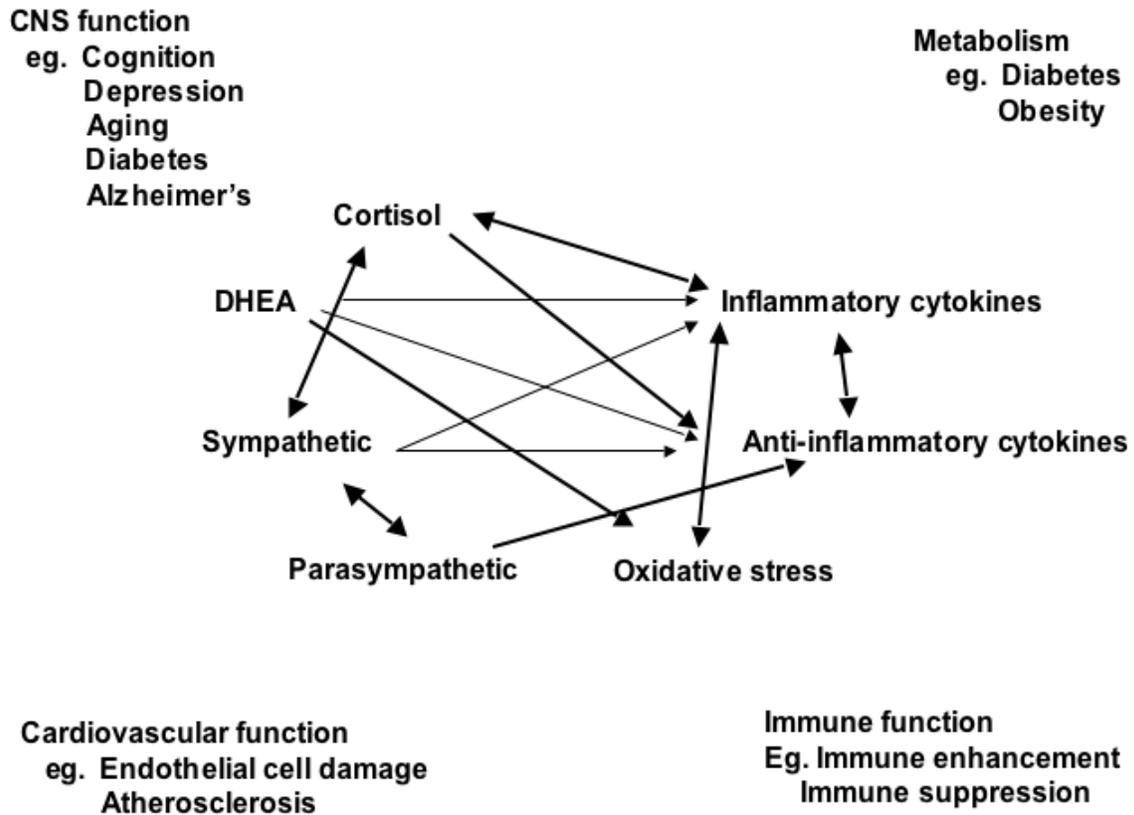


Figura 1. Rede não linear de mediadores de alostase envolvidos na resposta ao estresse. As setas indicam que cada sistema regula os demais de forma recíproca, criando uma rede não linear. Além disso, há múltiplos trajetos de regulação – por exemplo, a produção de citocinas inflamatórias é negativamente regulada por meio de citocinas antiinflamatórias, e por meio de vias parassimpáticas e de glucocorticoides, ao passo que a atividade simpática aumenta a produção de citocinas inflamatórias. Por outro lado, a atividade parassimpática modula e limita a atividade simpática. Além disso, mediadores – como cortisol e citocinas inflamatórias – produzem efeitos bifásicos que são designados atualmente pelo termo hormesis (ver texto). Transcrito com permissão de McEwens.⁶

Legenda da Figura 1:

(Lado esquerdo)

Função CNS

Por exemplo:

Cognição

Depressão

Envelhecimento

Diabetes

Alzheimer

Cortisol

DHEA

Simpático

Parassimpático

Função cardiovascular

Por exemplo:

Lesão celular endotelial

Aterosclerose

(Lado direito)

Metabolismo

Por exemplo:

Diabetes

Obesidade

Citocinas inflamatórias

Citocinas anti-inflamatórias

Estresse oxidativo

Função imunológica

Por exemplo:

Melhora imunológica

Supressão imunológica

Contexto de pesquisa

A avaliação da alostase e da sobrecarga alostática está baseada na coleta de informações para os múltiplos sistemas envolvidos no estresse e na adaptação – ou seja, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), o sistema nervoso autônomo e parâmetros metabólicos.^{9,10-12} Os mecanismos cerebrais envolvidos em alostase e sobrecarga alostática podem ser observados em modelos animais por meio da utilização de métodos da neurociência moderna, e aplicados a objetos humanos por meio de técnicas de imagens cerebrais em plena evolução.¹³

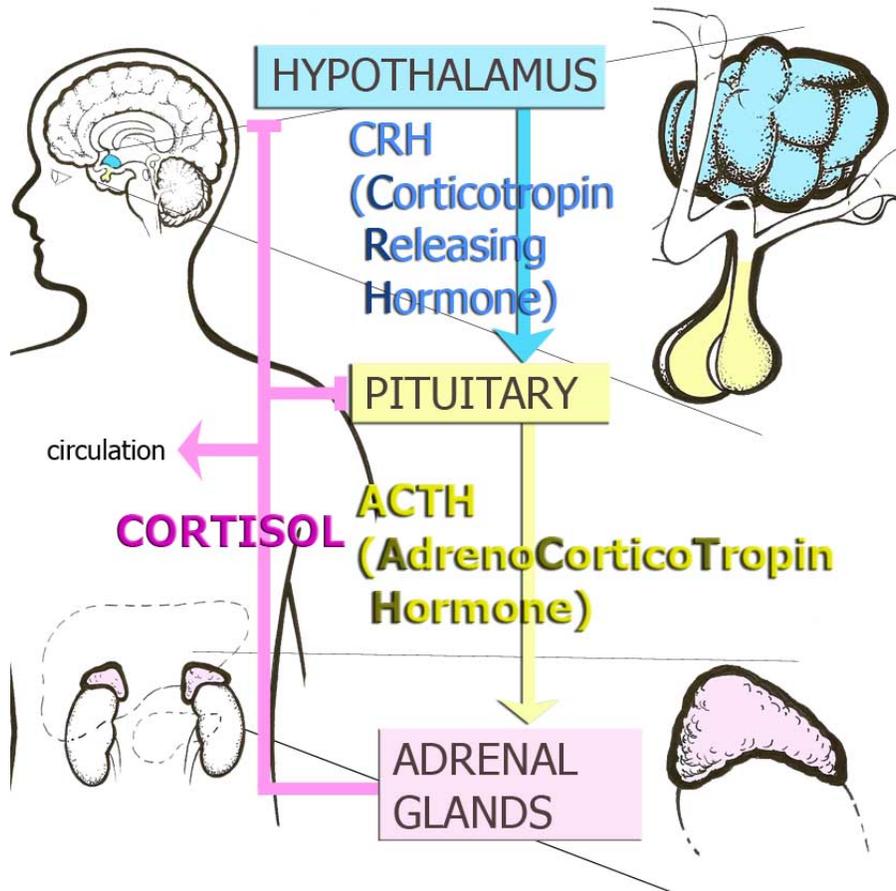


Figura 2: Eixo hipotálamo-pituitário adrenal (HPA) ou eixo hormonal do estresse

Legenda: HIPOTÁLAMO (*HYPOTHALAMUS*); Hormônio Liberador de Corticotropina (CRH – *Corticotropin Releasing Hormone*); PITUITÁRIA (*PITUITARY*); circulação (*circulation*); Hormônio Adrenocorticotropina (ACTH – *AdrenoCorticoTropin Hormone*); CORTISOL; GLÂNDULAS ADRENAIS (*ADRENAL GLANDS*)

Questões-chave de pesquisa

Experiências envolvendo interações e eventos sociais no ambiente físico são processadas pelo cérebro e são frequentemente designadas sob a rubrica de “estresse”. A partir da observação de modelos animais, sabe-se atualmente que a estrutura e as funções do cérebro são modificadas por experiências, inclusive pelo estresse crônico, e que tais alterações cerebrais representam “plasticidade adaptativa” e são amplamente reversíveis e adequadas para as condições que as causam.⁵ Graças a avanços consideráveis na área de neuroimagem, hoje é possível estudar o cérebro de humanos vivos em algum detalhe, uma vez que responde a experiências estressantes ao longo da vida, e também analisar de que forma sua estrutura e suas funções estão relacionadas às condições fisiológicas do corpo.

Resultados de pesquisas recentes

Modelos animais forneceram *insights* sobre as formas de resposta do cérebro ao estresse.⁵ O cérebro é um alvo do estresse, e depois do hipotálamo, o hipocampo foi a primeira região a ser reconhecida como receptora de glucocorticoides. Ao longo da vida, o estresse e os hormônios do estresse podem favorecer ou inibir as reações de adaptação nessa região do cérebro. Eventos que ocorrem nos primeiros anos de vida influenciam padrões permanentes sobre a suscetibilidade a emoções e sobre a responsividade ao estresse, assim como podem alterar o ritmo de envelhecimento do cérebro e do corpo. A amígdala e o córtex pré-frontal, assim como o hipocampo, são submetidos à remodelação estrutural induzida pelo estresse, que altera respostas comportamentais e fisiológicas, entre as quais ansiedade, agressão, flexibilidade mental, memória e outros processos cognitivos. Glucocorticoides, aminoácidos excitatórios, hormônios metabólicos e outros mediadores intracelulares e extracelulares⁵ influenciam essa remodelação.

Imagens estruturais do cérebro humano começam a revelar de que forma as experiências vivenciadas modificam o hipocampo humano. Evidências recentes incluem a associação entre a exposição a altos níveis de estresse percebido no período de 20 anos e a redução do volume do hipocampo,¹⁴ e de que forma o hipocampo diminui em casos de doenças como síndrome de Cushing, depressões importantes, diabetes e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT),^{15,16} e na presença de condições precursoras, como aquela que resulta de diferenças crônicas de fuso horário¹⁷ e de níveis elevados de citocinas inflamatórias na circulação.¹⁸ O volume do hipocampo também é menor em jovens e idosos com baixa autoestima, acompanhada por alta atividade do HPA e falta de resistência a situações recorrentes de estresse.¹⁹

Como observado acima e com base em modelos animais, os mecanismos para essas alterações são complexos e provavelmente envolvem não apenas glucocorticoides, mas também outros hormônios e mediadores. Além disso, atividade física e condicionamento físico em indivíduos idosos estão associadas a níveis mais altos de volume do hipocampo e funcionamento da memória,²⁰ assim como a maior ativação da atividade do córtex pré-frontal está associada a condicionamento físico e exercícios regulares, que resultam em melhor função executiva.^{21,22}

Entre estudantes de medicina que se preparam para o exame final²³, o córtex pré-frontal, que é prejudicado funcionalmente de forma reversível por níveis altos de percepção de estresse, é menor em caso de depressão importante²⁴ e em indivíduos que declararam ter baixo *status* socioeconômico.²⁵ A ativação funcional do córtex pré-frontal está relacionada a alterações na

pressão arterial,²⁶ ao passo que a ativação funcional da amígdala está relacionada à resposta negativa a expressões faciais de medo,²⁷ que é exacerbada em pessoas que sofreram adversidades nos primeiros anos de vida.²⁸ A atividade funcional elevada da amígdala também está relacionada ao desenvolvimento de aterosclerose.²⁹

Pesquisas realizadas com animais revelam que experiências são amplamente reversíveis, inclusive alterações na estrutura do cérebro induzidas por estresse; e que a resiliência na estrutura cerebral e no comportamento é um fator essencial para a adaptação a ambientes em transformação.⁵ Um corolário é que não conseguir mostrar resiliência é uma característica de não adaptação e de fisiopatologia, incluindo ansiedade, distúrbios depressivos e os efeitos causados sobre o resto do corpo por meio dos sistemas nervoso autônomo, neuroendócrino e imunológico. Mas qual é o grau de plasticidade do cérebro humano para responder a intervenções eficazes no tratamento dos distúrbios que afetam o cérebro e o resto do corpo?

Embora as informações sejam limitadas, alguns estudos longitudinais mostraram, para os mesmos sujeitos, mudanças, por exemplo, nas atividades funcionais³⁰ e na estrutura do córtex pré-frontal (CPF)³¹ em pacientes que responderam positivamente a tratamento com terapia comportamental para transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e fadiga crônica, respectivamente. Outro estudo, embora realizado com grupo representativo, relatou volume cortical mais denso na área insular anterior direita e no córtex pré-frontal de indivíduos que haviam praticado meditação por muitos anos em comparação com grupos de controle.³² É de conhecimento geral que, associadas à terapia farmacêutica, intervenções sociais e comportamentais, inclusive atividades físicas praticadas regularmente e apoio social são capazes de reduzir a carga de estresse crônico e beneficiar a saúde e a resiliência do cérebro e do corpo.⁵ Portanto, estudos sobre de que forma terapias comportamentais e farmacêuticas produzem alterações no cérebro são aplicações futuras importantes da análise do cérebro por meio de imagens.

Lacunas de pesquisa

A experiência ensina que contextos sociais e físicos nos quais os indivíduos vivem e trabalham têm enorme efeito sobre o estado psicológico. A natureza desses contextos afeta igualmente a saúde física e mental, assim como aumenta o risco de contrair doenças. No entanto, o estudo científico desse importante tema vem sendo frustrado e fragmentado pelos limites disciplinares entre áreas como toxicologia ambiental, psicologia social, sociologia, psicologia da saúde, economia, epidemiologia, psiquiatria, pediatria, neurologia e medicina. Conseqüentemente,

apenas uma pequena parte do considerável volume de conhecimentos foi integrada, embora de forma inconsistente, às principais linhas do ensino e da prática da medicina, e a neurociência ficou fora de cena até recentemente. Como resultado, falta uma estrutura conceitual coerente, uma vez que o cérebro não tem sido plenamente reconhecido como fator na adaptação fisiológica aos efeitos de estresse, e como alvo de estresse e de comportamentos relacionados.⁵ Essa situação começa a ser alterada, graças à transferência para o ser humano de achados de pesquisas realizadas com animais, por meio das técnicas de imagens cerebrais resumidas acima.

Com a produção de imagens do cérebro, grande parte das informações é proveniente de estudos realizados com grupos representativos, o que permite tão somente fazer sugestões em relação à causalidade. Com o advento de intervenções que visam melhorar a função cerebral e tratar distúrbios comportamentais, estudos longitudinais de estrutura e funcionamento do cérebro não só passaram a ser possíveis, como também são essenciais para confirmar a causalidade. Como observado acima, o melhor exemplo até o momento diz respeito aos efeitos benéficos da atividade física. Outra área importante é a dos efeitos do diabetes Tipo 2 sobre o cérebro, mencionados acima. No entanto, uma lacuna importante deve ser preenchida: esses estudos devem ser realizados no contexto do desenvolvimento do cérebro e das consequências do diabetes Tipo 2 na infância.

Conclusões

Os efeitos duradouros do estresse precoce sobre o corpo devem ser considerados no contexto de uma vida inteira, e do papel central do cérebro em relação aos efeitos protetores e danosos dos mediadores fisiológicos de estresse e adaptação. Os efeitos consideráveis do estresse vivido na infância sobre o cérebro começam a ser compreendidos graças aos modelos animais e a alguns estudos de imagens do cérebro.³³ Atualmente, esses estudos vem sendo considerados em relação a medidas de mediadores de alostase e de sobrecarga alostática,³⁴ uma vez que, como resumido anteriormente, o estresse e os hormônios metabólicos que circulam no corpo causam efeitos importantes sobre o cérebro. Em relação aos trabalhos de Gunnar *et al.*¹ e Heim,² é possível antever ousados estudos longitudinais do cérebro tendo início na primeira infância e prolongando-se ao longo da vida. Mas talvez seja mais realista imaginar estudos de mais curto prazo relativos aos efeitos de adversidades sobre o desenvolvimento do cérebro, associados a medidas cognitivas e fisiológicas padronizadas após estudos recentes de caráter mais limitado.^{34,35} No entanto, seria ainda mais valioso acompanhar longitudinalmente os efeitos de intervenções destinadas a melhorar o efeito da adversidade precoce, baseadas, por exemplo, no programa de

parceria atendimento-família.^a

Implicações

Interações cérebro-corpo são fortemente influenciadas pelo contexto social e físico no qual vivemos e são, em parte, produto de práticas e políticas da iniciativa privada e do governo, podendo ser alteradas por meio de modificações nessas políticas. De fato, praticamente todas as políticas governamentais e empresariais têm efeitos sobre a saúde, e provavelmente causam um efeito de cima para baixo, através do cérebro, sobre todos os sistemas fisiológicos envolvidos em situações de estresse e adaptação.⁵ Por exemplo, programas que promovem atividades físicas geralmente contribuem para a melhoria das funções cerebrais (ver acima), e programas como o *Experience Corps* produzem benefícios físicos e mentais a voluntários idosos.³⁶ Do mesmo modo, estudos sobre a eficácia de programas para crianças – como o Projeto Perry School^a – seriam beneficiados pela avaliação da função cognitiva e da saúde mental. Portanto, monitorar as formas como o cérebro é afetado por tais políticas é outra direção futura importante da pesquisa sobre neuroimagem, uma vez que modelos animais podem apenas dar indicações, mas o estudo da adaptabilidade do cérebro humano é o objetivo final!

Referências

1. Shonkoff JP, Boyce WT, McEwen BS. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities. *JAMA: Journal of the American Medical Association* 2009;301(21):2252-2259.
2. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine* 1998;338(3):171-179.
3. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiology Reviews* 2007;87(3):873-904.
4. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: Central role of the brain. *Dialogues in Clinical Neurosciences* 2006;8(4):367-381.
5. Calabrese EJ. Neuroscience and hormesis: Overview and general findings. *Critical Review in Toxicology* 2008;38(4):249-252.
6. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior* 2003;43(1):2-15.
7. Karlamangla AS, Singer BH, Seeman TE. Reduction in allostatic load in older adults is associated with lower all-cause mortality risk: MacArthur Studies of Successful Aging. *Psychosomatic Medicine* 2006;68(3):500-507.
8. Seeman TE, Crimmins E, Huang MH, Singer B, Bucur A, Gruenewald T, Berkman LF, Reuben DB. Cumulative biological risk and socio-economic differences in mortality: MacArthur studies of successful aging. *Social Science & Medicine* 2004;58(10):1985-1997.
9. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;98(8):4770-4775.

10. Seeman TE, Singer BH, Ryff CD, Dienberg G, Levy-Storms L. Social relationships, gender, and allostatic load across two age cohorts. *Psychosomatic Medicine* 2002;64(3):395-406.
11. McEwen BS. The physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews* 2007;87(3):873-904.
12. Gianaros PJ, Jennings JR, Sheu LK, Greer PJ, Kuller LH, Matthews KA. Prospective reports of chronic life stress predict decreased grey matter volume in the hippocampus. *Neuroimage* 2007;35(2):795-803.
13. Gold SM, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Rogers K, Bruehl H, Tsui W, Richardson S, Javier E, Convit A. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia* 50(4):711-719.
14. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biological Psychiatry* 2003;54(3):338-352.
15. Cho K. Chronic 'jet lag' produces temporal lobe atrophy and spatial cognitive deficits. *Nature Neuroscience* 2001;4(6):567-568.
16. Marsland AL, Gianaros PJ, Abramowitch SM, Manuck SB, Hariri AR. Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. *Biological Psychiatry* 2008;64(4):484-490.
17. Pruessner JC, Balwin MW, Dedovic K, Renwick R, Mahani NK, Lord C, Meaney M, Lupien S. Self-esteem, locus of control, hippocampal volume, and cortisol regulation in young and old adulthood. *Neuroimage* 2005;28(4):815-826.
18. Yamada K, Nabeshima T. Stress-induced behavioral responses and multiple opioid systems in the brain. *Behavioural Brain Research* 1995;67(2):133-145.
19. Colcombe SJ, Kramer AF, McAuley E, Erickson KI, Scalf P. Neurocognitive aging and cardiovascular fitness: Recent findings and future directions. *Journal of Molecular Neuroscience* 2004;24(1):9-14.
20. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banish MT, McAuley E, Harrison CR, Chason J, Vakil E, Bardell L, Boileau RA, Colcombe A. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature* 1999;400(6743):418-419.
21. Abe H, Keen KL, Terasawa E. Rapid action of estrogens on intracellular calcium oscillations in primate luteinizing hormone-releasing hormone-1 neurons. *Endocrinology* 2008;149(3):1155-1162.
22. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386(6627):824-827.
23. Gianaros PJ, Horenstein JA, Cohen S, Matthews KA, Brown SM, Flory JD, Critchley HD, Manuck SB, Hariri AR. Perigenual anterior cingulate morphology covaries with perceived social standing. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2007;2(3):161-173.
24. Gianaros PJ, Sheu LK, Matthews KA, Jennings JR, Manuck SB, Hariri AR. Individual differences in stressor-evoked blood pressure reactivity vary with activation, volume, and functional connectivity of the amygdala. *Journal of Neuroscience* 2008;28(4):990-999.
25. Olsson A, Phelps EA. Social learning of fear. *Nature Neuroscience* 2007;10(9):1095-1102.
26. Gianaros PJ, Jennings JR, Sheu LK, Derbyshire SW, Matthews KA. Heightened functional neural activation to psychological stress covaries with exaggerated blood pressure. *Hypertension* 2007;49(1):134-140.
27. Weil ZM, Norman GJ, Barker JM. Social isolation potentiates cell death and inflammatory responses after global ischemia. *Molecular Psychiatry* 2008;13(10):913-915.
28. Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR Jr, Martin KM, Phelps ME. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*

1996;53(2):109-113.

29. de Lange FP, Koers A, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain* 2008;131(8):2172-2180.
30. Balasubramanian B, Portillo W, Reyna A, Chen JZ, Moore AN, Dash PK, Mani SK. Nonclassical mechanisms of progesterone action in the brain: II. Role of calmodulin-dependent protein kinase II in progesterone-mediated signaling in the hypothalamus of female rats. *Endocrinology* 2008;149(11):5518-5526.
31. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience* 2009;10(6):434-445.
32. Evans GW, Schamberg MA. Childhood poverty, chronic stress, and adult working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009;106(16):6545-6549.
33. Farah MJ, Shera DM, Savage JH, Betancourt L, Giannetta JM, Brodsky NL, Malmud EK, Hurt H. Childhood poverty: Specific associations with neurocognitive development. *Brain Research* 2006; 1110(1):166-174.
34. Fried LP, Carlson MC, Freedman M, Frick KD, Glass TA, Hill J, McGill S, Rebok GW, Seeman T, Tielsch J, Wasik BA, Zeger S. A social model for health promotion for an aging population: Initial evidence on the experience corps model. *Journal of Urban Health* 2004;81(1):64-78.

