

CÉREBRO

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 trajetos 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.