^a Nurse Family Partnership: <http://www.nursefamilypartnership.org>

^b HighScope Educational Research Foundation. HighScope Perry Preschool Study: Lifetime effects: The HighScope Perry Preschool Study through age 40; 2005 : <http://www.highscope.org/Content.asp?ContentId=219>

O desenvolvimento precoce da atenção visuoespacial

Susan E. Bryson, PhD

Dalhousie University et IWK Health Centre, Canadá

Agosto 2010

Introdução

Uma adaptação bem-sucedida ao nosso mundo em constante mudança depende de nossa capacidade de movimentar rapidamente nossa atenção no espaço. Desde muito cedo, nossa capacidade de orientar e redirecionar de forma seletiva nossa atenção nos permite comunicar com as pessoas importantes para nós, descobrir o mundo e lhe dar um sentido, e regular nossas reações emocionais.^{1,2} A “seletividade espacial”, tal como é atualmente concebida, é realizada graças às operações de desengajamento, deslocamento e engajamento do sistema posterior de atenção visual.^{3,4} Para deslocar sua atenção no espaço visual e assim otimizar a qualidade da “nova” informação visual, o bebê deve primeiramente desengajar sua atenção do foco onde está concentrada, para depois mudá-la e engajá-la no local do novo objetivo, utilizando as capacidades de tratamento do sistema visual.

Do que se trata

O sistema posterior de atenção e seu funcionamento através dos componentes de seleção espacial fazem parte de uma rede maior de sistemas de atenção interligados organizados em níveis distintos mediados por diferentes áreas neuronais.^{3,5} Esses sistemas incluem um sistema subcortical de vigilância, que mantém uma atenção sustentada e um estado de alerta, e um sistema executivo anterior (frontal), que exerce um controle volitivo (voluntário) e reúne os recursos necessários a um comportamento dirigido para um objetivo. Ao final do primeiro ano de vida, o desenvolvimento do seu córtex frontal permite ao bebê exercer um controle volitivo cada vez melhor sobre sua orientação visuoespacial.⁶⁻⁸ Antes disso, a atenção do bebê é, em grande parte, guiada por estímulos externos, aos quais o sistema posterior de atenção responde de forma automática e relativamente rápida.

Relevância e expressão do problema

Considerando a importância fundamental da orientação visual para a adaptação global, as pesquisas se concentraram sobre seu desenvolvimento precoce, tanto em populações típicas quanto atípicas. O desenvolvimento da operação de desengajamento da atenção é especialmente interessante por causa de seu papel crucial não apenas em praticamente todas as formas de aprendizado, mais também no controle das emoções.¹ Quando superagitados pela novidade, pelo desconhecido ou por uma estimulação excessiva, os bebês regulam seu estado desengajando sua atenção e deslocando-a para outro lugar.

Contexto e perguntas-chave de pesquisa

As evidências relativas ao desenvolvimento precoce das operações de deslocamento e de desengajamento foram conseguidas principalmente a partir de uma tarefa de orientação visual simples, conhecida como “Gap task”. Nela, a atenção do bebê é engajada para um estímulo atrativo localizado centralmente; em seguida, mede-se o tempo que a criança leva para iniciar um movimento ocular (sacada ocular) em direção a um segundo estímulo periférico. É muito importante distinguir se os dois estímulos são visíveis ao mesmo tempo ou não. As condições nas quais aparece um intervalo permitem medir a operação de deslocamento: o fato de eliminar o estímulo atrativo antes de fazer aparecer o estímulo periférico permite o desengajamento automático da atenção, de forma que se exige apenas um deslocamento. As condições onde os estímulos estão se sobrepondo (isto é, ambos competem para atrair a atenção do bebê) permitem medir a operação de desengajamento: o bebê deve primeiro desengajar sua atenção do estímulo atrativo antes de deslocá-la para o estímulo periférico.

Essa tarefa foi utilizada para tratar de diversas perguntas-chave ligadas à pesquisa, entre elas:

1. A que momento do desenvolvimento a operação de desengajamento se torna operativa?;
2. O desenvolvimento da operação de desengajamento está associado ao fato de ser mais fácil acalmar os bebês?; e
3. Será que os problemas de desengajamento que aparecem cedo na vida são indícios de autismo e associados a um aumento da aflição/irritabilidade?

Resultado de pesquisas recentes

Desenvolvimento típico

Utilizando variações da “Gap task”, os resultados obtidos indicam de forma consistente que a operação de desengajamento se torna operativa quando o bebê atinge de 3 a 4 meses⁹⁻¹¹ (ver também a referência ¹² para as evidências de desenvolvimento em crianças pequenas). De maneira geral, as latências das sacadas (os tempos de reação) para desengajar e deslocar a atenção diminuem entre um mês e meio e 6 meses de idade. Em todas as idades, as respostas são mais lentas quando os estímulos se sobrepõem (situação de desengajamento) do que na condição onde existe um intervalo entre os dois (situação de deslocamento), embora esse efeito seja mais importante em bebês mais novos. Antes dos 4 meses, os bebês conseguem focalizar sua atenção de forma seletiva, mas uma vez que sua atenção está engajada em um estímulo específico, eles têm dificuldade em desengajá-la e deslocá-la para outro lugar. Em vez disso, eles tendem a fixar sua atenção por longos períodos, como representado pelas expressões “olhar obrigatório”¹³ ou “olhar fixo”.¹⁴

Embora ainda seja preciso elucidar o circuito neuronal exato que está por trás do desenvolvimento da operação de desengajamento, as evidências de uma mudança importante no decorrer dos 3 a 4 primeiros meses parecem refletir a influência crescente de um sinal do córtex.^{15,8,16} No nível comportamental, a capacidade de desengajar sua atenção está envolvida no desenvolvimento de diversas etapas cognitivas e sociocognitivas importantes (por exemplo, o olhar em vaivém, exigido no aprendizado da discriminação;¹⁷ o aprendizado da eventualidade;¹⁰ e da atenção conjunta;^{18,19} bem como o controle das emoções).² Na realidade, como avaliado a partir de relatos dos pais num questionário sobre temperamento, os bebês de 4 a 6 meses que têm maior facilidade em desengajar sua atenção vivenciam menos aflição, mais emoções positivas e são mais fáceis de acalmar.^{20,10,11} Portanto, como afirmam Rothbart *et al.*,² o desengajamento ou a distração parece ser um mecanismo básico pelo qual os bebês controlam seus estados emocionais.

Desenvolvimento atípico

Em trabalhos relativos ao assunto e que utilizaram o teste do “Gap task”, foram documentados atrasos no desenvolvimento da operação de desengajamento em diversos grupos de alto risco, incluindo bebês com a síndrome de Williams-Beuren e portadores de lesões do lóbulo frontal.^{21,22} Os resultados são especialmente impressionantes no que diz respeito ao autismo e aos transtornos ligados a ele (transtornos do espectro autístico ou TEA)— patologias definidas por um

desenvolvimento atípico da comunicação social e uma falta de flexibilidade comportamental/cognitiva.²³ As crianças com TEA diferem das crianças normais da mesma idade do ponto de vista desenvolvimental pelos longos tempos de reação para desengajar sua atenção visual, assim como por uma preponderância da aflição associada ou por comportamentos de evitamento (por exemplo, uma respiração acelerada e superficial, a aversão a ser olhado e o hábito de levar coisas à boca com frequência).^{18,24,25} Nota-se também que o problema de desengajamento observado em crianças com TEA persiste na idade adulta e que, tanto em adultos como em crianças, esse problema é especialmente marcado quando deslocam sua atenção para o lado esquerdo do espaço.²⁶⁻³⁰ Finalmente, em pesquisas sobre bebês de risco com um irmão mais velho sofrendo de TEA, os problemas de desengajamento observados aos 12 meses são indícios de um diagnóstico de TEA mais tarde e, em menor medida, característicos do fenótipo autista ampliado (isto é, casos não TEA) (Bryson SE *et al.*, dados não publicados, 2009).³¹⁻³³ De novo, os casos de TEA se distinguem por tempos de reação de desengajamento para o lado esquerdo anormalmente longos, e eles foram ligados ao temperamento relatado pelos pais, entre outras, uma reatividade baixa, uma irritabilidade alta e uma capacidade reduzida de se deixar acalmar. Tanto a assimetria do desengajamento para o lado esquerdo quanto sua associação com efeitos negativos implicam a existência de uma disfunção do hemisfério direito nos casos de TEA que, considerando a idade do início do problema (12 meses contra 6 meses), poderia estar comprometido por um desenvolvimento insuficiente do controle frontal/executivo (Bryson SE *et al.*, dados não publicados, 2009).

Conclusões, lacunas da pesquisa e implicações para os pais, os serviços e as políticas

Em resumo, a atenção visuoespacial e as operações de desengajamento, deslocamento e engajamento que a compõem permitem aos bebês em desenvolvimento orientar-se de forma seletiva para as pessoas e os eventos importantes e controlar suas reações emocionais às informações sensoriais que recebem. Os resultados dos estudos realizados indicam que essas operações se desenvolvem cedo na vida e que elas são controladas de forma crescente pelo sistema anterior de atenção, permitindo assim aos bebês exercer um controle volitivo diante de um estímulo que os atinge. Um atraso no desenvolvimento da operação de desengajamento não está restrito às crianças com TEA, mas está particularmente marcado nelas. De fato, as evidências para a aparição precoce e a estabilidade da alteração do desengajamento sugerem que se trata de uma dimensão central do fenótipo autista.³⁴ Entre as perguntas mais importantes: será que o desengajamento está, e até que ponto, por trás de outras características importantes

do desenvolvimento, incluindo o desenvolvimento da atenção conjunta e das competências sociocomunicativas associadas, assim como a capacidade de ajustar o deslocamento de forma flexível e de tratar a informação ao mesmo tempo no nível global e no nível local?^{18,7,34,35}

De um ponto de vista mais concreto, o bebê que se desenvolve normalmente é capaz de aprender e de se adaptar, logo cedo na vida, graças a sua capacidade de controlar sua atenção e de regular seus estados de aflição emocional. Os problemas de desengajamento, que muitas vezes são expressos nos bebês por uma fixação visual prolongada junto com altos níveis de aflição, preocupam os pais e constituem um desafio para eles, e deveriam ser vistos como sinais de alerta justificando a procura por orientação. A detecção precoce e o tratamento apropriado desses sinais comportamentais poderão contribuir para prevenir os efeitos negativos em cascata tão bem documentados em crianças portadoras de autismo e de transtornos afins.³⁶ Antes, precisamos reduzir a aflição e melhorar os estados de afeto positivo no intuito de otimizar o aprendizado e a adaptação em todas as crianças.

Referências

1. Rothbart M, Posner M. *Temperament, attention, and developmental psychopathology*. In: Cicchetti D, Cohen DJ, eds. *Developmental psychopathology*. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2006:465-501. : Wiley; 2006:465-501.
2. Rothbart MK, Ziaie H, O'Boyle CG. Self-regulation and emotion in infancy. *New Directions for Child Development* 1992;55:7-23.
3. Posner MI. Structures and function of selective attention. In: Boll T, Bryant B, eds. *Master lectures in clinical neuropsychology*. Washington, DC: American Psychological Association; 1988.
4. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain *Annual Review of Neuroscience* 1990;13:25-42.
5. Posner MI, Dehaene S. Attentional networks. *Trends in Neurosciences* 1994;17(2):75-79.
6. Atkinson J. *The developing visual brain*. Oxford, UK: Oxford Medical Publication OUP; 2000.
7. Colombo J, Janowsky JS. A cognitive neuroscience approach to individual differences in infant cognition. In: Richards JE, eds. *Cognitive neuroscience of attention: A developmental perspective*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 1998:363-391.
8. Johnson MH. Cortical maturation and the development of visual attention in early infancy. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1990;2(2):81-95.
9. Hood BM, Atkinson J. Disengaging visual-attention in the infant and adult. *Infant Behavior and Development* 1993;16(4):423-439.
10. Johnson MH, Posner MI, Rothbart MK. Components of visual orienting in early infancy: Contingency learning, anticipatory looking, and disengaging. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1991;3(4):335-344.
11. McConnell BA, Bryson SE. Visual attention and temperament: Developmental data from the first 6 months of life. *Infant Behavior and Development* 2005;28:537-544.

12. Wainwright A, Bryson S. The development of exogenous orienting: mechanisms of control. *Journal of Experimental Child Psychology* 2002;82(2):141-155.
13. Stechler G, Latz E. Some observations on attention and arousal in the human infant. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 1966;5:517-525.
14. Hood BM. Shift of visual attention in the infant: A neuroscientific approach. In: Lipsett L, Rovee-Collier C, eds. *Advances in infancy research*. Norwood, NJ: Ablex; 1995:163-216.
15. Atkinson J. Human visual development over the first 6 months of life: A review and a hypothesis. *Human Neurobiology* 1984;3:61-74.
16. Posner MI. Attention in cognitive neuroscience: An overview. In: Gazzaniga MS, ed. *The Cognitive neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press; 1995: 615-624.
17. Ruff HA, Rothbart MK. *Attention in early development: Themes and variations*. New York, NY: Oxford University Press; 1996.
18. Bryson SE, Czapinski P, Landry R, McConnell B, Rombough V, Wainwright A. Autistic spectrum disorders: Casual mechanisms and recent findings on attention and emotion. *International Journal of Special Education* 2004;19:14-22.
19. Mundy P. Annotation: the neural basis of social impairments in autism: the role of the dorsal medial-frontal cortex and anterior cingulate system. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2003;44(6):793-809.
20. Harman C, Rothbart M, Posner M. Distress and attention interactions in early infancy. *Motivation and Emotion* 1997;21(1):27-44.
21. Atkinson J, Braddick O, Anker S, Curran W, Andrew R. Neurobiological models of visuo-spatial cognition in young William's syndrome children: Measures of dorsal-stream and frontal function. *Developmental Neuropsychology* 2003;23:141-174.
22. Brown J, Johnson M, Paterson S, Gilmore R, Longhi E, Karmiloff-Smith A. Spatial representation and attention in toddlers with William's syndrome and Down syndrome. *Neuropsychologia* 2003;41(8):1037-1046.
23. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed., text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
24. Landry R, Bryson SE. Impaired disengagement of attention in young children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2004;45(6):1115-1122.
25. Rombough VJ. Visual-spatial attention in children with autism: lateral versus vertical eye movements. [Master's thesis]. Toronto, ON: York University; 1998.
26. Casey BJ, Gordon CT, Mannheim GB, Rumsey JM. Dysfunctional attention in autistic savants. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1993;215:933-946.
27. Kawakubo Y, Kasaia K, Okazakib S, Hosokawa-Kakuraic M, Watanabed KI, Hitoshi Kuwabaraa H, Ishijimaa M, Yamasuea H, Iwanamie A, Katof N, Maekawab H. Electrophysiological abnormalities of spatial attention in adults with autism during the gap overlap task. *Clinical Neurophysiology* 2007;118(7):1464-1471.
28. Townsend J, Courchesne E, Covington J, Westerfield M, Singer-Harris N, Lyden P, Lowry TP, Press GP. Spatial attention deficits in patients with acquired or developmental cerebellar abnormality. *The Journal of Neuroscience* 1999;19(13):5632-5643.
29. Wainwright-Sharp JA, Bryson SE. Visual orienting deficits in high-functioning people with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1993;23:1-13.

30. Wainwright-Sharp JA, Bryson SE. Visual-spatial orienting in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1996;26(4):423-438.
31. Bryson SE, Garon N, Brian J, Smith IM, McCormick T, Roberts W, Szatmari P, Zwaigenbaum L. Impaired disengagement and its relationship to temperament in infants at high risk for ASD. Paper presented at: The International Meeting for Autism Research. May 15-17, 2008. London UK.
32. Elsabbagh M, Volein A, Holmboe K, Tucker L, Csibra G, Baron-Cohen S, Bolton P, Charman T, Baird G, Johnson MH. Visual orienting in the early broader autism phenotype: Disengagement and facilitation. *Journal of Child Psychology & Psychiatry* 2009;50(5):637-642.
33. Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, Roberts W, Brian J, Szatmari P. Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2005;23(2-3):143-152.
34. Happé F, Frith U. The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2006;36(1):5-25.
35. Garon N, Bryson SE, Zwaigenbaum L, Smith IM, Brian J, Roberts W, Szatmari P. Temperament and its relationship to autistic symptoms in a high-risk infant sib cohort. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37(1):59-78.
36. Gillberg C. Outcome in autism and autistic-like conditions. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1991;30:375-382.

Interações entre maturação do cérebro e experiências de indução de desenvolvimento comportamental

Sarah Durston, PhD

Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, University Medical Center Utrecht, Holanda

Junho 2011

Introdução

A infância é um período durante o qual o cérebro passa por mudanças significativas. Intuitivamente, muitas pessoas acreditam que o desenvolvimento do cérebro estaria associado a um aumento linear em suas dimensões, que acompanharia a idade. No entanto, não é o que ocorre. As diferentes áreas do cérebro desenvolvem-se segundo trajetórias individuais, e aumentam ou diminuem de tamanho ao longo do tempo. Por exemplo, o volume da substância cinzenta cortical normalmente apresenta um pico durante a adolescência, ao passo que a substância branca aumenta de forma linear ao longo do mesmo período. A idade em que a espessura máxima ocorre através do córtex varia: as regiões corticais relacionadas a funções primárias, como sistemas motores e sensoriais, amadurecem primeiro; e amadurecem depois as áreas de associações de ordem superior, como o córtex pré-frontal.¹ As estruturas subcorticais filogeneticamente mais antigas do que o córtex também mostram diferentes trajetórias de desenvolvimento. Por exemplo, o striatum mostra seu volume máximo na metade da infância.² A resolução espacial dos exames de Ressonância Magnética (RM) não é suficiente para informar qual é a natureza das relações celulares dessas mudanças volumétricas, mas segundo alguns pesquisadores, as mudanças podem refletir eventos no nível neural – tais como o aumento no número de conexões entre áreas do cérebro e a eliminação de células nervosas e conexões subutilizadas.³

Para compreender o papel da maturação do cérebro no desenvolvimento comportamental, é fundamental relacionar essas mudanças anatômicas a mudanças no comportamento. Por exemplo, volumes máximos do *striatum* podem estar associados a períodos sensíveis à aprendizagem motora, uma vez que tais períodos também ocorrem na metade da infância.² Essas coincidências temporais entre cérebro e maturação comportamental tornam tentadora a conclusão de que há uma relação causal entre desenvolvimento cerebral e comportamental.

Essas conclusões são apoiadas por relatórios sobre correlações entre mudanças de desenvolvimento no cérebro e medidas cognitivas, uma vez que tais relações ocorrem em todos os indivíduos. Por exemplo, Sowell e colegas⁴ mostraram uma associação entre a maturação estrutural do lobo pré-frontal e a função da memória. Foram relatadas associações semelhantes entre volume pré-frontal e medidas de controle de comportamento.⁵ Embora tenham sugerido que alterações funcionais no cérebro em desenvolvimento refletem-se em alterações anatômicas, esses estudos não fornecem informações sobre o direcionamento ou a causalidade dessas relações. O que comanda a correlação entre estrutura do cérebro e suas funções? Além da utilização de RM para investigar a estrutura cerebral, estão disponíveis atualmente técnicas de Ressonância Magnética funcional (RMf), que permitem o estudo da atividade cerebral durante tarefas cognitivas ou em repouso. O nível de atividade normalmente é avaliado por meio da comparação entre uma situação básica e uma situação de tarefa de interesse.

Do que se trata

É importante compreender o desenvolvimento do cérebro – e principalmente suas relações com o desenvolvimento comportamental – para melhorar nossa compreensão sobre a capacidade da criança nos diferentes estágios de seu desenvolvimento. Por exemplo, o desenvolvimento lento do córtex pré-frontal está associado com o desenvolvimento relativamente lento do controle comportamental, ao passo que as áreas subcorticais no *striatum* amadurecem mais rapidamente, o que pode estar relacionado ao comportamento impulsivo e orientado para recompensas, exibido por adolescentes.⁶ Além disso, compreender o desenvolvimento normal do cérebro é relevante para compreender as alterações de desenvolvimento típicas de distúrbios neuropsiquiátricos na infância – como Transtorno do *Deficit* de Atenção com Hiperatividade (TDAH). Nesse caso, estudos de imagens sugerem consistentemente que alterações na cognição estão relacionadas a mudanças no volume e na atividade do córtex pré-frontal, que, por sua vez, estão relacionadas ao desenvolvimento inadequado do controle comportamental.⁷ Além disso, foi sugerido que a redução dos sintomas de TDAH com a evolução observada em alguns indivíduos afetados pode estar relacionada com a normalização do desenvolvimento cortical em áreas-chave.⁸

Problema

Talvez o maior desafio no estudo do desenvolvimento do cérebro seja identificar o fator que o induz. Embora haja uma clara interação entre fatores contextuais – por exemplo, aprendizagem e experiência – e mudança na estrutura e no funcionamento do cérebro, é difícil separar essas

interações. Este é o clássico problema do ovo e da galinha: saber se a maturação do cérebro apoia o desenvolvimento comportamental, ou se o cérebro amadurece sob a influência de experiências comportamentais cumulativas. Atualmente, a maioria dos pesquisadores provavelmente argumentaria que os dois processos estão corretos. No entanto, para que seja possível oferecer uma resposta abrangente e compreender os mecanismos em funcionamento, é preciso analisar os processos separadamente.

Contexto de pesquisa

Essa questão vem sendo analisada por diversos grupos de pesquisa em todo o mundo, muitas vezes por meio de técnicas de imagem não invasivas, como a RM. É possível utilizar essa técnica para produzir imagens estruturais do cérebro para estudos anatômicos, que permitem avaliar o tamanho ou a forma de áreas cerebrais. Por meio da RMf, avalia-se o nível de oxigenação do sangue, permitindo uma medida ao vivo da atividade cerebral. Uma técnica de Ressonância Magnética relativamente nova, que vem sendo cada vez mais utilizada, é a Imagem de Tensores de Difusão (ITD). Essa técnica pode detectar mudanças na microestrutura da substância branca, com base nas propriedades de difusão da água no cérebro.⁹ As três técnicas de RM são particularmente adaptadas ao estudo do desenvolvimento e/ou dos efeitos de experiências sobre o cérebro, uma vez que são técnicas não invasivas. É possível examinar os indivíduos repetidamente no decorrer de vários dias ou vários anos, o que permite um acompanhamento das mudanças cerebrais ao longo do tempo.

Questão-chave de pesquisa

A questão-chave de pesquisa nessa área é saber de que forma experiências e maturação do cérebro interagem na indução do desenvolvimento comportamental.

Resultado de pesquisas recentes

Galvan *et al.* fornecem um exemplo de como técnicas de imagem podem ser aplicadas para estabelecer a conexão entre a maturação do cérebro e o comportamento em desenvolvimento. Os pesquisadores adotaram uma abordagem correlacional para estudar o comportamento orientado para recompensas, que ocorre na adolescência, por meio de imagem funcional. Esse comportamento é apoiado por estruturas presentes no *striatum* – em particular, no núcleo accumbens –, que são controladas pelos sistemas ascendentes e descendentes do lobo pré-frontal. O *striatum* é filogeneticamente mais antigo, e atinge seu volume máximo de

desenvolvimento por volta dos 7 anos de idade, ao passo que o córtex pré-frontal é conhecido por seu desenvolvimento relativamente tardio, e seu volume atinge o máximo ao final da adolescência ou no início da idade adulta. No caso de adolescentes, o *striatum* que amadurece mais cedo mostra um padrão de ativação semelhante ao dos adultos, ao passo que as regiões pré-frontais que amadurecem mais tarde mostram-se mais semelhantes às da criança, o que sugere que o comportamento mais orientado para recompensa, comum em meio aos adolescentes, está relacionado a diferentes trajetórias no desenvolvimento das regiões relacionadas a esse comportamento.¹⁰ Embora forneça informações sobre a evolução paralela da maturação do cérebro e da maturação do comportamento, esse exemplo ainda não esclarece o papel da experiência nesses processos.

Klingbert fornece um exemplo recente do impacto da aprendizagem orientada por experiência na idade adulta. É fato reconhecido que a memória de trabalho é apoiada pela rede cortical frontoparietal.¹¹ Recentemente, o autor e seus colegas mostraram que, além de modificações na estrutura cortical, o treinamento da memória de trabalho está associado a alterações no nível molecular: o treinamento modifica a ligação de dopamina – um neurotransmissor que modula a memória de trabalho – com seus receptores em áreas corticais básicas.¹² Essas constatações são animadoras, uma vez que sugerem a possibilidade de informações sobre como as modificações anatômicas vistas por meio de RM são apoiadas no nível molecular. No entanto, são necessários outros avanços tecnológicos antes que tais efeitos possam ser investigados em desenvolvimento: os receptores de dopamina ainda não podem ser visualizados por meio de técnicas de RM. Portanto, estudos como esse fazem uso de ligands radioativos (neste caso, um que se fixe ao receptor de dopamina relevante), o que significa que não podem ser realizados com crianças, e que o número de imagens (varreduras) que podem ser coletadas em determinado período de tempo é limitado.

Lacunas de pesquisas

A interação entre desenvolvimento cerebral e comportamental é um tema de interesse, e muitos progressos foram realizados nessa área nos últimos anos. No entanto, grande parte desse trabalho foi baseada em comparações por grupos representativos de indivíduos com idades diferentes. Há uma relativa carência de estudos longitudinais de imagens que tratem das mudanças cerebrais em indivíduos, embora esse tema tenha sido abordado em uma série de estudos abrangentes, realizados em todo o mundo (ver revisão na referência 13). Uma exceção é o trabalho realizado por Giedd, Rapoport e colegas, no *National Institute of Mental Health*

(Instituto Nacional de Saúde Mental). Esse grupo coletou milhares de imagens anatômicas longitudinais, obtidas por RM de crianças e adolescentes com desenvolvimento normal e anormal.¹⁴ Além disso, houve progressos significativos quanto a modificações cerebrais induzidas por experiências em adultos. No entanto, é relativamente pequeno o número de pesquisas que abordaram a forma como experiência e maturação do cérebro interagem diretamente, utilizando técnicas de imagem de crianças em desenvolvimento que participaram de estudos de treinamento.

Conclusões

São complexas as interações entre mudanças induzidas pela experiência e mudanças de maturação no desenvolvimento do cérebro. A maturação do cérebro é caracterizada por eventos progressivos e regressivos, e essas mudanças estão relacionadas a modificações observadas no nível comportamental. No entanto, até o momento, essas relações foram classificadas por meio de correlações. Embora as correlações possam fornecer indiretamente informações sobre a relação entre cérebro e comportamento, não informam sobre o sentido em que essas relações ocorrem: é a maturação do cérebro que induz o desenvolvimento comportamental, ou é o inverso? Ou o processo é ainda mais complexo: cada um desses processos induz o outro? Embora iniciativas de pesquisa sobre o desenvolvimento cerebral infantil nos mesmos indivíduos estejam em andamento, até este momento são poucos os estudos que já abordaram o impacto da experiência sobre essas mudanças. Assim sendo, ainda é incompleta a nossa compreensão das relações entre esses diversos aspectos do desenvolvimento.

Implicações para pais, serviços e políticas

O desenvolvimento do cérebro é um processo contínuo que se prolonga pela infância e pela adolescência. É provável que fatores inatos e experiência induzam o processo. Além disso, o inverso também parece ser verdadeiro: a maturação do cérebro induz a experiência e o impacto que as experiências exercem sobre a criança em desenvolvimento. No entanto, os mecanismos por meio dos quais esse evento ocorre ainda não são totalmente compreendidos. Também não está claro se tais mecanismos são igualmente aplicáveis a todas as etapas de desenvolvimento. Pesquisas que utilizam técnicas de neuroimagem estão analisando as trajetórias do desenvolvimento cerebral em populações típicas e atípicas. Do mesmo modo, trabalhos realizados com amostras de adultos analisam de que maneira a experiência formata o cérebro. No entanto, ainda são raros os trabalhos que analisam o impacto da experiência sobre a maturação do

cérebro durante o desenvolvimento, e vice-versa. Uma consequência importante desse fato é que a generalização de trabalhos realizados com adultos e trabalhos sobre a maturação normal do cérebro devem ser analisados com cautela, uma vez que ainda não é possível compreender a total complexidade dessa questão.

Referências

1. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF 3rd, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004;101(21):8174-8179.
2. Lenroot R, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2006;30(6):718-729.
3. Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex- developmental changes and effects of aging. *Brain Research* 1979;163(2):195-205.
4. Sowell ER, Delis D, Stiles J, Jernigan TL. Improved memory functioning and frontal lobe maturation between childhood and adolescence: a structural MRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2001;7(3):312-322.
5. Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, Vauss YC, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Rapoport JL. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1997;36(3):374-383.
6. Casey BJ, Getz S, Galvan A. The adolescent brain. *Dev Rev.* 2008;28(1):62-77.
7. Durston S. Converging methods in studying attention-deficit/hyperactivity disorder: what can we learn from neuroimaging and genetics? *Development and Psychopathology* 2008;20(4):1133-1143.
8. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX, Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(5):540-9.
9. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996;201(3):637-648.
10. Galvan A, Hare TA, Parra CE, Penn J, Voss H, Glover G, Casey BJ. Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. *The Journal of Neuroscience* 2006;26(25):6885-6892.
11. Klingberg T. Development of a superior frontal-intraparietal network for visuo-spatial working memory. *Neuropsychologia* 2006;44(11):2171-2177.
12. McNab F, Varrone A, Farde L, Jucaite A, Bystritsky P, Forssberg H, Klingberg T. Changes in cortical dopamine D1 receptor binding associated with cognitive training. *Science* 2009;323(5915):800-802.
13. Paus T. Population neuroscience: why and how. *Human Brain Mapping* 2010;31(6):891-903.
14. Giedd JN, Lalonde FM, Celano MJ, White SL, Wallace GL, Lee NR, Lenroot RK. Anatomical brain magnetic resonance imaging of typically developing children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2009;48(5):465-470.

Atenção e desenvolvimento inicial do cérebro

Greg D. Reynolds, PhD, John E. Richards, PhD

Department of Psychology, University of Tennessee, EUA Department of Psychology, University of South Carolina, EUA

Dezembro 2008

Introdução

A atenção desempenha diversas funções relacionadas com o processamento de informações. Seleciona determinados eventos ou objetos no ambiente sobre os quais se concentra e mantém o foco enquanto as informações fornecidas por esse objeto são processadas. Além disso, enquanto está focalizada sobre um objeto, a atenção não é desviada por fontes de distração. Esses aspectos da atenção mostram mudanças importantes no desenvolvimento nos primeiros meses de vida da criança.

Do que se trata

Em bebês, acredita-se que a atenção mude com a idade acompanhando as mudanças na função cerebral. Diversos cientistas interessados no desenvolvimento cognitivo inicial propuseram modelos de desenvolvimento da atenção com base no desenvolvimento neurológico, a partir de constatações comportamentais em bebês humanos, integrados a constatações relacionadas a mudanças na função cerebral. Essas constatações são provenientes de estudos sobre animais e seres humanos adultos, ou de pesquisas neuropsicológicas de populações clínicas.^{1,2,3,4,5,6,7} Muitos desses modelos são influenciados pelas pesquisas de Schiller⁸ sobre sistemas de movimento ocular em primatas não humanos. Em bebês, do nascimento até os 2 meses de idade, supõe-se que os movimentos oculares sejam comandados basicamente por um “sistema reflexo” amplamente influenciado por áreas primitivas do cérebro localizadas abaixo do córtex cerebral – ou seja, subcorticais. Assim sendo, nos primeiros meses de vida, os movimentos oculares e a atenção visual são geralmente reflexos. Entre os 3 e os 6 meses de idade, uma rede voluntária de orientação adquire maturidade funcional. Essa rede inclui áreas do córtex parietal e temporal e dos campos oculares frontais, e está envolvida na capacidade de deslocar voluntariamente a atenção visual de um estímulo para outro.^{9,10} A partir dos 6 meses de idade, a rede anterior de atenção (ou sistema de atenção executiva) torna-se funcional, uma vez que as áreas do córtex

pré-frontal e do córtex cingulado anterior começam a desempenhar um papel significativo para manter a atenção visual e, ao mesmo tempo, inibir o deslocamento da atenção por fatores de distração.

Problemas

A atenção visual e o desenvolvimento cerebral do bebê frequentemente são estudados por meio de “tarefas comportamentais”, para as quais as áreas do cérebro envolvidas foram firmemente estabelecidas. Johnson¹¹ argumentou que tais tarefas podem ser utilizadas para estudar indiretamente o desenvolvimento do cérebro de bebês e crianças. No entanto, Richards e colegas^{12,13} argumentam que essa abordagem apresenta diversas fragilidades, e que a melhor solução consiste em aplicar medidas diretas de atividade cerebral. A maioria das principais abordagens à medição direta da atividade cortical – por exemplo, tomografia por emissão de pósitrons, ressonância magnética funcional – não pode ser utilizada em bebês humanos participantes do estudo, por razões éticas e/ou práticas. Descreveremos uma nova técnica para medir diretamente a atividade cerebral em bebês humanos.

Contexto de pesquisa

A atenção do bebê é medida em laboratório utilizando tempo de sustentação do olhar, ritmo cardíaco e eletroencefalograma (EEG).^{14,15,16} Transitoriamente, o ritmo cardíaco do bebê mostra uma redução sustentada em períodos de atenção. Essa redução no ritmo cardíaco é ativada pela atividade no tronco cerebral. O EEG mede a atividade elétrica produzida no cérebro com a ajuda de eletrodos colocados no couro cabeludo. Uma abordagem comum nas pesquisas sobre percepção e cognição é identificar potenciais relacionados a eventos (PRE) no EEG. PRE são alterações no EEG relacionadas a um evento ou a uma tarefa específica. São identificados componentes específicos de PRE, que mostram alterações na atividade elétrica com base em condições experimentais. Dados extraídos do EEG e PRE podem ser analisados mais detalhadamente por meio de técnicas de modelos de estatística multivariada, denominadas análise Dipolo de Corrente Equivalente (DCE), para determinar as áreas do cérebro que são as causas prováveis de PRE medidos no couro cabeludo.^{15,16,17} Esse procedimento fornece uma medida mais direta da atividade cerebral do bebê envolvida na atenção.

Questões-chave de pesquisa

As questões-chave de pesquisa abordadas por essa linha de trabalho são: quais são as áreas do cérebro envolvidas na atenção do bebê? Essas áreas modificam-se ao longo do desenvolvimento do bebê? As medidas eletrofisiológicas da atenção são consistentes com as medidas comportamentais de atenção? Em última análise, todas essas questões estão relacionadas com a necessidade de conhecimentos mais abrangentes sobre as relações entre o cérebro e o comportamento em bebês.

Resultado de pesquisas recentes

Na pesquisa de PRE em bebês, foi constatado que um componente de PRE denominado onda negativa (Nc) é mais ativo após a apresentação de estímulo considerável e mais provavelmente relacionado à atenção.^{14,18,19} Richards¹⁴ constatou que a amplitude do componente Nc é maior quando o ritmo cardíaco indica atenção. Em um estudo de acompanhamento, Reynolds e Richards¹⁵ constataram que as áreas do cérebro envolvidas com o componente Nc estão localizadas no córtex pré-frontal e no cíngulo anterior. É preciso lembrar que essas são as áreas associadas com o sistema de atenção executiva. Foi constatado que a amplitude do componente Nc aumenta à medida que o bebê cresce, indicando maior atividade relacionada à atenção no córtex pré-frontal nos primeiros meses de vida.^{14,20} Isto acompanha o aumento do controle voluntário da atenção que ocorre nessa faixa etária.²¹ Recentemente, elaboramos¹⁶ um procedimento que mede simultaneamente respostas comportamentais e PRE dos bebês. Os resultados mostraram que bebês que preferem olhar para um estímulo novo em vez de olhar para um estímulo já conhecido manifestam maior atividade de Nc após a apresentação de estímulos novos do que de estímulos conhecidos. Aqueles que não demonstram preferência pelo novo também não demonstram diferenças em Nc baseadas em novidade *versus* familiaridade. Em conjunto, essas constatações mostram consistência nas correlações entre comportamento, ritmo cardíaco e correlatos de PRE da atenção do bebê.

Lacunas de pesquisa

Embora a aplicação de análise de DCE a dados de PRE de bebês represente um passo importante para medir a atividade cerebral do bebê relacionada à atenção, ainda há muito espaço para progressos. Os parâmetros utilizados em análises de DCE estão baseados na anatomia de adultos – por exemplo, espessura de crânio e do couro cabeludo. O crânio do bebê é menos espesso do que o de adultos, e as fontanelas e as suturas cranianas ainda não estão totalmente fundidas. Richards²² está desenvolvendo atualmente um procedimento para análises de DCE utilizando

parâmetros baseados no crânio e na matéria cerebral individual do bebê. No entanto, são necessários outros avanços na concepção de novos procedimentos para medir simultaneamente correlatos comportamentais e eletrofisiológicos da atenção do bebê. Em última análise, é necessária uma medida direta e não invasiva da atividade cerebral do bebê, que possa ser aplicada na prática. Até que essas lacunas de pesquisa sejam preenchidas, nosso conhecimento sobre a atividade cerebral do bebê e as relações entre cérebro e comportamento permanecerá limitado por restrições metodológicas.

Conclusões

Há um rico histórico de pesquisas comportamentais sobre o desenvolvimento da atenção nos primeiros meses de vida. Além disso, diversos cientistas que trabalham nessa área propuseram modelos de desenvolvimento do cérebro de bebês que integram constatações comportamentais extraídas de pesquisas sobre bebês a pesquisas sobre desenvolvimento de cérebro em animais e em adultos.^{1,2,3,4,5,6,7} Embora muitos dos modelos propostos por esses cientistas possam descrever com precisão a progressão do desenvolvimento do cérebro do bebê em relação à atenção, até o momento esses modelos não foram testados devido a restrições metodológicas. No entanto, foram realizados progressos importantes, e já se sabe atualmente que há consistência nas correlações entre medidas comportamentais, de ritmo cardíaco e eletrofisiológicas utilizadas para avaliar a atenção do bebê.^{14,16} Já demos um primeiro passo ao identificar as áreas do cérebro relacionadas ao desenvolvimento cognitivo, demonstrando que áreas do córtex pré-frontal e do cíngulo anterior estão envolvidas na atenção do bebê.¹⁵ Muitas questões ainda permanecem sem resposta e as limitações, sem solução. Temos certeza de que avanços regulares continuarão a ocorrer na pesquisa sobre o desenvolvimento do cérebro e a atenção do bebê.

Implicações

Uma das implicações mais importantes da pesquisa sobre a atenção do bebê está relacionada ao Transtorno do *Deficit* de Atenção com Hiperatividade (TDAH). Atualmente, estima-se que esse transtorno afete de 5% a 10% das crianças em idade escolar.²³ Sintomas de TDAH incluem controle débil de atenção, desatenção, hiperatividade, frágil controle de impulsos e problemas de gestão de comportamento. As evidências indicam que o aspecto de desatenção do TDAH pode estar relacionado a *deficits* na rede de orientação voluntária, ao passo que o aspecto de hiperatividade do TDAH pode estar relacionado ao funcionamento precário do sistema de atenção executiva.²⁴ Este sistema envolve o córtex pré-frontal e o cíngulo anterior, áreas identificadas

em nossa pesquisa sobre níveis de atenção do bebê como fontes de atividade cortical relacionada à atenção.¹⁵ Normalmente, o TDAH somente se manifesta claramente quando as crianças afetadas ingressam no sistema escolar. Essas crianças podem ser encaminhadas a profissionais de saúde, uma vez que apresentam problemas para controlar seu comportamento em sala de aula. O ideal seria dispor de um método de identificação mais precoce para crianças em risco de desenvolver TDAH. A pesquisa básica sobre atenção e desenvolvimento do cérebro de bebês promete viabilizar a identificação possível de padrões atípicos de desenvolvimento infantil que possam prever o TDAH que pode se manifestar no futuro.

Referências

1. Bronson GW. The growth of visual capacity: Evidence from infant scanning patterns. In: Rovee-Collier C, Lipsitt LP. *Advances in infancy research*. Vol 11. Norwood, N.J. : ABLIX Pub. Corp.; 1997:109-141.
2. Colombo J. On the neural mechanisms underlying developmental and individual differences in visual fixation in infancy: Two hypotheses. *Developmental Review* 1995; 15(2):97-135.
3. Hood, B M. Shifts of visual attention in the human infant: A neuroscientific approach. In: Rovee-Collier C, Lipsitt LP. *Advances in infancy research*. Vol 9. Norwood, N.J. : ABLIX Pub. Corp.;1995: 163-216.
4. Johnson MH. Cortical maturation and the development of visual attention in early infancy. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1990;2(2):81-95.
5. Maurer D, Lewis TL. Overt orienting toward peripheral stimuli: Normal development and underlying mechanisms. In: Richards JE, ed. *Cognitive neuroscience of attention: A developmental perspective*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Press; 1998, 51-102.
6. Posner MI. Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1980; 32(1):3-25.
7. Richards JE. Development of attentional systems. In: De Haan M, Johnson MH, eds. *The cognitive neuroscience of development*. New York, NY: Psychology Press; 2002.
8. Schiller PH. A model for the generation of visually guided saccadic eye movements. In: Rose D, Dobson VG, eds. *Models of the Visual Cortex*. Chichester, NY: Wiley, 1985: 3-50.
9. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 1990;13 25-42.
10. Posner MI. Attention in cognitive neuroscience: An overview. In: Gazzaniga MS, ed. *Cognitive Neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press; 1995: 615-624.
11. Richards JE. The development of visual attention and the brain. In: de Haan M, Johnson MH, eds. *The cognitive neuroscience of development*. New York, NY : Psychology Press, 2002.
12. Richards JE. Attention in the brain and early infancy. In: Johnson SP, ed. *Neoconstructivist views on infant development*. In press.
13. Richards JE, Hunter SK. Testing neural models of the development of infant visual attention. *Developmental Psychobiology* 2002;40(3):226-236.
14. Richards, JE. Attention affects the recognition of briefly presented visual stimuli in infants: An ERP study. *Developmental Science* 2003;6(3):312-328.

15. Reynolds GD, Richards JE. Familiarization, attention, and recognition memory in infancy: An ERP and cortical source localization study. *Developmental Psychology* 2005;41(3):598-615.
16. Reynolds GD, Courage ML, Richards JE. Infant visual preferences and event-related potentials. Submitted for publication.
17. Reynolds GD, Richards JE. Cortical source localization of infant cognition. Submitted for publication.
18. Courchesne E, Ganz L, Norcia AM. Event-related brain potentials to human faces in infants. *Child Development* 1981;52(3):804-811.
19. de Haan M, Nelson CA. Recognition of the mother's face by six-month-old infants: A neurobehavioral study. *Child Development* 1997;68(2):187-210.
20. Webb SJ, Long JD, Nelson CA. A longitudinal investigation of visual event-related potentials in the first year of life. *Developmental Science* 2005;8(6):605-616.
21. Courage ML, Reynolds GD, Richards JE. Infants' attention to patterned stimuli: Developmental change from 3 to 12 months of age. *Child Development* 2006;77(3):680-695.
22. Richards JE. Realistic source models of ERP data. Unpublished manuscript, 2006.
23. Courage ML, Richards JE. Attention. In: Haith MM, Benson JB, eds. *Encyclopedia of infant and early childhood development*. Oxford, UK: Elsevier, 2008:106-117.
24. Aman CJ, Roberts RJ, Pennington BF. A neuropsychological examination of the underlying deficit in attention deficit hyperactivity disorder: frontal lobe versus right parietal lobe theories. *Developmental Psychology* 1998;34(5):956-969.

Imagiologia do cérebro em crescimento

Tomáš Paus, MD, PhD

University of Toronto, Canadá

Março 2011

Introdução

Quando seu cérebro para de crescer? Uma resposta simples: nunca.

É claro que o crescimento mais espetacular acontece no útero. Ao longo de um curto período de nove meses, a célula “mãe” inicial produz mais de 100 bilhões de células nervosas e um cérebro que pesa cerca de 400 gramas quando a criança nasce. À medida que a criança aprende a andar e a falar, seu cérebro continua a crescer para alcançar 1.200 gramas aos quatro anos de idade, isto é, apenas 200 gramas a menos que o cérebro de um adulto. Mas ele não para aí.

Seu crescimento continua ao longo dos 10 a 15 anos seguintes, até a criança tornar-se um adulto jovem: agora, o crescimento atinge diferentes compartimentos do cérebro de forma ligeiramente diferente. Por exemplo, a espessura das diversas regiões do córtex cerebral se modifica em ritmos diferentes entre os 15 e 18 anos, as áreas importantes para o raciocínio, o planejamento e a comunicação social amadurecendo por último. A substância branca, que contém as vias que interligam as diferentes áreas do cérebro, também continua amadurecendo ao longo desse período. Nos meninos, o volume de substância branca aumenta rapidamente durante a adolescência, talvez sob a influência dos níveis crescentes de testosterona, o hormônio sexual. Nas meninas, as mudanças na substância branca parecem mais sutis e podem ser o reflexo de um processo chamado mielinização, no qual os axônios ganham camadas adicionais de uma substância gordurosa chamada mielina que lhes permite conduzir mais rapidamente os impulsos nervosos.

O que acontece depois? O cérebro de um adulto para de crescer? Na verdade, não.

Parece que a experiência continua moldando nossos cérebros até depois dos vinte anos. Por exemplo, se tentarmos aprender a fazer malabarismo com três bolas e praticarmos todos os dias durante dois meses, as partes de nosso córtex cerebral que acompanham o movimento das bolas acabam crescendo. Embora não saibamos quais células estão crescendo, é provável que toda a

atividade adicional que acontece nessa área, especializada para acompanhar os movimentos dos estímulos visuais, provoca uma cascata de eventos levando a modificações estruturais nessa mesma área. Contudo, o efeito não é permanente – quando paramos de fazer malabarismos, essas modificações desaparecem em dois meses.

Finalmente, o que acontece quando o cérebro “envelhece”? Ele cresce ou encolhe?

Parece que depende da área cerebral observada e de quem é o cérebro que estamos olhando. Por exemplo, é possível que os músicos profissionais mais velhos que tocam em uma orquestra ganham e, com certeza, não perdem, substância cinzenta na área cortical constantemente implicada durante o seu trabalho de leitura de partituras. Essa observação sugere que a estrutura do cérebro permanece plástica e sensível à experiência, mesmo mais tarde na vida.

Como sabemos de tudo isso? Em grande parte, todos os conhecimentos acima mencionados foram adquiridos graças à imagiologia por ressonância magnética (IRM) que permite visualizar o cérebro vivo de pessoas em boas condições de saúde, da primeira infância à idade adulta, passando pela infância e a adolescência. A IRM é uma técnica poderosa e não invasiva que permite obter imagens tridimensionais detalhadas do cérebro em menos de 15 minutos. Essas imagens são depois analisadas utilizando diversos algoritmos computacionais que quantificam automaticamente e com precisão muitas características diferentes, tais como a espessura do córtex cerebral, o volume das substâncias cinzenta e branca ou as propriedades das principais vias da substância branca. A disponibilidade generalizada de escâneres de ressonância magnética (RM) e a relativa facilidade em obter imagens estruturais do cérebro fazem da IRM uma ferramenta ideal para estudos em grande escala do desenvolvimento do cérebro e dos diversos fatores que podem influenciá-lo, em função dos genes e do ambiente individuais. A disciplina emergente da “neurociência das populações” alimenta as pesquisas em laboratório nessa área. As medições do cérebro humano ao nível de uma população nos permite estudar a complexidade da existência e das circunstâncias humanas, sejam elas psicológicas (por exemplo, o estresse vivenciado no início da vida) ou biológicas (por exemplo, a alimentação) nas quais crescemos.¹ Agora, irei descrever mais detalhadamente os princípios básicos da IRM, o uso de ferramentas computacionais para quantificar o crescimento do cérebro e algumas questões conceituais relacionadas à interpretação dos resultados obtidos com essas técnicas.

IRM: Princípios básicos

Para visualizar a estrutura do cérebro, as sequências de aquisição mais utilizadas são as imagens ponderadas em T1 e T2, as imagens de tensor de difusão (DTI) e as imagens por transferência de magnetização (MTI). As imagens ponderadas em T1 e T2 são tipicamente utilizadas para quantificar o volume global e local das substâncias cinzenta e branca, e para avaliar a espessura ou outras propriedades morfológicas do córtex como suas circunvoluções. Utilizando DTI e MTI, é possível avaliar diferentes propriedades da substância branca, global e localmente. As diversas características da estrutura do cérebro que se pode extrair desses quatro tipos de imagens são descritas abaixo. Além dessas sequências de aquisição, existem outras, menos comuns, porém muito mais informativas: a relaxometria T1 e T2 (isto é, a medição dos tempos reais de relaxação)² e a espectroscopia por ressonância magnética (ERM).²

Para visualizar o funcionamento do cérebro, o parâmetro mais utilizado na medição por ressonância magnética é o sinal dependente do nível de oxigenação sanguínea (blood oxygenation-level dependent signal – BOLD). O sinal BOLD reflete a proporção de sangue oxigenado e desoxigenado em uma determinada área do cérebro em um dado momento. A forte correlação que existe entre o fluxo sanguíneo e o nível de atividade sináptico em uma área do cérebro explica por que o sinal BOLD representa uma boa medida, embora indireta, do “funcionamento” do cérebro.³ Na maioria dos estudos por IRM funcional (IRMf), mede-se as alterações do sinal BOLD em resposta a diversos estímulos sensoriais, motores ou cognitivos. Em consequência, é possível examinar as áreas do cérebro suscetíveis de responder a esses estímulos utilizando um paradigma dado.

IRM estrutural: Medindo o crescimento do cérebro

Como mencionado acima, as diferentes sequências de aquisição captam diversas propriedades das substâncias cinzenta e branca que, por sua vez, fornecem uma riqueza de informações, as quais podem ser extraídas das imagens através de uma variedade cada vez maior de algoritmos computacionais. A seguir, apresento uma visão geral das técnicas mais utilizadas em estudos desenvolvimentais:

A análise computacional das imagens RM estruturais de alta definição do cérebro (tipicamente imagens ponderadas em T1 e T2) é utilizada para extrair dois tipos de medições de forma totalmente automática: (1) as características na escala do voxel ou do vertex (por exemplo, os mapas de “densidade” das substâncias cinzenta e branca, a espessura e as circunvoluções do córtex) derivadas para cada orientação tridimensional X, Y e Z; e (2) as medições volumétricas

(volumes de substância cinzenta ou branca em áreas específicas do cérebro, ou a superfície de estruturas cerebrais específicas, etc.).

Os mapas de densidade são gerados por: (1) o registro das imagens ponderadas em T1 com um cérebro modelo (por exemplo, a média dos 305 cérebros do atlas do Instituto Neurológico de Montréal - INM);⁴ (2) a classificação dos tecidos cerebrais em substância cinzenta (SC), substância branca (SB) e líquido cefalorraquidiano (LCR); e (3) o suavizamento das imagens binárias em 3D (isto é, SC, SB e LCR) para gerar mapas em 3D da densidade das SC/SB. Esses mapas são então utilizados em análises voxels a voxel das diferenças de densidade da SC ou da SB relativas à idade ou ao grupo.⁵

Por exemplo, é possível medir a espessura do córtex utilizando o programa *FreeSurfer*; trata-se de um conjunto de ferramentas automatizadas que reconstróem a superfície do córtex cerebral.⁶ A espessura local do córtex é medida com base na diferença entre duas posições localizadas no mesmo plano vertical na superfície pial e nas superfícies da SC e da SB. É possível obter estimativas locais das circunvoluções corticais medindo, para cada ponto x da superfície do córtex, a área contida em uma pequena esfera centrada no ponto x .⁷

É também possível avaliar o volume dos tecidos cerebrais (substância cinzenta ou branca) ajustando as imagens a um cérebro modelo no qual um especialista definiu e traçou os lóbulos. Pode-se então contar o número voxels de substância cinzenta e de substância branca pertencendo a uma determinada área anatômica, por exemplo, o lóbulo frontal.^{8,9} Muitas vezes, algoritmos mais sofisticados são elaborados para segmentar pequenas estruturas com limites mal definidos, tais como o hipocampo e a amígdala.¹⁰

Além dos mapas de densidade e das medições volumétricas das estruturas de substância branca como o corpo caloso, duas outras técnicas são empregadas para avaliar as propriedades estruturais da substância branca: a imagiologia de tensor de difusão (ITD) e a imagiologia com transferência de magnetização (TM). Utilizando a imagiologia de tensor de difusão, consegue-se estimar as diferenças locais na magnitude e na direcionalidade (anisotropia fracionada) da difusão de água no espaço extracelular em torno dos axônios. Suspeita-se que a anisotropia fracionada muda em função das propriedades estruturais da substância branca, como a mielinização e a organização das fibras de um determinado trato de substância branca.^{11,12}

A razão de transferência de magnetização (RTM) constitui outra medição utilizada para avaliar as propriedades da substância branca; ela fornece informações sobre o conteúdo e a estrutura

macromolecular do tecido.¹³ Uma vez que as macromoléculas de mielina são a fonte principal do sinal de TM na substância branca,^{14,15} é possível utilizar a RTM como índice de mielinização. Entretanto, convém lembrar que a mielina não é provavelmente o único fator que influi na RTM.¹¹

As técnicas apresentadas acima fornecem um mundo de informações a respeito das propriedades estruturais do cérebro humano. Os autores dos trabalhos descritos nas revisões da literatura de Durston¹⁶ e de Giedd¹⁷ utilizaram algumas dessas abordagens para mapear o desenvolvimento do cérebro da infância à adolescência.

Interpretação das imagens do cérebro

Certo número de quadros conceituais foram propostos para interpretar alguns dos resultados acima mencionados em relação à neurobiologia subjacente. Infelizmente, fica muito difícil verificar a validade de algumas dessas proposições devido à natureza indireta das medições disponíveis.

Substância cinzenta cortical e poda sináptica

É verdade que as estimativas do volume de SC feitas por RM e da espessura do córtex parecem diminuir ao longo da adolescência. Esse fato foi muitas vezes interpretado como indicação de uma “poda sináptica”, um processo pelo qual as sinapses “redundantes” produzidas em excesso nos primeiros anos de vida, são eliminadas.¹⁸ As primeiras evidências de uma poda sináptica acelerada ao longo do desenvolvimento pós-natal vieram dos estudos post-mortem realizados por Huttenlocher, que descreveu uma diminuição do número de espículas dendríticas no córtex cerebral humano ao longo da infância e da adolescência.^{19,20} Porém, esses estudos eram limitados devido ao baixo número de espécimes disponíveis nas diversas etapas do desenvolvimento humano. Os estudos realizados por Rakic e seus colegas em primatas não humanos forneceram evidências mais conclusivas da eliminação sináptica durante a adolescência.^{21,22} Utilizando microscopia eletrônica, esses autores observaram uma redução espetacular (cerca de 45%) do número de sinapses no córtex visual de macacos durante a puberdade, seja ele expresso em número de sinapses por neurônio ou por milímetro cúbico de neuropila (fibras nervosas não mielinizadas). Mas é pouco provável que essa redução da densidade sináptica se traduza por uma redução do volume cortical. Bourgeois e Rakic²¹ observaram que “mudanças na densidade das sinapses afetam muito pouco o volume ou a superfície do córtex uma vez que o volume total dos botões sinápticos ... é somente uma pequena fração do volume cortical” e eles concluíram que “... uma queda no número de sinapses ao longo da puberdade deve ter um efeito relativamente fraco sobre o volume global do córtex”.²¹

Se o número de sinapses em si não for suscetível de alterar o volume / a espessura cortical, então, quais seriam os outros elementos celulares que poderiam afetá-los? Como discutido em detalhes em outra publicação,²³ as variações da substância cinzenta (cortical) relativas à idade, observadas *in vivo* por IRM, poderiam estar ligadas às variações na neuropila (60 % do córtex dos ratos), que consistem em processos axonais e dendríticos. É também concebível que a “perda” aparente de substância cinzenta reflita um aumento do grau de mielinização dos axônios intracorticais ligado à idade. Quanto maior o número de fibras mielinizadas no córtex, menos “cinza” esse córtex aparecerá em imagens ponderadas em T1 regulares. Esse efeito de “volume parcial” pode resultar em uma perda aparente de substância cinzenta cortical.

Substância branca e mielinização

Considerando o aumento do grau de mielinização ao longo das duas primeiras décadas da vida humana, muito bem documentada por análises histológicas,²⁴ talvez não seja tão surpreendente que toda alteração de volume ou de “densidade” da substância branca revelado por análises computacionais das imagens ponderadas em T1 seja atribuído a modificações da mielinização. Mais uma vez, as hipóteses baseadas em conhecimentos prévios estão influenciando a interpretação de dados novos. Muitas vezes, os autores de artigos relatando alterações na mielinização ligadas à idade simplesmente mediram volumes de substância branca. Porém, mostramos um exemplo claro da dissociação que existe entre as mudanças de volume da substância branca ligadas à idade observadas na adolescência e as alterações na razão de transferência de magnetização (RTM), um índice indireto da quantidade de mielina na substância branca.²⁵ Embora o volume de substância branca aumente com a idade nos meninos ao longo da adolescência, os valores do RTM diminuem, indicando assim uma redução da quantidade de mielina por unidade de volume.²⁵ Se não forem os aumentos da mielina, o que poderia levar a um aumento do volume da substância branca, observado nos meninos ao longo da adolescência? Uma tentativa de resposta pode ser que isso se deve a modificações do calibre dos axônios. Quanto maior seu calibre, menos axônios cabem na mesma unidade de volume na imagem, o que resulta em uma redução relativa do índice de mielinização.²⁶ Ainda que sejam necessários mais estudos para confirmar essa observação inicial, isso serve para nos lembrar de que a maioria das sequências de RM a partir das quais se tira inferências não são específicas o bastante para interpretar os resultados de RM como se refletissem um único processo neurobiológico (por exemplo, a mielinização).

Imagens do cérebro e causalidade

A utilização da neuroimagem estrutural e funcional representa uma ferramenta poderosa para o estudo da maturação do cérebro e do desenvolvimento cognitivo ao longo da adolescência. Além de guardar em mente os muitos desafios específicos associados à interpretação dos resultados estruturais e funcionais discutidos no item anterior, é preciso tomar cuidado quanto ao significado geral das “imagens do cérebro”. Em particular, não se deve confundir uma manifestação com uma causa.

O fato de observar uma diferença entre crianças e adolescentes no tamanho (ou na ativação) de uma estrutura específica simplesmente aponta para um possível mecanismo neuronal mediador do efeito da idade sobre um determinado comportamento; esse mecanismo não constitui a causa desse comportamento. Por exemplo, a maior ativação do striatum ventral observada em adolescentes durante uma tarefa envolvendo recompensa, quando comparada com adultos, não deve ser interpretada como a causa do comportamento dos adolescentes, mais focado na recompensa; ela indica simplesmente possíveis diferenças ligadas à idade na probabilidade de engajar essa estrutura durante essa tarefa específica. Nesse sentido, as avaliações baseadas em neuroimagem devem ser tratadas da mesma forma e no mesmo nível que qualquer outro fenótipo quantitativo descrevendo características fisiológicas, endócrinas, emocionais ou cognitivas de um indivíduo. Para pesquisar as causas de um determinado comportamento e sua maior ou menor probabilidade ao longo da adolescência, temos de focar nossa atenção sobre o ambiente e os genes desse indivíduo.

Papel dos genes e do ambiente na formação do cérebro

Está claro que os genes e a experiência exercem uma influência sobre muitas características estruturais do cérebro humano. Em uma edição especial dedicada à “imagem genômica”, publicada por *Human Brain Mapping*,²⁷ diversos artigos mencionam uma forte hereditariedade de volumes locais da substância cinzenta avaliados em estudos realizados com gêmeos adultos, crianças e adolescentes. Vários relatórios anteriores já tinham relatado diferenças em um único gene entre pessoas (adultos) com diferentes variações alélicas na morfologia do cérebro.^{28,29}

Muitas vezes, as descobertas de influências genéticas sobre a morfologia do cérebro são vistas como a consequência de um efeito direto dos genes sobre a estrutura cerebral, talvez já ocorrendo no útero. Porém, é também possível e de fato, muito provável, que esses efeitos sejam mediados pelos diferentes níveis de envolvimento funcional de determinados circuitos neuronais em pessoas com genes e experiências diferentes. Vários estudos confirmaram que o

envolvimento (funcional) repetitivo de um determinado circuito neuronal leva a modificações de suas propriedades estruturais, fato que pode ser detectado *in vivo* com RM (por exemplo, em músicos,^{30,31} motoristas de táxis de Londres;³² sujeitos bilíngues;³³ malabaristas sem experiência inicial³⁴). Embora não seja possível determinar a direcionalidade dessas relações função-estrutura na maioria dos estudos atuais (exceto no caso do estudo sobre malabaristas), a literatura experimental animal existente confirma a possibilidade de que a experiência tenha um impacto sobre a estrutura do cérebro.³⁵

No final, há um conjunto de evidências cada vez maior que questiona uma concepção simples, determinista, dizendo que os genes exercem uma influência direta sobre o cérebro e, por conseguinte, sobre o comportamento do indivíduo. Como indicado por vários estudos sobre os efeitos da experiência sobre a estrutura do cérebro, medições anatômicas feitas por IRM poderiam muito bem refletir um efeito cumulativo da experiência diferencial (comportamental) e não o contrário. Isso nos leva diretamente à questão do determinismo biológico. Muitas vezes, enxergamos as modificações desenvolvimentais na estrutura do cérebro como pré-condições (biológicas) para uma capacidade cognitiva específica. Por exemplo, a lógica comum presume que o controle executivo/cognitivo do comportamento aparece totalmente somente depois que o córtex pré-frontal tenha alcançado a maturidade estrutural de um adulto. Porém, considerando o papel da experiência na formação do cérebro, é também possível que fortes exigências sobre o controle cognitivo como, por exemplo, no caso de jovens adolescentes forçados a assumir papéis de adultos devido às circunstâncias familiares, possam facilitar a maturação estrutural do córtex pré-frontal. Caso seja confirmado, esse cenário nos afastará de uma visão passiva do desenvolvimento do cérebro para um ponto de vista que enfatiza o papel ativo da pessoa e de seu ambiente na modulação dos processos desenvolvimentais “biológicos” (por exemplo, hormonais).

Referências

1. Paus T. A primer for brain imaging: a tool for evidence-based studies of nutrition? *Nutrition Reviews* 68 Suppl 1:S29-37, 2010.
2. Hope PL, Moorcraft J. Magnetic resonance spectroscopy. *Clin Perinatol*. 1991 Sep;18(3):535-48.
3. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412:150-157, 2001.
4. Evans AC and D. L. Collins and S. R. Mills and E. D. Brown and R. L. Kelly and T. M. Peters, "3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes," Proc. IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1813-1817, 1993.
5. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry: the methods. *Neuroimage*. 2000 Jun;11(6 Pt 1):805-21. Review.

6. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Sep 26;97(20):11050-5.
7. Toro R, Perron M, Pike B, Richer L, Veillette S, Pausova Z, Paus T. Brain size and folding of the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2008 Oct;18(10):2352-7.
8. Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr*. 18:192-205, 1994.
9. Collins DL, C. J. Holmes, T. M. Peters, and A. C. Evans. Automatic 3D model-based neuroanatomical segmentation. *Human Brain Mapping*, 3: 190-208, 1995.
10. Chupin M et al. Fully Automatic Segmentation of the Hippocampus and the Amygdala from MRI Using Hybrid Prior Knowledge. *MICCAI* 4791: 875-882, 2007.
11. Laule C, Vavasour IM, Kolind SH, Li DK, Traboulsee TL, Moore GR, MacKay AL. (2007) Magnetic resonance imaging of myelin. *Neurotherapeutics*. 4:460-84.
12. Mädler B, Drabycz SA, Kolind SH, Whittall KP, Mackay AL. Is diffusion anisotropy an accurate monitor of myelination? Correlation of multicomponent T(2) relaxation and diffusion tensor anisotropy in human brain. *Magn Reson Imaging*. 2008 Jun 3. [Epub ahead of print].
13. McGowan JC (1999) The physical basis of magnetization transfer imaging. *Neurology* 53(5 Suppl 3): S3-S7.
14. Kucharczyk W, Macdonald PM, Stanisiz GJ, Henkelman RM. (1994) Relaxivity and magnetization transfer of white matter lipids at MR imaging: importance of cerebroside and pH. *Radiology*. 192:521-9.
15. Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, Miller DH (2004) Magnetization Transfer Ratio and Myelin in Postmortem Multiple Sclerosis. *Brain. Ann Neurol* 56: 407-415.
16. Durston S. Interactions between brain maturation and experience in driving behavioural development. In: Tremblay RE, Barr RG, Peters RDeV, Boivin M, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development; 2010:1-6. Available at: <http://www.child-encyclopedia.com/documents/DurstonANGxp.pdf>. Accessed on March 18, 2011.
17. Giedd N. Adolescent brain maturation. In: Tremblay RE, Barr RG, Peters RDeV, Boivin M, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development; 2010:1-5. Available at: <http://www.child-encyclopedia.com/documents/GieddANGxp.pdf>. Accessed March 18, 2011.
18. Purves D, White LE, Riddle DR. Is neural development Darwinian? *Trends Neurosci*. 19:460-4, 1996.
19. Huttenlocher PR. Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. *Am J Ment Defic*. 88:488-96, 1984.
20. Huttenlocher PR, de Courten C. The development of synapses in striate cortex of man. *Hum Neurobiol*. 6:1-9, 1987.
21. Bourgeois JP, Rakic P. Changes in synaptic density in the primary visual cortex of the macaque monkey from fetal to adult stage. *Journal of Neuroscience* 13:2801-2820, 1993.
22. Rakic P, Bourgeois JP, Eckenhoff MF, Zecevic N, Goldman-Rakic PS. Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science*. 232:232-5, 1986.
23. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience* 9:947-57, 2008.
24. Yakovlev PI, Lecours AR, The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: *Regional Development of the Brain in Early Life*, A. Minkowski, (Ed.), Blackwell Scientific, Oxford, pp. 3-70, 1967.
25. Perrin JS, Leonard G, Perron M, Pike GB, Pitiot A, Richer L, Veillette S, Pausova Z., Paus T. Growth of White Matter in the Adolescent Brain: Role of Testosterone and Androgen Receptor. *J Neurosci*. 2008 Sep 17;28(38):9519-24.

26. Paus T and Toro R. Could sex differences in white matter be explained by g ratio? *Frontiers in Neuroanatomy* 3:14, 2009.
27. Glahn DC, Paus T, Thompson PM. Imaging genomics: mapping the influence of genetics on brain structure and function. *Human Brain Mapping* 28:461-3, 2007.
28. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, Egan MF, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci*. 2004 Nov 10;24(45):10099-102.
29. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci*. 2005 Jun;8(6):828-34.
30. Gaser C, Schlaug G. Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci*. 2003 Oct 8;23(27):9240-5.
31. Sluming V, Barrick T, Howard M, Cezayirli E, Mayes A, Roberts N. Voxel-based morphometry reveals increased gray matter density in Broca's area in male symphony orchestra musicians. *Neuroimage*. 2002 Nov;17(3):1613-22.
32. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Apr 11;97(8):4398-403.
33. Mechelli A, Crinion JT, Noppeney U, O'Doherty J, Ashburner J, Frackowiak RS, Price CJ. Neurolinguistics: structural plasticity in the bilingual brain. *Nature*. 2004 Oct 14;431(7010):757.
34. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*. 427:311-2, 2004.
35. Sirevaag AM, Greenough WT. A multivariate statistical summary of synaptic plasticity measures in rats exposed to complex, social and individual environments. *Brain Res*. 1988 Feb 16;441(1-2):386-92.

Maturação do cérebro adolescente

Jay N. Giedd, MD

Child Psychiatry Branch, National Institute of Mental Health, EUA

Novembro 2011

Introdução

Há muito tempo que a adolescência é conhecida como um período de mudanças espetaculares no corpo e no comportamento. Nossos conhecimentos sobre a neurobiologia que está por trás dessas mudanças cognitivas e comportamentais aumentou significativamente com a chegada da imagiologia por ressonância magnética (IRM), que permite que se tenha um acesso sem risco e sem precedente à anatomia e à fisiologia do cérebro vivo. Estudos longitudinais com IRM começam a mapear as trajetórias desenvolvimentais da maturação do cérebro e a explorar as influências genéticas e ambientais sobre essas trajetórias na saúde e na doença.

Do que se trata

A maioria dos adolescentes consegue efetuar com sucesso a transição entre o estado de dependência da infância e a autonomia da idade adulta. Contudo, a adolescência pode também constituir um período de grandes turbulências e, para alguns, de aparecimento de alguma psicopatologia. Compreender o curso, os mecanismos e as influências da maturação do cérebro adolescente pode iluminar o caminho para intervenções mais eficazes em caso de doença e a otimização de um desenvolvimento saudável.

Problemas

A adolescência constitui uma época em que muitas decisões de vida importantes são tomadas e a sociedade concede mais liberdade e mais responsabilidades. Não deixa, portanto, de surpreender o fato de que poucas pesquisas foram realizadas para explorar a maneira que as mudanças cognitivas, emocionais e comportamentais afetam os processos de tomada de decisão. A adolescência é também a época mais comum para o aparecimento de diversos tipos de doenças psiquiátricas, incluindo ansiedade e transtornos do humor, psicoses, transtornos alimentares, transtornos da personalidade e abusos de substâncias. Embora o risco de apresentar alguma doença somática como câncer ou doença cardíaca seja relativamente baixo, as taxas de

mortalidade aumentam a partir da infância, os acidentes de trânsito sendo a principal causa de morte.

Contexto da pesquisa

Nos últimos anos, os progressos contínuos nas áreas da neuroimagem e da genética apoiaram a pesquisa em neurociência sobre os adolescentes. Como a IRM não utiliza radiações ionizantes, ela permite não somente explorar o cérebro de crianças e adolescentes em boas condições de saúde, mas também repetir os exames ao longo do seu desenvolvimento. Os dados longitudinais relativos à anatomia e à fisiologia do cérebro podem ser integrados às avaliações genéticas, ambientais, cognitivas, emocionais e comportamentais, no intuito de explorar os mecanismos e as influências sobre o desenvolvimento, saudável ou não.

Perguntas-chave para a pesquisa

Com os progressos na caracterização das trajetórias gerais da maturação do cérebro, os pesquisadores começaram a se concentrar na elucidação: (1) dos mecanismos que provocam as modificações anatômicas e fisiológicas; (2) das relações entre as medições por neuroimagem e as mudanças emocionais, cognitivas e comportamentais observadas nos adolescentes; (3) do papel das influências genéticas e ambientais; (4) de quando e como as trajetórias desenvolvimentais diferem entre as populações clínicas e aquelas em boas condições de saúde; e (5) das melhores intervenções para otimizar um desenvolvimento saudável, melhorar a educação, prevenir as psicopatologias e tratar os transtornos em função da idade, caso eles apareçam.

Resultados recentes da pesquisa

Estudos longitudinais realizados com sujeitos de 3 a 30 anos de idade revelaram que o volume da substância branca continua aumentando até depois da terceira década, enquanto que o volume da substância cinzenta aumenta e depois diminui, atingindo seu máximo em momentos característicos durante a infância e a adolescência, específicos para cada área do cérebro. Essas mudanças estão por trás da melhoria geral nos planos funcional e estrutural, da conectividade e dos processos de integração, e de uma mudança do equilíbrio entre as funções límbicas/subcorticais e do lóbulo frontal que se estendem até a idade adulta.

Um dos princípios que aparece a partir de um grande número de pesquisas é que, na neuroimagem como na vida, a jornada é muitas vezes tão importante quanto o destino. A

avaliação das trajetórias (isto é, o tamanho das estruturas em função da idade) por medições de neuroimagem mostrou-se mais discriminativa que as medições estáticas nos estudos que examinam as diferenças homem/mulher, ligando as medições por neuroimagem às capacidades cognitivas, diferenciando as populações clínicas daquelas em boas condições de saúde, e caracterizando a hereditariedade da anatomia do cérebro.¹ Por exemplo, homens e mulheres possuem trajetórias com formatos diferentes, as mulheres tendendo a alcançar o volume máximo das substâncias branca e cinzenta mais cedo que os homens.² No que diz respeito aos correlatos das capacidades cerebrais/cognitivas, as pessoas com um QI muito alto têm trajetórias com formatos diferentes para a espessura cortical quando comparadas àquelas cujo QI está em uma faixa normal, com as áreas chave de seu cérebro começando com um córtex mais fino, e crescendo mais rapidamente para chegar a um valor final semelhante.³ De um ponto de vista diagnóstico, comparando pessoas com TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade) com pessoas saudáveis, o atraso na maturação cortical prediz melhor o estado clínico que o tamanho final das estruturas.⁴ Da mesma maneira, estudos sobre gêmeos que examinaram as contribuições relativas dos fatores interativos genéticos e ambientais indicam um forte efeito da idade sobre a hereditariedade das medições por neuroimagem.⁵ Por exemplo, as áreas cerebrais associadas às funções primárias e sensitivo-motoras parecem ser mais afetadas por fatores genéticos no início do seu desenvolvimento e por fatores ambientais mais tarde, enquanto que as áreas associadas a funções mais complexas como a linguagem se tornam mais hereditárias com o tempo. Essas descobertas podem implicar que áreas diferentes do cérebro podem ser mais sensíveis a intervenções ambientais em determinados momentos que outras.

Lacunas da pesquisa

Embora haja atualmente a tendência de um número cada vez maior de pessoas, programas de formação, revistas científicas e financiamentos para desenvolver as pesquisas sobre a neurobiologia dos adolescentes, trata-se de um tema que, historicamente, tem sido pouco estudado.

Um aspecto da tomada de decisão por adolescentes, visado para futuras pesquisas, diz respeito à caracterização das diferenças entre avaliações clássicas em laboratório com pessoas atuando sozinhas em ambientes de teste com baixo estresse e de acordo com roteiros hipotéticos (isto é, cognição “a frio”), e as tomadas de decisão no mundo real, que acontecem muitas vezes em locais movimentados, com pressão dos pares e em situações de alto conflito / estresse, e com consequências reais (isto é, cognição “a quente”).

Outro desafio para a pesquisa consiste no aprofundamento da nossa compreensão das relações entre as descobertas em neuroimagem e capacidades cognitivas ou características psicológicas específicas. Como as funções mentais resultam da atividade de redes neuronais distribuídas, a prática que consiste em tentar fazer uma correlação o tamanho de uma única estrutura com uma competência específica cede o lugar ao reconhecimento da necessidade de entender as relações complexas entre nós, diferentes das redes. Abordagens matemáticas como a teoria dos grafos começam a serem utilizadas para explorar as propriedades das redes do cérebro.

Conclusões

Um aspecto fundamental da maturação do cérebro adolescente é que se trata de um período de mudanças espetaculares. Essa capacidade de mudar ou “plasticidade” tem sido muito útil a nossa espécie, ao permitir nossa adaptação aos desafios únicos de nosso ambiente no momento que deixamos a proteção de nossas famílias para nos tornarmos membros autônomos da comunidade. A plasticidade do cérebro humano adolescente faz da adolescência uma época de grandes riscos e de grandes oportunidades.

O volume de substância branca aumenta, os estudos utilizando imagiologia por ressonância magnética funcional (IRMf) revelam uma maior correlação entre áreas dispersas na execução de certas tarefas, e mudanças coerentes no eletroencefalograma (EEG) sustentam a noção de uma maior “conexidade” entre os subcomponentes do cérebro ao longo da adolescência até a idade adulta. As mudanças na curva em U invertido da substância cinzenta podem refletir um aumento da especialização do cérebro, ditada pelas exigências ambientais – embora haja ainda muita pesquisa a ser feita para avaliar essa hipótese. Estão sendo realizados estudos sobre gêmeos, diferenças entre homens e mulheres, genes específicos, sobre os efeitos do ambiente e as psicopatologias, no intuito de examinar suas influências sobre as trajetórias do desenvolvimento do cérebro.

Implicações para os pais, os serviços e as políticas

Entre as descobertas obtidas por neuroimagem, aquela que diz que o córtex pré-frontal (um componente essencial das redes neuronais envolvidas no juízo, na tomada de decisão e no controle dos impulsos) continua sua maturação quando a pessoa chega aos 25 anos teve uma influência considerável nos campos social, legislativo, judiciário, parental e educacional. Apesar

da tentação de trocar a complexidade e a ambiguidade do comportamento humano pela clareza e a beleza estética das imagens coloridas do cérebro, deve-se tomar cuidado para não exagerar na interpretação dos resultados da neuroimagem quando ligados às políticas públicas. As questões relativas à idade exigida para consentir são especialmente emaranhadas nos contextos políticos e sociais. Por exemplo, hoje em dia, nos Estados Unidos, uma pessoa deve ter pelo menos de 15 a 17 anos (de acordo com o Estado) para dirigir, pelos menos 18 anos para votar, comprar cigarros ou entrar no exército, e pelos menos 21 anos para ingerir bebida alcoólica. A idade mínima para exercer funções políticas varia também: certos municípios aceitam prefeitos a partir de 16 anos, e a idade mínima para ser governador varia de 18 a 30 anos. No plano nacional, a idade mínima para ser membro da Câmara dos Representantes dos Estados Unidos é de 25 anos, é preciso ter pelo menos 35 anos para ser senador ou Presidente. A idade exigida para consentir em ter relações sexuais varia em todo mundo, da puberdade (sem especificação de idade) até os 18 anos. É claro que esses limites traduzem fortes influências sociais e que eles não pontuam a “idade biológica da maturidade”. Para tirar proveito da melhor forma dos progressos obtidos na compreensão do desenvolvimento do cérebro na adolescência, é preciso um esforço integrado envolvendo pais, legisladores, educadores, neurocientistas, clínicos e os próprios adolescentes.

Referências

1. Giedd JN, Lenroot RK, Shaw P, Lalonde F, Celano M, White S, Tossell J, Addington A, Gogtay N. Trajectories of anatomic brain development as a phenotype. *Novartis Foundation Symposium* 2008;289:101-112; discussion 112-108,193-105.
2. Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, Wells EM, Wallace GL, Clasen LS, Blumenthal JD, Lerch J, Zijdenbos AP, Evans AC, Thompson PM, Giedd JN. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage* 2007;36(4):1065-1073.
3. Shaw P, Greenstein D, Lerch J, Clasen L, Lenroot R, Gogtay N, Evans A, Rapoport J, Giedd J. Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature* 2006;440(7084):676-679.
4. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J, Rapoport JL. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 2007;104(49):19649-19654.
5. Giedd JN, White SL, Celano M. Structural magnetic resonance imaging of typical pediatric brain development. In: Charney DS, Nestler EJ, eds. *Neurobiology of mental illness*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2008: 1209-1217.

Maturação do cérebro dos recém-nascidos e dos bebês

Guido Gerig¹, PhD, John H. Gilmore², MD, Weili Lin, PhD²

¹Scientific Computing and Imaging Institute (SCI), University of Utah, EUA ²Departments of Psychiatry and Radiology, University of North Carolina, EUA

Maio 2011

Introdução

Nos últimos anos, deu-se muita atenção aos estudos de imagens relativas ao desenvolvimento humano na primeira infância, uma vez que as melhorias dos métodos de modelagem permitem uma compreensão mais clara da origem, da cronologia e da natureza dos diferentes transtornos neurodesenvolvimentais. A imagiologia por ressonância magnética (IRM) não invasiva pode fornecer imagens tridimensionais do cérebro do bebê em menos de 20 minutos, assim como detalhes e contrastes da anatomia do cérebro, das estruturas corticais e subcorticais e da conectividade do cérebro jamais obtidos antes.^{1,2,3} Repetindo a IRM em diferentes etapas do desenvolvimento, por exemplo uma vez por ano após o nascimento, permite aos cientistas estudar a trajetória do crescimento do cérebro e comparar as trajetórias individuais de crescimento com os modelos normativos. Essas comparações se tornaram bastante relevantes na medicina personalizada, onde o diagnóstico precoce constitui um elemento crucial para decidir o momento da intervenção e os tipos de terapias a aplicar.

Do que se trata

As questões de pesquisa clínica relativas à neuroimagiologia pediátrica se concentram em uma melhor compreensão da variabilidade e da plasticidade do desenvolvimento precoce, bem como nas diferenças entre as trajetórias de crescimento típicas e atípicas. Da mesma forma, outras questões são também essenciais para o atendimento dos pacientes: atrasos de maturação, crescimento acelerado, desenvolvimento atípico eventualmente alcançando trajetórias típicas, possíveis efeitos em diferentes momentos da maturação do cérebro, melhor compreensão dos processos desenvolvimentais levando-se em conta os riscos de doença mental e as possibilidades de diagnóstico precoce. Finalmente, uma melhor compreensão dos processos dinâmicos de desenvolvimento do cérebro em crianças doentes e saudáveis levará a melhores cuidados preventivos e mais opções de tratamento.

Problemas

A utilização da neuroimagem em bebês apresenta múltiplos desafios relativos à preparação dos sujeitos para a imagem e à escolha dos parâmetros ótimos de escaneamento, considerando as grandes limitações impostas pelo menor tempo possível de exposição (de preferência de 15 a 20 minutos). Em regra geral, os bebês não são sedados para os estudos sobre o desenvolvimento precoce do cérebro, de modo que uma preparação ótima dos sujeitos e dos pais é essencial para conseguir imagens de alta qualidade que não sejam alteradas pelos movimentos do sujeito.

A análise das imagens trata de extrair informações quantitativas a partir dos dados fornecidos pelas imagens, incluindo medições do volume do cérebro e do líquido cefalorraquidiano, mas também medições mais detalhadas das estruturas subcorticais e das áreas corticais localizadas. Por causa das grandes diferenças de formas e tamanhos dos cérebros e das propriedades de contraste do tecido cerebral entre os bebês, os laboratórios de pesquisa desenvolveram programas de análise especializados^{4,5,6} para levar em conta as mudanças regionais de contraste nos cérebros em rápido crescimento.

Contexto da pesquisa

A IRM de ponta e as possibilidades de tratamento das imagens permitiram aperfeiçoar os estudos de visualização relativos à análise do cérebro dos bebês e aprofundar nossa compreensão do crescimento do cérebro na primeira infância.⁷ Os dados quantitativos detalhados sobre o crescimento individual das estruturas e da conectividade do cérebro, obtidas por escaneamentos cerebrais rápidos e não invasivos, vão beneficiar um diagnóstico precoce e uma tomada de decisão quanto a intervenções precoces e à orientação dos pacientes, permitir uma melhor comparação entre grupos de bebês saudáveis e de bebês sofrendo de transtornos psiquiátricos ou de doenças neurológicas. De modo que a neuroimagem tornou-se uma nova ferramenta para fornecer medições *in vivo* de propriedades anatômicas e funcionais detalhadas ao longo dos primeiros anos do desenvolvimento do cérebro humano, informações que até agora somente puderam ser conseguidas por estudos de cérebros *post-mortem*. Mais importante ainda, o fato de poder obter imagens do cérebro dos sujeitos individuais ao longo do tempo fornece trajetórias de medições do cérebro clinicamente relevantes. Trata-se também de um desenvolvimento bem recente que possibilita novas pesquisas clínicas para estudar o processo dinâmico do desenvolvimento precoce.

Perguntas-chave para a pesquisa

Uma das perguntas-chave sobre o progresso da ciência da IRM diz respeito à maneira de aplicar estatísticas às informações das imagens, que é o campo da anatomia computacional. Ainda que saibamos como analisar e comparar medições padronizadas (por exemplo, altura, peso, circunferência da cabeça) e como calcular uma regressão longitudinal para prever a mudança dessas características ao longo do tempo, aplicar estatísticas semelhantes às informações das imagens requer esforços de pesquisa significativos. Os sucessos iniciais foram conseguidos graças a conceitos inovadores que permitem calcular uma imagem tridimensional média a partir de um grupo de dados de imagens⁸ e de extrapolá-la em diferentes idades por regressão,⁹ resultando em um modelo contínuo de imagens do cérebro em função da idade. Da mesma maneira, uma regressão longitudinal sobre formas de estruturas do cérebro mostrou como quantificar um crescimento demorado ou acelerado.¹⁰

Essas pesquisas são essenciais para responder as perguntas sobre o desenvolvimento do cérebro dos bebês saudáveis e sobre desvios no desenvolvimento em caso de doença. Novas metodologias permitindo examinar as mudanças na anatomia do cérebro e na conectividade da substância branca possibilitaram estudar a maturação da substância branca do cérebro através de análises longitudinais dos tratos fibrosos, estruturas fortemente correlacionadas com o desenvolvimento da função cognitiva.¹¹

Resultados recentes da pesquisa

Um estudo realizado com 84 crianças com idade entre duas e quatro semanas, 35 crianças de um ano e 26 crianças de dois anos¹² mostrou que o volume total do cérebro aumentou em 101% ao longo do primeiro ano, e em 15% no decorrer do segundo ano. A maior parte desse aumento ao longo do primeiro ano foi atribuída à substância cinzenta (149%) e, em menor medida, à substância branca (11%). O volume do cerebelo aumentou em 240% durante o primeiro ano, enquanto que os hemisférios cerebrais aumentaram em 90%. Esse tipo de análise descritiva do crescimento registrado no primeiro e no segundo ano de vida melhorou consideravelmente o conhecimento da cronologia e das taxas de crescimento das estruturas do cérebro que são intimamente ligadas à função cerebral cognitiva.

Em uma análise similar por neuroimagem de recém-nascidos, incluindo gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ), os pesquisadores encontraram diferenças significativas de volume intracraniano entre grupos nas imagens IRM de recém-nascidos, os gêmeos DZ apresentando uma diferença muito maior que os gêmeos MZ.¹³ Uma modelagem por equação estrutural foi utilizada

para avaliar os efeitos genéticos adicionais, de ambiente comum e de ambiente único, sobre a estrutura do cérebro.¹⁴ A hereditariedade encontrada para o volume intracraniano foi de 0,73, a da substância branca sendo maior (0,85) que aquela da substância cinzenta (0,56). Comparando esses estudos com os estudos existentes sobre crianças mais velhas, podemos começar a responder as perguntas relativas à influência do ambiente sobre as trajetórias de crescimento do cérebro dos bebês.

Levando em conta fatores de risco de doença mental, os pesquisadores descobriram que uma ventriculomegalia pré-natal branda pode prenunciar um desenvolvimento precoce anormal do cérebro em recém-nascidos¹⁵ e constituir um sintoma de transtornos neuropsiquiátricos associados ao aumento dos ventrículos. Um estudo semelhante foi realizado durante os períodos pré-natal e neonatal para identificar anomalias cerebrais estruturais associadas aos riscos genéticos de esquizofrenia.¹⁶ Os resultados não mostraram anomalias importantes em recém-nascidos de risco, sugerindo que as anomalias cerebrais estruturais aparecem durante o desenvolvimento pós-natal do cérebro.

Esses estudos mostram a importância da neuroimagem e da análise de imagens para avaliar as diferenças no desenvolvimento do cérebro entre faixas etárias específicas, bem como a necessidade de estender a análise longitudinal de dados aos estudos transversais. Esse tipo de análise inclui informações sobre o desenvolvimento precoce de sujeitos individuais.

Lacunas da pesquisa

Enquanto que o progresso em neuroimagem avançada e em metodologia de análise das imagens avança rapidamente, ainda existem grandes lacunas na compreensão da relação entre as informações das imagens observadas e a neurobiologia e o funcionamento subjacente do cérebro. Os pesquisadores conseguem fazer mais medições e fornecer mais dados do que podemos atualmente entender, e são necessárias novas metodologias bioinformáticas e estatísticas para compreender melhor quais informações são mais relevantes para cuidar dos pacientes. Essas medições incluem informações muito heterogêneas como dados de imagens, informações genéticas, observações comportamentais, antecedentes familiares, análises de sangue, e muito mais. Essa abundância de informações cria uma lacuna muito grande entre os progressos tecnológicos na coleta de dados e nossa capacidade de interpretação e de compreensão dessas mesmas informações.

Conclusões

A comunidade científica vê progressos relevantes na tecnologia da neuroimagem relativa aos estudos sobre o desenvolvimento do cérebro. Enquanto que os primeiros esforços de pesquisa visavam melhorar as imagens para a faixa etária correspondendo aos primeiros anos de vida, as pesquisas atuais se concentram mais nos aspectos longitudinais do crescimento precoce do cérebro. Imagens repetidas ao longo da faixa etária de interesse só se tornaram possíveis com as novas tecnologias de escaneamento, que fornecem imagens não invasivas em curtos espaços de tempo e aumentam a resolução espacial e o contraste. O fato de poder obter trajetórias de crescimento do cérebro, além de permitir avaliações cognitivas regulares, permitirá que os clínicos tenham uma melhor compreensão da maturação individual do cérebro. Uma comparação entre trajetórias de crescimento individuais é muito diferente de uma avaliação transversal em momentos específicos, uma vez que a análise longitudinal de dados inclui naturalmente a correlação entre medições repetidas e permite assim preservar as mudanças temporais sutis versus a variabilidade transversal.

Implicações para os pais, os serviços e as políticas

Os progressos nas técnicas de neuroimagem pediátrica e a análise de imagens associada vão melhorar nossa compreensão do desenvolvimento saudável e dos eventuais riscos de doença mental e de transtorno cerebral. Há muita esperança que essas informações adicionais conduzirão a um diagnóstico precoce mais acertado, para que uma intervenção terapêutica ótima possa ser aplicada o mais cedo possível, no intuito de alinhar um percurso de desenvolvimento eventualmente atípico com uma trajetória típica. Por exemplo, a pesquisa sobre o autismo^{17,18} constitui um dos principais campos de pesquisa clínica no qual estão sendo envidados grandes esforços para estudar o desenvolvimento precoce do cérebro. Acompanhando a prática da medicina personalizada, planos de tratamento individuais podem ser elaborados para atender o paciente da melhor maneira possível. Por isso, a neuroimagem não invasiva vai se tornar um instrumento importante para coletar informações valiosas sobre a variabilidade do desenvolvimento do cérebro humano, avaliar padrões individuais de crescimento e, talvez, estabelecer correlações estruturais com períodos críticos do desenvolvimento cognitivo humano. Por fim, um diagnóstico e uma intervenção precoces podem, com um pouco de sorte, levar a uma melhoria no atendimento dos pacientes, uma prevenção bem-sucedida e uma redução dos custos relativos aos atendimentos em saúde.

Referências:

1. Lin W, An H, Chen Y, Nicholas P, Zhai G, Gerig G, Gilmore J, Bullitt E. Practical consideration for 3T imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2003 Nov;11(4):615-39, vi.
2. Gilmore JH, Zhai G, Wilber K, Smith JK, Lin W, Gerig G. 3 Tesla magnetic resonance imaging of the brain in newborns. *Psychiatry Res*. 2004 Nov 15;132(1):81-5.
3. Zhai G, Lin W, Wilber KP, Gerig G, Gilmore JH. Comparison of regional white matter diffusion in healthy neonate and adults using a 3T head-only MR scanner. *Radiology*. 2003 Dec;229(3):673-81.
4. Gerig G, Prastawa M, Lin W, Gilmore J. Assessing early brain development in neonates by segmentation of high-resolution 3T MRI. *Lecture Notes in Computer Science LNCS No.2879*, pp. 979-980, Nov. 2003.
5. Prastawa M, Gilmore JH, Lin W, Gerig G. Automatic segmentation of MR images of the developing newborn brain. *Med Image Anal*. 2005 Oct;9(5):457-66.
6. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*. 2006 Jul 1;31(3):1116-28. Epub 2006 Mar 20.
7. Gilmore JH, Lin W, Gerig G. Fetal and neonatal brain development. *Am J Psychiatry*. 2006 Dec;163(12):2046.
8. Joshi S, Davis B, Jomier M, Gerig G. Unbiased diffeomorphic atlas construction for computational anatomy. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S151-60.
9. Davis B., Fletcher PT, Bullitt E, Joshi S. Population shape regression from random design data. *International Journal of Computer Vision*, 2010;90(2):. 255-266.
10. Durrleman S, Pennec X, Trouvé A, Gerig G, Ayache N., Spatiotemporal atlas estimation for developmental delay detection in longitudinal datasets. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2009;12(Pt 1):297-304.
11. Goodlett CB, Fletcher PT, Gilmore JH, Gerig G. Group analysis of DTI fiber tract statistics with application to neurodevelopment. *Neuroimage*. 2009 Mar;45(1 Suppl):S133-42. Epub 2008 Nov 14.
12. Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C, Evans D, Wilber K, Smith JK, Hamer RM, Lin W, Gerig G, Gilmore JH. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *J Neurosci*. 2008 Nov 19;28(47):12176-82.
13. Mukherjee N, Kang C, Wolfe HM, Hertzberg BS, Smith JK, Lin W, Gerig G, Hamer RM, Gilmore JH. Discordance of prenatal and neonatal brain development in twins. *Early Hum Dev*. 2009 Mar;85(3):171-5. Epub 2008 Sep 19.
14. Gilmore JH, Schmitt JE, Knickmeyer RC, Smith JK, Lin W, Styner M, Gerig G, Neale MC., Genetic and environmental contributions to neonatal brain structure: A twin study., *Hum Brain Mapp*. 2010 Aug;31(8):1174-82.
15. Gilmore JH, Smith LC, Wolfe HM, Hertzberg BS, Smith JK, Chescheir NC, Evans DD, Kang C, Hamer RM, Lin W, Gerig G. Prenatal mild ventriculomegaly predicts abnormal development of the neonatal brain. *Biol Psychiatry*. 2008 Dec 15;64(12):1069-76. Epub 2008 Oct 2.

16. Gilmore JH, Kang C, Evans DD, Wolfe HM, Smith JK, Lieberman JA, Lin W, Hamer RM, Styner M, Gerig G. Prenatal and neonatal brain structure and white matter maturation in children at high risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2010 Sep;167(9):1083-91. Epub 2010 Jun 1.
17. Belmonte MK, Mazziotta JC, Minshew NJ, Evans AC, Courchesne E, Dager SR, Bookheimer SY, Aylward EH, Amaral DG, Cantor RM, Chugani DC, Dale AM, Davatzikos C, Gerig G, Herbert MR, Lainhart JE, Murphy DG, Piven J, Reiss AL, Schultz RT, Zeffiro TA, Levi-Pearl S, Lajonchere C, Colamarino SA. Offering to share: how to put heads together in autism neuroimaging. *J Autism Dev Disord*. 2008 Jan;38(1):2-13. Epub 2007 Mar 9.
18. Hazlett HC, Poe MD, Lightbody AA, Gerig G, Macfall JR, Ross AK, Provenzale J, Martin A, Reiss AL, Piven J. Teasing apart the heterogeneity of autism: Same behavior, different brains in toddlers with fragile X syndrome and autism. *J Neurodev Disord*. 2009 Mar 1;1(1):81-90

Utilizando eletroencefalografia (EEG) para medir maturação do córtex auditivo em bebês: processando frequência, duração e localização do som

Laurel J. Trainor, PhD

McMaster University, Canadá

Junho 2010

Introdução

O sistema auditivo desempenha três funções principais – identificar e localizar objetos, perceber sons musicais e compreender a linguagem –, que se baseiam no processamento eficiente das características básicas do som. A eletroencefalografia (EEG) pode ser utilizada para medir, por exemplo, de que forma o córtex auditivo de bebês processa frequência, diferenças temporais finas e localização de sons. Em particular, a resposta do cérebro a um evento sonoro – o potencial relacionado a evento, ou PRE – modifica-se com a idade em relação à morfologia – ou seja, quais picos positivos e negativos estão presentes em quais locais de registro no couro cabeludo – amplitude e latência dos picos presentes.¹ Em termos de desenvolvimento, os PRE também podem ser analisados quanto à mudança de frequência com a idade, em atividades de onda em fase e fora de fase em diferentes zonas de frequência, tais como alfa, beta e gama.^{2,3} Muitos fatores também contribuem para essas mudanças. Processos como ondas de mielinização, proliferação sináptica, eliminação sináptica, e a presença e o volume de diversos neurotransmissores estão sob amplo controle genético.^{4,5} Tais processos permitem o desenvolvimento de circuitos mais eficientes de processamento de características auditivas. Ao mesmo tempo, os detalhes das redes formadas são amplamente afetados por fatores experienciais, de tal forma que conexões sinápticas que recebem estímulos simultâneos são fortalecidas, ao passo que outras são enfraquecidas ou eliminadas. Assim sendo, experiências específicas com sons, tons, sons com diferenças temporais finas e sons provenientes de diferentes localizações espaciais afetam o desenvolvimento auditivo. Em um nível mais complexo, o sistema musical específico e o sistema de linguagem aos quais bebês ou crianças são expostos também contribuem substancialmente para a maturação auditiva, possibilitando o processamento eficiente de determinados sistemas de tons musicais, estruturas rítmicas e categorias fonêmicas.⁶

Neste artigo são destacadas as expressivas modificações observadas em PRE durante o desenvolvimento e as formas de utilização dessas alterações como indicadores diagnósticos de anormalidade auditiva precoce.

Do que se trata

A capacidade auditiva básica é essencial para a aquisição de habilidades linguísticas e musicais que possibilitarão a comunicação e o desenvolvimento social e emocional saudável. PRE auditivos, extraídos de registros de EEG em resposta a sons, podem acompanhar o desenvolvimento do processamento auditivo. Neste artigo são apresentados os conhecimentos atuais sobre o desenvolvimento normal de respostas de PRE a características auditivas básicas, sobre a forma como se modificam com a idade, e como são afetados pela experiência musical. PRE relacionados à audição podem ser utilizados como indicadores diagnósticos de desenvolvimento inicial de anormalidades auditivas centrais.

Problemas

Seria bastante útil diagnosticar dificuldades de processamento auditivo no início do desenvolvimento, uma vez que quanto mais cedo são identificados os problemas, maior é a chance de sucesso no tratamento. Atualmente, os limites da audição podem ser estabelecidos por meio dos PEATE - respostas auditivas do tronco encefálico^a - em recém-nascidos⁷ e de medidas comportamentais, tais como a rotação condicionada da cabeça em bebês mais velhos.⁸ No entanto, os PEATE não fornecem informações sobre o processamento de características sonoras, tais como frequência, duração e localização do som, assim como não contemplam o processamento de som no córtex. Medidas comportamentais são limitadas, uma vez que não dispõem de condições e controle experimental para fornecer informações confiáveis sobre cada bebê. Devido a restrições de movimento e ao barulho do *scanner*, é muito difícil realizar Ressonância Magnética funcional (RMf) com bebês e crianças pequenas. Portanto, os PRE derivados de registros de EEG constituem um método de opção para analisar o desenvolvimento auditivo inicial e a maturação do córtex auditivo.

Contexto de pesquisa

Em adultos, a apresentação de um som resulta em uma série de potenciais evocados (PE) originados em áreas auditivas. Tendo em vista que o córtex auditivo está localizado perto da

fissura de Sylvius, despolarizações sincrônicas de neurônios, cujos axônios abarcam camadas corticais, tendem a criar campos elétricos no couro cabeludo com polaridade oposta nas regiões frontal e occipital. As séries de PE incluem o P1 – primeiro potencial positivo da região frontal –, aproximadamente 50ms após o início do estímulo; o N1, aproximadamente 100ms; e o P2, aproximadamente 180ms. A atenção a estímulos e o desempenho de tarefas relacionadas a estímulos resultam em novos componentes de PE. Outro componente obrigatório ou pré-atencional é o *Mismatch Negativity* (MMN). O MMN é obtido em um paradigma excêntrico no qual sons (ou sinais de determinada categoria) repetidos (padronizados) são eventualmente substituídos por um som (ou sinal de uma categoria diferente) diferente (irregular).⁹ O som irregular produz uma negatividade adicional entre 150ms e 250ms após seu início. O MMN é particularmente interessante, pois é elaborado para refletir um mecanismo automático de detecção de mudanças.

Questões-chave de pesquisa

Quais são as vias de desenvolvimento para P1, N1, P2 e MMN? Esse desenvolvimento é afetado por experiências? A maturação do córtex auditivo pode ser determinada por meio da medida de PRE sonoro?

Resultados de pesquisas recentes

Independentemente de N1 e P2 serem respostas obrigatórias em adultos, somente são observados com clareza em crianças depois dos 4 anos de idade, em resposta a tons musicais e tons de onda seno.^{10,11} É interessante observar que N1 e P2 aumentam em amplitude e diminuem em latência com a idade, alcançando uma amplitude máxima entre 10 e 12 anos de idade. A amplitude diminui a partir de então, alcançando níveis adultos por volta dos 18 anos de idade. Aparentemente, a trajetória de desenvolvimento de N1 e P2 está relacionada à maturação das conexões neurais nas camadas II e superior III.¹² Dados extraídos de autópsias em humanos mostram que a expressão de neurofilamento, que possibilita a transmissão mais rápida de sinais neurais, começa a surgir nessas camadas apenas por volta dos 5 anos de idade, e só atinge níveis adultos após os 12 anos. A maioria das conexões com outras áreas corticais aumenta nessas camadas, sugerindo que essa imaturidade prolongada pode estar relacionada a processos de “*top-down*”, ou a controle executivo da percepção auditiva. Curiosamente, crianças em idade pré-escolar envolvidas em aulas de música mostram componentes de N1 e P2 equivalentes aos de crianças de dois a três anos mais velhas, sugerindo que aulas de música afetam o controle

executivo da audição.¹¹

Embora seja difícil medir N1 e P2 em bebês, o MMN pode ser medido logo no início do desenvolvimento.^{1,13} É interessante observar que as pesquisas mostram que em bebês muito pequenos mudanças eventuais na frequência, na dimensão de uma lacuna temporal ou na localização de um som resultam em aumento da amplitude de uma positividade frontal lenta. Esse componente não está presente em adultos. Alguns meses após o nascimento, surge no PRE um MMN semelhante ao de um adulto (componente de negatividade frontal mais rápido). Para uma discriminação simples de frequência, o MMN está presente aos três meses.^{14,15} No entanto, para ouvir a frequência fundamental ausente, o MMN não é observado antes de quatro meses,¹⁶ e para ouvir alterações no padrão da frequência, a resposta imatura positiva lenta permanece aos 6 meses de idade.¹⁷ Para a detecção de pequenas lacunas de silêncio em um tom, o MMN semelhante ao do adulto surge por volta dos 4 a 6 meses de idade.¹⁸ A localização do som permanece imatura por um longo período, de tal modo que mesmo aos 8 meses de idade a resposta positiva lenta ainda está presente, mas não o MMN semelhante ao do adulto.¹⁹ Portanto, a idade na qual o MMN semelhante ao do adulto surge depende da característica do som sob investigação.

Lacunas de pesquisa

Até o momento, foram realizados poucos estudos nessa área e, portanto, os conhecimentos sobre as vias normais de desenvolvimento ainda são bastante limitados. Além disso, há poucos estudos relacionados a interações multissensoriais e à forma como estas se desenvolvem. A análise do desenvolvimento de atividade oscilatória por meio de análises de frequência de dados obtidos por EEG constitui uma área promissora de pesquisas recentes. Dados preliminares sugerem cursos de tempo de desenvolvimento protraídos para atividades nas frequências beta e gama, e efeitos no treinamento musical.^{2,3} Por fim, para compreender de que forma o desenvolvimento funcional do córtex auditivo está relacionado com o desenvolvimento anatômico, será necessário realizar conexões entre os estudos com humanos e com animais.

Conclusões

O desenvolvimento auditivo e a maturação do córtex auditivo podem ser analisados para diferentes características sonoras com potenciais relacionados a eventos (PRE) derivados de registros de EEG. O córtex auditivo mostra uma trajetória de desenvolvimento muito prolongada,

sendo que respostas completamente maduras a sons simples somente são alcançadas por volta dos 18 anos de idade. Ao mesmo tempo, as respostas do cérebro a mudanças eventuais em um estímulo auditivo repetido podem ser medidas em bebês muito novos. Quando surge a morfologia de PRE semelhante à do adulto para detectar mudanças de sons, depende de determinada característica sonora: primeiro para frequência (3 meses), posteriormente para pequenas alterações temporais (de 4 a 6 meses) e, por fim, para padrões de frequência e localização de sons (após os 8 meses de idade).

Implicações para pais, serviços e políticas

É essencial a identificação precoce de problemas do processamento auditivo central – quando os limites de audição são normais – uma vez que grande parte da aquisição musical e de linguagem ocorre durante os primeiros anos de vida. Os PRE derivados de EEG oferecem a possibilidade de identificar padrões para as idades nas quais diversos marcos de desenvolvimento são alcançados. Tais padrões podem ser avaliados para saber se o bebê segue uma trajetória normal de maturação.

Referências

1. Trainor LJ. Event related potential measures in auditory developmental research. In: Schmidt L, Segalowitz S, eds. *Developmental psychophysiology: Theory, systems and methods*. New York, NY: Cambridge University Press; 2008:69-102.
2. Shahin AJ, Roberts LR, Chau W, Trainor LJ, Miller LM. Musical training leads to the development of timbre-specific gamma band activity. *Neuroimage*. 2008;41(1):113-122.
3. Shahin AJ, Trainor LJ, Roberts LE, Backer, KC, Miller LM. Development of auditory phase-locked activity for music sounds. *Journal of Neurophysiology* 2010;103(1):218-229.
4. Moore JK, Linthicum FH Jr. The human auditory system: A timeline of development. *International Journal of Audiology* 2007;46(9):460-478.
5. Murphy KM, Beston BR, Boley PM, Jones DG. Development of human visual cortex: A balance between excitatory and inhibitory plasticity mechanisms. *Developmental Psychobiology* 2005;46(3):209-221.
6. Trainor LJ, Corrigan KA. Music acquisition and effects of musical training. In: Riess-Jones M, ed. *Springer handbook on music perception*. New York, NY: Springer-Verlag. In press.
7. Sininger YS, Abdala C. Hearing threshold as measured by auditory brain stem response in human neonates. *Ear and Hearing* 1996;17(5):395-401
8. Werner LA, Marean GC. *Human auditory development*. Madison, WI: Brown & Benchmark Publishers; 1996.
9. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology* 2007;118(12):2544-2590.

10. Ponton CW, Eggermont JJ, Kwong B, Don M. Maturation of human central auditory system activity: Evidence from multi-channel evoked potentials. *Clinical Neurophysiology* 2000;111(2):220-236.
11. Shahin A, Roberts LE, Trainor LJ. Enhancement of auditory cortical development by musical experience in children, *Neuroreport* 2004;15(12):1917-1921.
12. Moore JK, Guan YL. Cytoarchitectural and axonal maturation in human auditory cortex. *JARO - The Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 2001;2(4):297-311.
13. Trainor LJ, He C. Auditory and musical development. In: Zelazo P, ed. *Oxford handbook of developmental psychology*. New York, NY: Oxford University Press. In press.
14. He C, Hotson L, Trainor LJ. Mismatch responses to pitch changes in early infancy. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2007;19(5):878-892.
15. He C, Hotson L, Trainor LJ. Maturation of cortical mismatch responses to occasional pitch change in early infancy: Effects of presentation rate and magnitude of change. *Neuropsychologia* 2009;47(1):218-229.
16. He C, Trainor LJ. Finding the pitch of the missing fundamental in infants. *Journal of Neuroscience* 2009;29(24):7718-7722.
17. Tew S, Fujioka T, He C, Trainor L. Neural representation of transposed melody in infants at 6 months of age. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009;1169(1):287-290. Theme issue.
18. Trainor L, McFadden M, Hodgson L, Darragh L, Barlow J, Matsos L, Sonnadara R. Changes in auditory cortex and the development of mismatch negativity between 2 and 6 months of age. *International Journal of Psychophysiology* 2003;51(1):5-15.
19. Trainor LJ, Sonnadara RR, Tonus K. Development of cortical representations for sound location in infancy. Paper presented at: The 17th Annual Cognitive Neuroscience Society Meeting. April 12-17, 2010; Montreal, Canada.

ªNT: Também denominados Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Encefálico - PEATE.

Percepção auditiva e desenvolvimento inicial do cérebro

Minna Huotilainen, PhD Risto Näätänen, PhD

University of Helsinki, Finlândia

Novembro 2011

Introdução

A percepção auditiva tem início antes do nascimento.¹ Durante o desenvolvimento, o cérebro humano transforma-se em um sistema altamente especializado para as funções de percepção, de memória e de semântica necessárias para compreender e produzir a fala e para apreciar a música. Os marcos para esse desenvolvimento passo a passo estão fundamentados no desenvolvimento neural, e estão fortemente relacionados à exposição auditiva e a ações comunicativas na infância.

Do que se trata

Diversas habilidades de fala e percepção musical estão presentes no cérebro do bebê já no momento do nascimento.² O cérebro do recém-nascido já é capaz de reconhecer vozes e tons familiares que percebeu no período fetal. Da mesma forma, neonatos aprendem novos sons rapidamente, e observam atentamente combinação de informações visuais e auditivas. Estão interessados em associar aquilo que ouvem com aquilo que visualizam. Logo aprendem a correspondência entre determinados fonemas e seus sons, e a forma como lábios, língua e laringe se movem para produzi-los. Algumas habilidades de fala e de percepção musical foram desenvolvidas durante o período fetal, ao passo que outras estão mais “programadas”. Nos primeiros anos de vida, a percepção auditiva torna-se tão acurada e eficiente que permite a compreensão de falas rápidas, mesmo em ambientes barulhentos, o prazer da música e a recuperação refinada de informações a partir de sons produzidos no ambiente.³

Problemas

Sem o recurso dos métodos de pesquisas sobre o cérebro, seria difícil determinar as habilidades de percepção e de memória em bebês. Grande parte dos métodos atuais de pesquisa permite utilizar apenas paradigmas comportamentais muito simples, por meio da comparação de dois

padrões de som curto. No entanto, as pesquisas vêm caminhando para paradigmas mais ecológicos. Um problema importante da utilização de métodos comportamentais é que os resultados dependem não apenas das habilidades da criança em relação à percepção e à memória, mas também de seu estado de motivação e estimulação.

Contexto de pesquisa

A tradição na pesquisa cognitiva do cérebro avança em direção a paradigmas de investigação com maior validade ecológica, que utilizam palavras e discurso naturais. O Potencial Relacionado a Eventos (PRE),⁴ extraído por meio de eletroencefalograma (EEG), fornece informações com precisão de milésimos de segundo sobre os processos cerebrais subjacentes às funções de percepção e de memória auditivas – ou seja, reconhecer vozes e fonemas, recordar padrões de sons, constatar semelhanças entre sons –, ao passo que a Ressonância Magnética funcional (RMf)⁵ fornece boa resolução espacial das áreas envolvidas nas tarefas de percepção em bebês e crianças. O *Mismatch Negativity (MMN)*,^{6,7,8} principalmente quando registrado nos novos e eficientes paradigmas, como o paradigma multicaracterístico^{9,10,11} é uma ferramenta básica na área de pesquisas de PRE, uma vez que fornece uma medida da precisão perceptual para quase todos os parâmetros acústicos mais importantes, tais como frequência, intensidade, duração, estrutura temporal e localização da fonte sonora.^{10,11} Além disso, para sons falados, também podem ser analisados parâmetros como identidade de vogais ou consoantes, tom de voz, etc.¹¹ E esse tipo de paradigma vem sendo desenvolvido atualmente para determinar a capacidade de perceber aspectos diferentes da fala natural e de sons musicais, que também podem ser utilizados com bebês. Alguns métodos experimentais de treinamento estão disponíveis para fortalecer as habilidades perceptivas sempre que problemas de percepção da fala são observados em bebês. No futuro, métodos precoces de treinamento de percepção da fala farão parte do cuidado padrão para esses bebês.

Questões-chave de pesquisa

Quais são os marcos de desenvolvimento relacionados à percepção e à memória auditivas? Quais são os correspondentes neurais desses marcos? Qual é o papel da exposição auditiva no desenvolvimento da audição? As medições cerebrais conseguem mostrar problemas iniciais de percepção auditiva que podem levar a criança a apresentar problemas como dislexia ou atraso na aquisição da fala? Quais são as atitudes disponíveis quando tais problemas são observados? Atualmente, as pesquisas concentram-se na compreensão de mecanismos relacionados à

percepção auditiva no cérebro do bebê, e na aplicação das informações obtidas para compreender problemas de percepção de fala em bebês e crianças, individualmente, e para mostrar resultados de métodos diferentes de treinamento.

Resultados de pesquisas recentes

Resultados recentes de estudos realizados com indivíduos saudáveis revelaram que o cérebro do recém-nascido é surpreendentemente habilidoso para detectar sons, diferenças em características sonoras e até mesmo regularidades no ambiente auditivo.¹² Resultados recentes de estudos aplicados mostram que deficiências claras, principalmente na resposta de MMN, são constatadas já em recém-nascidos e em bebês lactentes quando são prematuros,¹³ têm alto risco de dislexia¹⁴ ou sofreram problemas metabólicos durante a gestação.¹⁵ Para alguns bebês, as respostas do cérebro relacionadas à detecção de mudanças na duração do som de fala ou de mudança de fonemas são muito fracas ou inexistentes. Isto significa que mecanismos automáticos de detecção de mudanças nos sons de fala no cérebro de um bebê saudável não estão funcionando normalmente, comprometendo a detecção desses sons.

Lacunas de pesquisa

Atualmente, existem diversas ideias para solucionar logo no início os problemas de percepção da fala e de aquisição da linguagem. Frequentemente, esses métodos utilizam aprendizagem passiva – ou seja, aprendizagem por meio de fitas gravadas ou de brinquedos que emitem sons, etc. São necessárias evidências científicas para verificar se esses métodos funcionam, como funcionam, e quais deles seriam os mais eficientes.

Conclusões e implicações

O sistema auditivo desenvolve-se rapidamente no cérebro do feto e do neonato. É importante orientar esse desenvolvimento em sua direção natural, o que se consegue garantindo ao bebê e à criança um ambiente auditivo seguro contra ruídos fortes e contínuos, e que inclua uma profusão de falas e músicas dirigidas a eles, principalmente canções. Não há comprovação de que sons de fala ou música em segundo plano – por exemplo, o som da televisão – favoreçam o desenvolvimento linguístico da criança: a fala e a música devem ser direcionadas à criança em uma situação de vínculo real e de forma comunicativa. Até mesmo bebês podem envolver-se em uma comunicação. Bebês aprendem muito rapidamente. A comunicação entre bebês e crianças mais velhas é muito eficaz para a aquisição da fala.

O sistema auditivo torna-se especialmente vulnerável após um parto prematuro. Para esses bebês, é preciso oferecer, sempre que possível, um ambiente calmo, com sons de fala e canções direcionadas a eles, em um ritmo de acordo com seu tratamento individual, se possível, mesmo durante o período de cuidados intensivos.

Bebês aprendem a produzir fonemas por tentativa e erro, ao ouvir e observar a pessoa que fala com eles. Para aprender a falar, é importante que o bebê e o seu interlocutor façam contato com o olhar. A duração do contato com o olhar é determinada pela criança ou pelo bebê e depende de sua idade. No início, deve durar alguns segundos.

É essencial que crianças com problemas de aquisição de fala estejam em um ambiente calmo ao ouvir esse tipo de som.

A atenção compartilhada é vital para a aquisição da fala. Os adultos devem buscar ativamente momentos de atenção compartilhada com os bebês. Quando um bebê aponta para um objeto e o adulto pronuncia o nome do objeto algumas vezes, o bebê aprende muito rapidamente.

Referências

1. Lecanuet JP, Schaal B. Fetal sensory competencies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1996;68:1-23.
2. Kuhl PK. Early language acquisition: cracking the speech code. *Nature Reviews Neuroscience* 2004;5:831-843.
3. Zwicker E, Fastl H. *Psychoacoustics: Facts and models*. 2nd updated ed. New York, NY: Springer; 1999. Springer Series in Information Sciences.
4. Luck SJ. *An introduction to the event-related potential technique*. Cambridge, Mass.: MIT Press; 2005.
5. Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier L. Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science* 2002;298:2013-2015.
6. Näätänen R, Gaillard AWK, Mäntysalo S. Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica* 1978;42:313-329.
7. Näätänen R. The mismatch negativity: A powerful tool for cognitive neuroscience. *Ear & Hearing* 1995;16:6-18.
8. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology* 2007;118:2544-2590.
9. Näätänen R, Pakarinen S, Rinne T, Takegata R. The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:140-144.
10. Pakarinen S, Takegata R, Rinne T, Huotilainen M, Näätänen R. Measurement of extensive auditory discrimination profiles using the mismatch negativity (MMN) of the auditory event-related potential (ERP). *Clinical Neurophysiology* 2007;118:177-185.

11. Kujala T, Lovio R, Lepistö T, Laasonen M, Näätänen R. Evaluation of multi-attribute auditory discrimination in dyslexia with the mismatch negativity. *Clinical Neurophysiology* 2006;117:885-893.
12. Teinonen T, Fellman V, Näätänen R, Alku P, Huutilainen M. Statistical language learning in neonates revealed by event-related brain potentials. *BMC Neuroscience* 2009;10:21.
13. Jansson-Verkasalo E, Valkama M, Vainionpää L, Pääkkö E, Ilkko E, Lehtihalmes M. Language development in very low birth weight preterm children: A follow-up study. *Folia Phoniatrica et Logopaedica* 2004;56:108-119.
14. Lyytinen H, Ahonen T. Developmental pathways of children with and without familial risk for dyslexia during the first years of life. *Developmental Neuropsychology* 2001;20:535-554.
15. deRegnier RA, Nelson C, Thomas Kathleen M, Wewerka S, Georgieff MK. Neurophysiologic evaluation of auditory recognition memory in healthy newborn infants and infants of diabetic mothers. *The Journal of Pediatrics* 2000;137:777-784.

Estresse e desenvolvimento inicial do cérebro

Megan R. Gunnar, PhD, Adriana Herrera, MA, Camelia E. Hostinar, BS

University of Minnesota, EUA

Junho 2009

Introdução

O estresse é uma condição na qual o indivíduo vivencia desafios ao bem-estar físico ou emocional que superam sua capacidade de enfrentamento. Embora alguma experiência com tensões gerenciáveis seja importante para o desenvolvimento saudável, o estresse prolongado, ininterrupto e opressivo pode ter efeitos tóxicos. Frequentemente, esse tipo de estresse tóxico está associado a abuso e negligência na infância.

Durante seu rápido desenvolvimento ao longo dos primeiros anos de vida, o cérebro é particularmente sensível a influências ambientais. O estresse tóxico precoce (ETP) pode provocar hipersensibilidade persistente aos fatores estressantes, e sensibilização dos circuitos neurais e outros sistemas de neurotransmissores que processam informações de ameaças. Essas sequelas neurobiológicas do ETP podem favorecer o desenvolvimento de problemas comportamentais e emocionais de curto e longo prazos, que podem persistir na vida adulta, aumentando o risco de psicopatologias e distúrbios de saúde física.^{1,2}

Do que se trata

As pesquisas começaram a identificar circuitos neurais, estruturas cerebrais e sistemas endócrinos afetados por ETP, assim como seu papel no surgimento de psicopatologias e problemas clínicos. Pesquisas multidisciplinares nas áreas de risco e resiliência, psicopatologia do desenvolvimento, psiconeuroendocrinologia, neurociência e genética molecular e comportamental permitem elucidar os fatores que aumentam a vulnerabilidade a estressores, e aqueles que protegem a criança contra seus efeitos danosos. A compreensão dos mecanismos por meio dos quais o ETP “instala-se” no indivíduo deve ajudar na identificação dos objetivos de intervenção e prevenção e, portanto, tem amplas implicações para políticas e práticas.

Problemas

O sistema de resposta ao estresse compreende o sistema nervoso simpático, os diversos sistemas de neurotransmissores, o sistema imunológico e o eixo hipotálamo-pituitário adrenal^a (HPA).

O eixo HPA mantém a capacidade do organismo de responder a episódios de estresse agudo e prolongado, e é um dos principais focos da pesquisa sobre ETP, uma vez que o cérebro é o principal órgão visado pelos hormônios esteróides produzidos por esse sistema. Em resposta a um estressor, o eixo HPA é ativado, e o hipotálamo e outras regiões do cérebro segregam o hormônio liberador de corticotropina (CRH).

O CRH produzido na amígdala – uma estrutura que participa na orquestração de respostas emocionais – ativa respostas comportamentais ao estresse, tais como lutar/voar, aumento da vigilância, aprendizagem e memória relacionadas à defesa.³ O CRH produzido no hipotálamo – uma estrutura que participa da manutenção da homeostase – estimula a produção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela glândula pituitária (hipófise) que, a seguir, envia um sinal ao córtex das glândulas adrenais para que produzam e liberem cortisol (corticosterona em roedores). O cortisol facilita a adaptação e restabelece a homeostase por meio de mudanças nas dinâmicas internas.

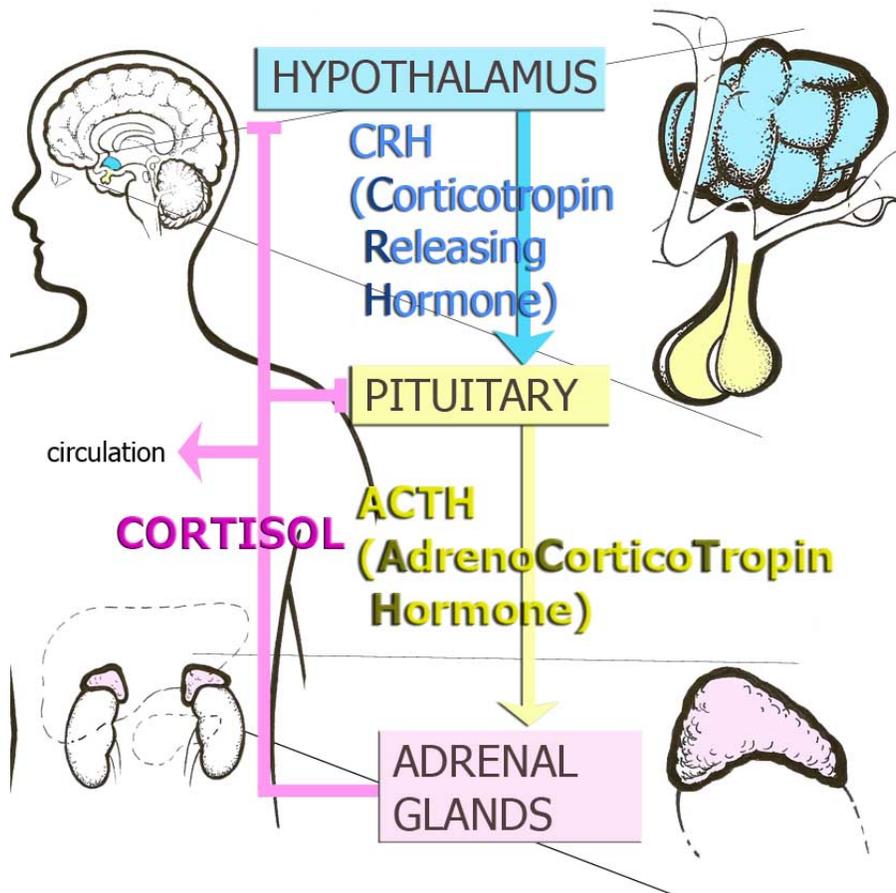


Figura 1: Eixo hipotálamo-pituitário adrenal (HPA) ou eixo hormonal do estresse

Legenda: HIPOTÁLAMO (*HYPOTHALAMUS*); Hormônio Liberador de Corticotropina (CRH - *Corticotropin Releasing Hormone*); PITUITÁRIA (*PITUITARY*); circulação (*circulation*); Hormônio Adrenocorticotropina (ACTH - *AdrenoCorticoTropin Hormone*); CORTISOL; GLÂNDULAS ADRENAIS (*ADRENAL GLANDS*)

Um problema para pesquisadores do estresse em crianças é que, embora os efeitos crônicos do estresse sejam frequentemente revelados por medidas de ACTH e CRH,⁴ sua medição é invasiva e inviável com crianças.⁵ Portanto, a maioria dos pesquisadores baseia-se em amostras de cortisol obtidas na saliva, o que impõe determinados limites quanto a explicações da regulação e da desregulação do sistema. Além disso, os pesquisadores devem considerar que outros fatores podem afetar os níveis de cortisol – tais como o período do dia, a idade da criança, ciclos de sono/vigília, e o contexto social. No entanto, pesquisas sobre esse sistema neuroendócrino vêm florescendo graças à utilização de medidas de cortisol na saliva.

Outro desafio crítico é a natureza complexa e multifacetada do estresse na infância. Os pesquisadores devem considerar: (1) o(s) tipo(s) de estresse enfrentado(s) pela criança, sua

cronicidade e gravidade; (2) o ambiente familiar; (3) mecanismos psicológicos de enfrentamento e defesa; (4) diferenças individuais quanto à reatividade; (5) e o *status* de desenvolvimento. A trajetória do estresse para a psicopatologia e/ou problemas clínicos provavelmente envolve muitos fatores ambientais, que interagem ininterruptamente com o código genético singular do indivíduo para estimular o funcionamento do HPA e o desenvolvimento do cérebro.

Contexto de pesquisa

A análise da relação entre estresse e desenvolvimento do cérebro em humanos baseia-se em tecnologia que apenas recentemente tornou-se disponível, inclusive técnicas de imagem que permitem avaliar o desenvolvimento e a atividade do cérebro – por exemplo, RM estrutural e funcional, MEG (magnetoencefalografia) etc. –, as medidas eletrofisiológicas da atividade cerebral e outras técnicas avançadas e sofisticadas para medir o funcionamento do eixo HPA. Esses procedimentos vêm sendo utilizados principalmente em estudos sobre as consequências de ETP em adultos. Apenas recentemente os pesquisadores começaram a analisar os efeitos do ETP sobre o desenvolvimento da criança, e nessa área, a literatura científica não está atualizada. Felizmente, modelos animais desempenharam um papel fundamental para ajudar os pesquisadores a compreender fenômenos que ainda não haviam sido abordados, ou que não poderiam ser esclarecidos por estudos realizados com crianças. Resultados para primatas não humanos e roedores⁶⁻¹¹ forneceram um panorama para que pesquisadores possam formular teorias verificáveis sobre os impactos psicológicos e neurobiológicos do estresse em seres humanos.

Questões-chave de pesquisa

Quais são as fontes que favorecem as diferenças individuais na forma como crianças respondem a fatores estressantes?

Quais são os fatores genéticos e ambientais que protegem a criança contra os efeitos danosos do ETP, favorecendo, desse modo, a resiliência?

Quais são as consequências do ETP no longo prazo? São reversíveis?

Qual é o papel do ETP no desenvolvimento de psicopatologias e de problemas de saúde física?

Resultados de pesquisas recentes

Pesquisas com humanos sugerem cada vez mais que estressores graves e precoces – por exemplo, trauma, maus-tratos, negligência – podem resultar em redução do volume cerebral, desregulação do sistema neuroendócrino de resposta ao estresse, e disfunção límbica, envolvendo regiões como o hipocampo, o córtex pré-frontal medial e a amígdala.¹²⁻¹⁸ Consistente com essas constatações, estudos com animais submetidos a situações graves de ETP evidenciaram inibição de neurogênese, distúrbios da plasticidade neural, neurotoxicidade, e conectividade sináptica anormal. Os períodos sensíveis e as etapas de maior plasticidade do cérebro são particularmente vulneráveis aos efeitos de longo prazo causados por hormônios do estresse, e podem resultar em alteração das trajetórias normais e da organização do cérebro jovem. As pesquisas sugerem também que o ETP pode ter consequências de ordem mental e física que se prolongam até a idade adulta, inclusive maior risco de depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares.^{2,3,19-21}

Em especial, as pesquisas revelaram que o acesso da criança a cuidados que envolvem apoio, dedicação e sensibilidade por parte de adultos desempenha um papel destacado para equilibrar a atividade do sistema HPA, e para proteger o cérebro em desenvolvimento contra efeitos potencialmente danosos de fatores de estresse.^{2,22-24} Crianças que têm um relacionamento seguro com os pais aprendem que quando enfrentam um fator de estresse, podem ficar angustiadas, comunicar suas emoções negativas e conseguir ajuda de seus cuidadores. É provável que esse sentimento de segurança evite a ativação do eixo HPA e de outros sistemas essenciais de mediação de estresse.²²⁻²⁶

Uma pequena parte da literatura emergente sugere que os efeitos negativos do estresse nem sempre são irreversíveis. Intervenções que melhoram o apoio econômico e emocional à criança submetida a estresse importante mostraram-se capazes de melhorar a adaptação comportamental e emocional, assim como a regulação normativa do eixo HPA.²⁷ Pesquisas constataram também que terapia comportamental, assim como terapia medicamentosa podem resultar em modificações neurobiológicas em indivíduos que sofrem de efeitos psicológicos causados por estresse.²⁸ Além disso, há um número crescente de evidências de que algumas vivências com estressores ao longo da primeira infância, principalmente experiências que melhoram a capacidade da criança de gerenciar o estresse de forma eficaz, podem ter efeitos de *inoculação* do estresse. Em outras palavras, podem reduzir a reatividade dos sistemas neurobiológicos e neuroendócrino a eventos estressantes vivenciados mais tarde, ao longo da vida.^{29,30}

Lacunas da pesquisa

A maior parte das pesquisas sobre ETP realizadas com adultos está baseada em relatórios retrospectivos de experiências de ETP. São necessários estudos prospectivos para elucidar de que forma os tipos de estressores enfrentados pela criança em diferentes momentos de seu desenvolvimento causam impacto no desenvolvimento de respostas fisiológicas e comportamentais a desafios subsequentes. Além disso, pesquisas sobre estresse ainda devem elucidar os processos e mecanismos por meio dos quais o apoio social abranda os efeitos danosos do estresse. Não está claro também de que forma o estresse na infância, em associação com psicopatologias simultâneas, afeta diferencialmente a regulação do eixo HPA. Além disso, são necessários estudos neuroanatômicos e neurofisiológicos para explicar melhor os efeitos de ETP sobre estruturas e processos específicos do cérebro. Por fim, embora seja uma área de pesquisa ativa, ainda não há uma compreensão adequada sobre variações genéticas nas crianças que moderam a reatividade, a regulação e o impacto de respostas ao estresse.

Conclusão

À medida que crescem e se tornam adultos maduros, as crianças enfrentarão, inevitavelmente, muitos desafios previsíveis – por exemplo, o primeiro dia na escola – e imprevisíveis – por exemplo, a perda de um ente querido. Esses desafios dão à criança a oportunidade de aprender como gerenciar o estresse com eficácia, e como regular emoções e desenvolver recursos sociais, comportamentais e cognitivos de adaptação, necessários para superar esses obstáculos. A presença de cuidadores sensíveis e responsivos pode ajudar a criança a adquirir as ferramentas necessárias para lidar com o estresse de forma saudável.

Os primeiros anos de vida constituem um período particularmente sensível, durante o qual o estresse crônico pode levar à desregulação do sistema de estresse, e pode comprometer o desenvolvimento do cérebro. Nem todos os indivíduos estão igualmente em risco de desenvolver consequências neurobiológicas, comportamentais e de saúde relacionadas ao ETP. É provável que fatores genéticos, predisposições emocionais e comportamentais, histórico de estresse, apoio social, *status* de saúde mental, idade e gênero influenciem a reatividade ao estresse e sua regulação. Rastrear as trajetórias através das quais as adversidades ocorridas na primeira infância causam impacto no desenvolvimento subsequente é o principal desafio para a pesquisa do estresse desenvolvimental na próxima década.

Implicações

Embora ainda não tenhamos uma compreensão plena dos processos neurobiológicos e neuroendócrinos por meio dos quais o ETP afeta o desenvolvimento, o estado atual da ciência permite extrair implicações para políticas e práticas. Muitas dessas implicações são apresentadas em um documento de trabalho sobre estresse e arquitetura cerebral, produzido pelo *National Scientific Council on the Developing Child* (Conselho Científico Nacional sobre a Criança em Desenvolvimento), e disponível no *site* do Conselho.^{b31} Essas implicações incluem: (1) a necessidade de fortalecer uma série de serviços informais e formais em apoio a pais que lutam para atender às necessidades de seus filhos; (2) a necessidade de disponibilizar assistência especializada, a custo acessível, para pais e profissionais de atendimento à primeira infância, para que adquiram conhecimentos e habilidades que lhes permitam ajudar crianças com sintomas de reações anormais ao estresse, antes que tais problemas produzam uma patologia; (3) a necessidade de aumentar a disponibilidade de avaliações e tratamentos para crianças pequenas com problemas graves de saúde mental relacionados a estresse; (4) e uma vez que a convivência com pais que usam drogas e têm distúrbios mentais constitui um fator associado a maior risco de exposição de crianças pequenas a estresse tóxico, essas condições e as circunstâncias econômicas a elas relacionadas representam um problema importante de saúde pública que demanda atenção significativa.

Referências

1. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry* 2001;49(2):1023-1039.
2. McEwen BS. Understanding the potency of stressful early life experiences on brain and body function. *Metabolism* 2008;57(Suppl 2):11-15.
3. Heim C, Owen MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of early adverse life events in the etiology of depression and posttraumatic stress disorder: Focus on corticotropin-releasing factor. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997; 821:194-207.
4. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsail R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Journal of the American Medical Association* 2000;284(5):592-597.
5. Gunnar MR, Talge NM. Neuroendocrine measures in developmental research. In: Schmidt LA, Segalowitz S, eds. *Developmental Psychophysiology: Theory, Systems, and Methods*. New York: Cambridge University Press; 2008: 343-366.
6. Francis D, Diorio J, Plotsky PM, Meaney MJ. Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity. *Journal of Neuroscience* 2002;22(18):7840-7843.

7. Levine S, Wiener SG. Psychoendocrine aspects of mother-infant relationships in nonhuman primates. *Psychoneuroendocrinology* 1988;13(1-2):143-154.
8. Sanchez MM, Noble PM, Lyon CK, Plotsky Davis M, Nemeroff CB, Winslow JT. Alterations in diurnal cortisol rhythm and acoustic startle response in nonhuman primates with adverse rearing. *Biological Psychiatry* 2005;57(4):373-381.
9. Schneider ML, Moore CF. Effect of prenatal stress on development: A nonhuman primate model. In: Nelson CA, ed. *Minnesota Symposium on Child Psychology*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 2000: 201-244. Vol 31: Effects of early adversity on neurobehavioral development.
10. Smythe JW, McCormick CM, Rochford J, Meaney MJ. The interaction between prenatal stress and neonatal handling on nociceptive response latencies in male and female rats. *Physiology and Behavior* 1994;55(5):971-974.
11. Suchecki D, Mazzafarian D, Gross G, Rosenfeld P, Levine S. Effects of maternal deprivation on the ACTH stress response in the infant rat. *Neuroendocrinology* 1993;57(2):204-212.
12. Bremner J, Narayan M. The effects of stress on memory and the hippocampus throughout the life cycle: Implications for childhood development and aging. *Development and Psychopathology* 1998;10(4):871-885.
13. De Bellis MD, Baum AS, Birmaher B, Keshavan MS, Eccard CH, Boring AM, Jenkins FJ, Ryan ND. Developmental traumatology, Part 1: Biological stress systems. *Biological Psychiatry* 1999;45(10):1259-1270.
14. Glaser D. Child abuse and neglect and the brain—a review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2000;41(1):97-116.
15. Sapolsky, R. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996;273(5276):749-750.
16. Teicher MH, Anderson SL, Dumont Y, Ito CA, Glod C, Vairuzis C, Giedd JN. Childhood neglect attenuates development of the corpus callosum. Paper presented at: The Annual Meeting of the Society for Neuroscience: November, 2000; New Orleans, LA .
17. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatric Clinics of North America*. 2002;25(2):397-426.
18. Tottenham NH, Hare TA, Quinn BT, McCarry TW, Nurse M, Galvan A, Davidson MC, Thomas KM, McEwen B, Gunnar M, Aronson J, Casey BJ. . Amygdala volume and sensitivity to emotional information following orphanage rearing. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*. In press.
19. Bremner JD, Vythilingam N, Vermeeten E, Adil J, Khan S, Nazeer A, Afzal N, McGlashan T, Elzinga B, Anderson GM, Heniger G, Southwick SM, Charney DS.. Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(6):733-750.
20. Heim C, Newport JD, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33(6):693-710.
21. Yehuda R, Halligan SL, Grossman R. Childhood trauma and risk for PTSD: relationship to intergenerational effects of trauma, parental PTSD, and cortisol excretion. *Developmental Psychopathology*. 2001;13(3):733-753.
22. Gunnar MR. Quality of early care and buffering of neuroendocrine stress reactions: Potential effects on the developing human brain. *Preventive Medicine: An International Journal Devoted to Practice and Theory*. 1998;27(2):208-211.
23. Gunnar MR, Donzella B. Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27(1-2):199-220.
24. Gunnar MR, Larson M, Hertzgaard L, Harris M, Brodersen L. The stressfulness of separation among 9-month-old infants: effects of social context variables and infant temperament. *Child Development* 1992;63(2):290-303.

25. Ahnert L, Gunnar MR, Lamb M, Barthel M. Transition to child care: associations with infant-mother attachment, infant negative emotion and cortisol elevations. *Child Development* 2004;75(3):639-650.
26. Hertzgaard L, Gunnar MR, Erickson M, Nachmias M. Adrenocortical responses to the strange situation in infants with disorganized/disoriented attachment relationships. *Child Development* 1995;66(4):1100-1106.
27. Fisher PA, Gunnar MR, Chamberlain P, Reid JB. Preventive intervention for maltreated preschool children: Impact on children's behavior, neuroendocrine activity, and foster parent functioning. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000;39(11):1356-1364.
28. Baxter L, Schwartz J, Bergman K, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 1992;49(9):681-689.
29. Ellis BJ, Jackson JJ, Boyce WT. The stress response systems: Universality and adaptive individual differences. *Developmental Review* 2006;26(2):175-212.
30. Lyons DM, Parker KJ. Stress inoculation-induced indications of resilience in monkeys. *Journal of Traumatic Stress* 2007;20(4):423-433.
31. National Scientific Council on the Developing Child. Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain. Working Paper No.3; 2005. Available at:
http://www.developingchild.net/pubs/wp/Stress_Disrupts_Architecture_Developing_Brain.pdf Accessed December 18, 2008.

^aNT: Também denominado *eixo hipotálamo-pituitário suprarrenal*.

Notes

b: Consulte também as publicações do Conselho Científico Nacional sobre a Criança em Desenvolvimento disponíveis em:
<http://www.developingchild.net/pubs/wp.html> Consultado em 13 de fevereiro de 2009.

Trauma de infância e responsividade de adultos ao estresse

Christine Heim, PhD

Emory University, EUA

Junho 2009

Introdução

As últimas décadas testemunharam um aumento na conscientização da sociedade sobre maus-tratos na infância, como abusos e negligência, que hoje são considerados um problema de saúde pública de dimensões endêmicas.¹ Além disso, um grande número de crianças vivencia a perda de um dos pais ou vive com pai ou mãe mentalmente doente, que provavelmente não é capaz de prover cuidados parentais contínuos ou adequados. Evidências irrefutáveis sugerem que o trauma sofrido na infância é um importante fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios de humor e de ansiedade, assim como de determinadas patologias – entre as quais cardiopatias e distúrbios como síndromes crônicas de fadiga e de dor.² Na idade adulta, esses distúrbios geralmente manifestam-se ou agravam-se na presença de estresse agudo ou crônico da vida cotidiana. É importante observar que pessoas com histórico de estresse na infância parecem sensíveis aos efeitos adversos de estressores subsequentes sobre a saúde.³⁻⁴ Aparentemente, experiências adversas durante o desenvolvimento induzem à vulnerabilidade aos efeitos do estresse ao longo da vida e, portanto, predispõem a riscos de desenvolver distúrbios relacionados ao estresse.

Do que se trata

Investigações intensas realizadas em pesquisas em neurociência concentraram-se no mecanismo preciso por meio do qual adversidades precoces influenciam a vulnerabilidade ao estresse e o risco de doenças ao longo da vida. Estudos realizados com roedores e primatas não humanos focalizaram os efeitos de experiências precoces sobre a estrutura e o funcionamento do cérebro, inclusive efeitos relativos ao genoma, que podem resultar em respostas alteradas ao estresse. Os resultados sugerem que experiências adversas, como separação da mãe ou cuidados maternos inadequados, produzem mudanças persistentes nos circuitos neurais envolvidos na integração de processos cognitivos e emocionais, controlando o eixo hormonal do estresse e o sistema nervoso autônomo, e regulando estimulação e vigilância. Essas alterações intensificam as respostas

fisiológicas a estressores subsequentes, assim como comportamentos semelhantes à depressão, ansiedade, deficiência cognitiva, sensibilidade à dor e alterações do sono.⁵⁻⁶ É concebível que experiências adversas no início da vida tenham uma ligação causal com o desenvolvimento de diversos distúrbios emocionais e físicos, principalmente em resposta a um desafio.

Problema

Pouco se sabe sobre a possibilidade de constatações dos efeitos neurobiológicos do estresse precoce observado em modelos animais serem traduzidas para seres humanos, e em que medida esses efeitos podem contribuir para o desenvolvimento de distúrbios associados ao estresse precoce em estudos epidemiológicos.

Questão-chave de pesquisa

Uma questão-chave para pesquisas clínicas é saber se experiências adversas na infância estão associadas com alterações neurobiológicas semelhantes às aquelas observadas em modelos animais, e se essas alterações estão relacionadas com distúrbios como uma depressão importante.

Contexto de pesquisa

Estudos clínicos realizados recentemente tentaram identificar mecanismos que vinculem traumas na infância ao risco de patologias na idade adulta. Um primeiro objeto de pesquisa na investigação desse vínculo foi o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) – o principal sistema hormonal que regula a resposta do organismo ao estresse. No nível do cérebro, um hormônio denominado hormônio liberador de corticotrofina (CRH) estimula o eixo HPA. O produto final do eixo HPA liberado pela glândula adrenal é o cortisol – ou seja, o hormônio do estresse. O cortisol exerce múltiplos efeitos sobre o metabolismo, o comportamento e o sistema imunológico, o que ajuda o organismo a adaptar-se ao desafio. Diversas regiões do cérebro modulam o eixo HPA. As regiões do cérebro que inibem o eixo HPA são o hipocampo e o córtex pré-frontal (CPF). A amígdala e as fibras noradrenérgicas do tronco cerebral ativam a resposta ao estresse. O cortisol, por sua vez, fecha o eixo HPA em diversas áreas do cérebro. A exposição sustentada ou aumentada de glucocorticoide (GC) pode causar efeitos adversos sobre o hipocampo, resultando na redução de sinapses e da produção de novos neurônios. Uma superexposição ao cortisol também afeta negativamente o córtex pré-frontal. Esse dano pode reduzir progressivamente o controle do eixo HPA e aumentar as respostas ao estresse.⁷⁻⁸

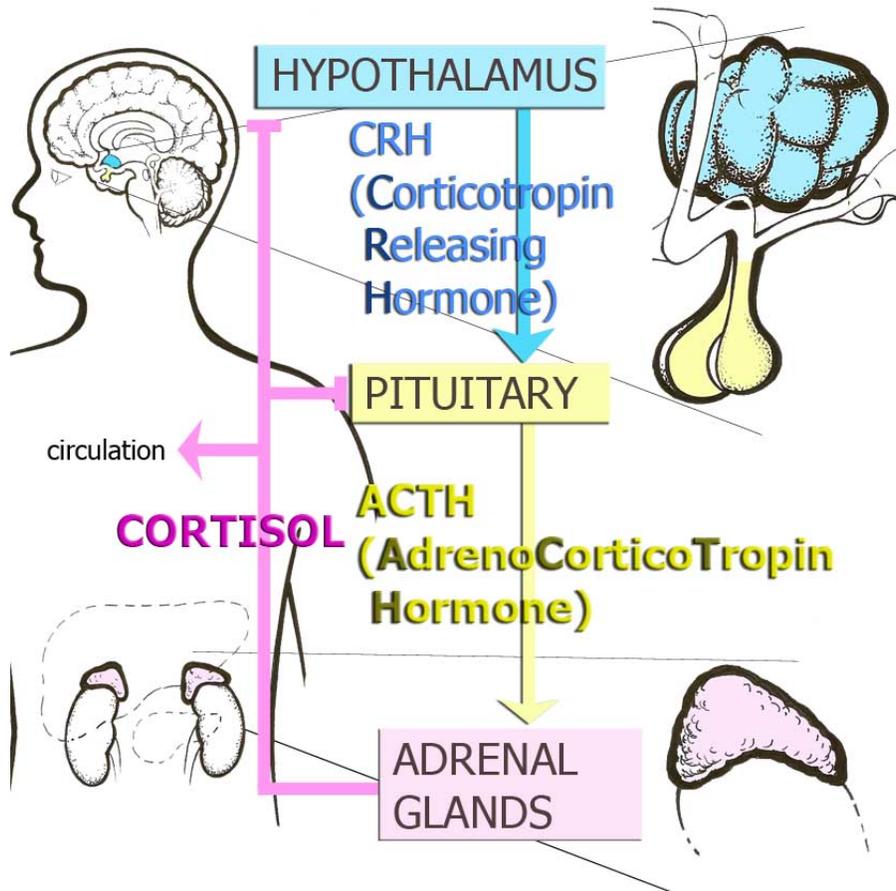


Figura 1: Eixo hipotálamo-pituitário adrenal (HPA) ou eixo hormonal do estresse

: Legenda **HIPOTÁLAMO (HYPOTHALAMUS)**; Hormônio Liberador de Corticotropina (CRH – *Corticotropin Releasing Hormone*); **PITUITÁRIA (PITUITARY)**; circulação (*circulation*); Hormônio Adrenocorticotropina (ACTH – *AdrenoCorticoTropin Hormone*); **CORTISOL**; **GLÂNDULAS ADRENAIS (ADRENAL GLANDS)**

Os neurônios CRH também integram as informações relevantes ao estresse em diversas áreas do cérebro fora do hipotálamo. A administração direta de CRH no cérebro de animais produz uma reação endócrina, autonômica e comportamental que corresponde aos sinais de estresse, depressão e ansiedade. O CRH e outro neurotransmissor – a norepinefrina – interagem em um circuito que conecta a amígdala e o hipotálamo com a área no tronco cerebral denominada locus coeruleus, para regular insônia, ansiedade e medo, e para integrar respostas endócrinas e autonômas.⁹⁻¹⁰

Qualquer ruptura nesses sistemas, como consequência de estresse precoce, certamente pode levar a uma modificação da reatividade ao estresse e a mudanças emocionais, cognitivas e físicas características de distúrbios relacionados ao estresse.

Resultados de pesquisa

Os principais resultados de estudos clínicos retrospectivos em adultos humanos com histórico de trauma na infância são os seguintes:

- a. Em comparação com mulheres do grupo de controle, mulheres que foram vítimas de abusos quando crianças apresentam aumento significativo de hormônio do estresse e do ritmo cardíaco em resposta a estresse psicossocial em laboratório, que consiste em falar em público e efetuar cálculos aritméticos mentalmente. Esse aumento é mais pronunciado em mulheres vítimas de abuso e que naquele momento estão deprimidas.¹¹ Resultados semelhantes foram relatados por adultos que perderam os pais precocemente,¹² o que sugere que os resultados podem ser aplicados a outras formas de estresse precoce.
- b. Algumas mulheres vítimas de abuso, principalmente aquelas que não apresentam depressão, mostram uma redução relativa na produção do cortisol em condições de repouso,¹³ embora os achados não sejam uniformemente consistentes. Sob uma nova situação de estresse, a falta de disponibilidade de cortisol pode favorecer a ativação de sistemas de estresse no cérebro, resultando em reação aumentada ao estresse e em mudanças de comportamento.
- c. A resistência relativa de regiões do cérebro ao cortisol pode igualmente contribuir para a ausência de efeitos reguladores do cortisol. O cortisol exerce seus efeitos por meio de receptores especiais, que podem diminuir em número ou tornar-se insensíveis. Para aferir essa hipótese, pode ser utilizado um teste de dexametasona/CRH. A dexametasona é um glucocorticoide sintético que suprime a ação do eixo HPA. Uma injeção subsequente de CRH provoca uma elevação do cortisol que, em algumas pessoas, anula o efeito supressor. Esse fenômeno é denominado escape, e constitui o marcador mais sensível da hiperatividade do eixo HPA em casos de depressão. Recentemente, o trauma de infância vem sendo associado com o escape acentuado da supressão da dexametasona em homens adultos, principalmente naqueles em estado depressivo, o que sugere uma redução da sensibilidade a ações de feedback do cortisol sob condições de estimulação.¹⁴
- d. Maior reatividade autônoma ao estresse, associada à sensibilidade insuficiente ao cortisol, pode aumentar a ativação imunológica após um trauma na infância. Portanto, homens que

sofrem de depressão e que sofreram traumas graves quando crianças mostram maior ativação imunológica em respostas a estresse psicossocial, de acordo com medidas obtidas por meio de marcadores inflamatórios.¹⁵ Em um recente estudo prospectivo de coortes, marcadores inflamatórios aumentados também foram associados a adversidades na infância.¹⁶ Mensageiros no sistema imunológico – como as citocinas – podem estimular ainda mais os sistemas centrais de CRH, e contribuir para aumentar o risco de diversas patologias – por exemplo, doença cardiovascular e fadiga crônica.

- e. As constatações mencionadas acima são consistentes com o aumento da atividade central de CRH. Assim sendo, foi constatado que os níveis de CRH no fluido que circunda o cérebro estão associados com ocorrências percebidas de estresse e de abuso na infância.^{2,17}
- f. Conforme mencionado acima, o hipocampo é uma das regiões mais plásticas do cérebro, e está criticamente envolvido no controle do eixo HPA, da memória explícita e do condicionamento ao contexto. A separação da mãe e as injeções de CRH durante o desenvolvimento alteram a estrutura e a plasticidade do hipocampo em animais de laboratório. Um hipocampo menor que o normal é uma característica fundamental da depressão. Em diversos estudos, os traumas da infância foram associados com hipocampos de pequena dimensão.¹⁸⁻²⁰ Além disso, hipocampos pequenos em pacientes com depressão foram associados a traumas na infância.²¹ Surtos repetidos de CRH durante o desenvolvimento e/ou reatividade aumentada ao cortisol ao longo do tempo podem contribuir para o tamanho reduzido do hipocampo após traumas sofridos na infância, levando a maior sensibilidade de respostas ao estresse.
- g. Nem todos os indivíduos expostos a traumas na infância desenvolvem um distúrbio, mesmo enfrentando outros desafios. Para compreender a relação entre risco e resiliência, pode-se considerar as interações entre estresse precoce e fatores de disposição, tais como variações genéticas nos sistemas neurobiológicos de resposta ao estresse. Por exemplo, foram demonstrados efeitos moderadores para variações de genes em diversos sistemas cerebrais, inclusive a serotonina e o sistema CRH.²²⁻²⁵ Tais interações genes-ambiente provavelmente refletem moderação genética da resposta funcional do cérebro ao estresse.

Lacunas de pesquisa

Futuras pesquisas devem elucidar a base neural e molecular do aumento do risco após traumas de infância, e integrar esses mecanismos aos achados sobre hormônios e aos sintomas clínicos. São necessários estudos utilizando imagens funcionais para desenvolver modelos de sistemas neurais relativos a não adaptação ao estresse como consequência de adversidades da infância. Devem ser analisadas as interações entre disposições genéticas, gênero e fatores ambientais na indução de modificações no cérebro. Deve ser dada ênfase particular ao estudo do impacto diferencial de diversos tipos de traumas em etapas distintas do desenvolvimento, com o objetivo de identificar fontes de variabilidade de resultados. Essas pesquisas podem identificar marcadores biológicos de risco e gerar alvos precisos, assim como determinar momentos propícios (janelas de oportunidades) para a prevenção de resultados adversos. São necessários estudos longitudinais para atingir esse objetivo e descrever trajetórias de desenvolvimento de resultados adversos, em oposição à resiliência.

Conclusões e implicações

Em conclusão, os resultados de estudos clínicos sugerem que o estresse precoce em humanos está associado a mudanças neurobiológicas de longo prazo, que são comparáveis àquelas descritas em estudos com animais, e sugerem sensibilização ao estresse. Variações genéticas nos sistemas de resposta ao estresse moderam a associação entre trauma de infância e resultados adversos. É importante observar que, nos estudos mencionados acima, as modificações nos sistemas de resposta ao estresse foram observadas apenas nos casos de trauma na infância e depressão, mas não em pacientes depressivos sem estresse precoce significativo. Em conjunto, esses resultados sugerem que muitas das características clássicas da depressão podem derivar de um estresse precoce, o que reflete a predisposição à depressão e, provavelmente, a outros distúrbios em resposta a desafios. Sugerem também que pode haver subtipos biologicamente distintos de depressão e de outras doenças decorrentes de traumas vividos na infância. Essa noção também é apoiada por achados de responsividade diferencial a tratamento com psicoterapia *versus* farmacoterapia em pacientes com depressão crônica relacionada a trauma na infância²⁶ e em pacientes com síndrome do cólon irritável.²⁷ Assim sendo, considerações sobre os fatores de desenvolvimento podem ser úteis para melhorar a classificação diagnóstica de distúrbios somáticos mentais e funcionais e podem, em última instância, orientar decisões sobre tratamento diferencial.

Referências

1. Margolin G, Gordis EB. The effects of family and community violence on children. *Annual Review of Psychology* 2000; 51:445-479.
2. Anda RF, Felitti VJ, Bremner JD, Walker JD, Whitfield C, Perry BD, Dube SR, Giles WH. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2006;256(3):174-186.
3. Dougherty LR, Klein DN, Davila J. A growth curve analysis of the course of dysthymic disorder: the effects of chronic stress and moderation by adverse parent-child relationships and family history. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004; 72(6):1012-1021.
4. Kendler KS, Kuhn JW, Prescott CA. Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women. *Psychological Medicine* 2004; 34:1475-1482.
5. Ladd CO, Huot RL, Thiruvikraman KV, Nemeroff CB, Meaney MJ, Plotsky PM. Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Progress in Brain Research* 2000;122:81-103.
6. Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2005;7(2):103-123.
7. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of Endocrinology* 1999;160(1):1-12.
8. Fuchs E, Gould E. Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *European Journal of Neuroscience* 2000;12(7):2211-2214.
9. Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacological Review* 1991;43(4):425-473.
10. Koob GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biological Psychiatry* 1999;46(9):1167-1180.
11. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2000;284(5): 592-597.
12. Luecken LJ. Childhood attachment and loss experiences affect adult cardiovascular and cortisol function. *Psychosomatic Medicine* 1998;60(6):765-772
13. Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(4):575-581.
14. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biological Psychiatry* 2008;63(4):398-405.
15. Pace TWW, Mletzko T, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, Heim C. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *American Journal of Psychiatry* 2006;163(9):1630-1633.
16. Danese A., Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104(4):1319-1324.
17. Carpenter LL, Tyrka AR, McDougale CJ, Malison RT, Owens MJ, Nemeroff CB, Price LH. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor and perceived early-life stress in depressed patients and healthy control subjects. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(4):777-784.

18. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, Capelli S, McCarthy G, Innis RB, Charney DS. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse--a preliminary report. *Biological Psychiatry* 1997;41(1): 23-32.
19. Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B, Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychological Medicine* 1997; 27(4):951-959.
20. Driessen M, Herrmann J, Stahl K, Zwaan M, Meier S, Hill A, Osterheider M, Petersen D. Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57(12):1115-1122.
21. Vythilingam M, Heim C, Newport DJ, Miller AH, Vermetten E, Anderson E, Bronen R, Staib L, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *American Journal of Psychiatry* 2002;159(12):2072-2080.
22. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301(5631):386-389.
23. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Archives of General Psychiatry* 2005. 62(5):529-535.
24. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH, Gelernter J. 2004. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2004;101(49):17316-1721.
25. Bradley RG, Binder EB, Epstein M, Tang Y, Nair H, Liu W, Gillespie CF, Berg T, Evces M, Heim CM, Nemeroff CB, Schwartz A, Cubells JF, Ressler KJ. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Archives of General Psychiatry* 2008; 65(2):190-200.
26. Nemeroff CB, Heim C, Thase ME, Rush AJ, Schatzberg AF, Ninan PT, Klein DN, McCullough JP, Weiss P, Dunner DL, Rothbaum BO, Kornstein S, Keitner G, Keller MB. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in the treatment of patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2003. 100(24):14293-14296.
27. Creed F, Guthrie E, Ratcliffe J, Fernandes L, Rigby C, Tomenson B, Read N, Thompson DG. Reported sexual abuse predicts impaired functioning but a good response to psychological treatments in patients with severe irritable bowel syndrome. *Psychosomatic Medicine* 2005; 67:490-499.