ENCICLOPÉDIA
sobre o Desenvolvimento
na Primeira Infância

Desenvolvimento cerebral inicial e desenvolvimento humano

J. Fraser Mustard, PhD The Founders' Network, Founding Chairman

Council for Early Child Development, Toronto, Canadá

Fevereiro 2010

Os anos iniciais do desenvolvimento humano estabelecem a arquitetura básica e a função do cérebro.[1] Esse período inicial de desenvolvimento – da concepção aos 6-8 anos de idade – afeta o estágio seguinte do desenvolvimento, assim como os estágios posteriores. Hoje, por meio da neurobiologia do desenvolvimento, compreendemos melhor como as experiências no início da vida interferem nessas diferentes fases.[1] Um desenvolvimento inicial prejudicado afeta a saúde (física e mental), o comportamento e a aprendizagem na vida futura. A arquitetura e a função do cérebro são modeladas pelas experiências de vida que afetam a arquitetura e a função dos circuitos neurobiológicos.[1,2] Os estímulos transmitidos ao cérebro pelos circuitos sensoriais nos períodos pré e pós-natal, e também nos demais estágios da vida, diferenciam a função dos neurônios e dos circuitos neurais.

Os bilhões de neurônios no cérebro de um indivíduo possuem o mesmo código genético (DNA). Os neurônios são diferenciados para suas diversas funções (por exemplo, visão, audição, tato, comportamento, etc.) por meio da epigênese.[1,3,4,2] Epigênese é o processo molecular e celular que governa a função dos genes. Esses processos incluem metilação do DNA, mudanças na estrutura

©2010-2026 ABILIO | IMPORTÂNCIA DO DESENVOLVIMENTO INFANTIL

da cromatina, RNA não codificador e edição do RNA.[3,4,5] Profissionais que trabalham com epigênese concluíram que a compreensão dos mecanismos que regulam a diferenciação e a função dos genes será um componente crítico da pesquisa neurobiológica no século 21.[3,4,2] As mudanças epigenéticas na função neural afetam os circuitos neurobiológicos que influenciam a saúde (física e mental), o comportamento e a aprendizagem.[2,6,4] Os efeitos da epigênese sobre a função dos genes têm início na concepção, e prosseguem durante o desenvolvimento intrauterino e no desenvolvimento pós-natal.

As experiências que promovem o desenvolvimento do cérebro, por meio dos circuitos sensoriais, incluem o som, o toque, a visão, o cheiro, a alimentação, os pensamentos, as drogas, as contusões, as doenças e outros fatores.[2,4]

Gêmeos idênticos têm o mesmo DNA em seus neurônios (genótipo), mas não terão as mesmas experiências, o que resulta em diferenças por epigênese na expressão genética (fenótipo). Gêmeos idênticos podem ter diferenças de 20% a 30% no comportamento quando adultos (fenótipo)[7]. Essa diferença provavelmente está relacionada a efeitos epigenéticos sobre a função neural no desenvolvimento inicial. Em consequência desses estudos, há um interesse crescente sobre a forma pela qual a epigênese pode ser um fator da esquizofrenia, de distúrbios bipolares e de condições tais como o Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), assim como um fator de saúde física na vida adulta.[2,8,6,9]

Estudos constataram uma hipermetilação da região promotora de DNA no hipocampo de suicidas com história de abusos e negligência na primeira infância,[10] que está ausente em suicidas que não foram vítimas de abusos ou negligência.

Estudos com animais demonstraram afecções epigenéticas na função dos genes. O gene agouti normal do comundongo leva a uma pelagem com pigmento castanho e a um tamanho de corpo normal. O gene agouti variante é dominante sobre o gene normal, e resulta em camundongos obesos com pelagem amarela.[11] Verificou-se que, quando fêmeas prenhes portadoras do alelo variante do agouti recebiam alimentação metílica suplementar ao metilato uterino regulador do gene agouti variante, a cria apresentava extensa metilação do gene e tinha pelagem e porte corporal normais. A cor da pelagem e o tamanho desses camundongos recém-nascidos tinham relação com a quantidade de metilação do gene agouti variante.

Em ratos, o comportamento em resposta a situações estressantes tem correlação com o número de receptores de glicocorticóides no hipocampo cerebral.[4] Quanto maior o número de receptores de glicocorticóide no hipocampo, maior a capacidade do rato adulto para regular os hormônios glicocorticóides e o estresse. Ratos submetidos a lambidas e cuidados zelosos por suas mães após o nascimento perdem a metilação do gene receptor de glicocorticóide, o que conduz a uma boa formação de receptores no hipocampo. Animais com boa formação de receptores exibem melhor regulação do circuito do estresse e são mais fáceis de manipular, ao passo que animais com capacidade reduzida nos receptores de glicocorticóide estressam-se facilmente. Nesses estudos, os pesquisadores descobriram que a administração de um composto (tricostatina A) removeu o efeito epigenético e normalizou o comportamento de estresse dos ratos.[4]

Estudos retrospectivos em seres humanos mostraram que o desenvolvimento no período uterino e na infância influencia os riscos de doenças da fase adulta (diabetes tipo II, hipertensão, ataque cardíaco, obesidade, câncer e envelhecimento).[2,6,12] Os estudos da Kaiser Permanent, da Califórnia,[13] concluiu que adultos com problemas de saúde mental, vício, obesidade, diabetes tipo II, doenças coronárias e outras condições da vida adulta tinham tido desenvolvimento comprometido na primeira infância.

Se estes e outros problemas relacionados ao desenvolvimento são afetados por efeitos epigenéticos na primeira infância, poderia uma intervenção inicial prevenir ou reverter facilmente o processo?

O trabalho de Grantham-McGregor e colegas demonstrou que, se forem nutridas e estimuladas após o nascimento, crianças nascidas com nanismo podem aproximar-se do desempenho de crianças-controle após 24 meses.[14] Esses estudos são compatíveis com a hipótese de que efeitos epigenéticos iniciados durante o desenvolvimento inicial podem ser prevenidos ou revertidos com boa nutrição e estimulação. Estudos realizados em orfanatos na Romênia mostram que crianças colocadas em lares de classe média na Grã-Bretanha, no Canadá e nos Estados Unidos, tendo permanecido pelo menos oito meses em orfanatos, apresentaram, aos 11 anos de idade, desenvolvimento cerebral anormal (cérebro pequeno), eletroencefalograma (EEG) anormal e baixa atividade metabólica – diferentemente de crianças adotadas em até quatro meses após o nascimento.[15] Crianças adotadas tardiamente exibiram, aos 11 anos de idade, comportamentos anormais (TDAH, agressão e quasi-autismo) e desenvolvimento cognitivo insatisfatório (baixo QI). Algumas crianças dos orfanatos foram colocadas aleatoriamente com pais adotivos na Romênia e comparados às crianças mantidas em orfanatos.16 Quando esse estudo foi feito, a

maioria das crianças tinha passado pelo menos dois anos em orfanatos. O QI médio das crianças dos orfanatos foi 71; o QI das crianças colocadas em adoção foi 81; e entre as crianças criadas por seus pais biológicos, o QI foi 110.[16] Crianças que foram adotadas mais cedo se aproximavam do desenvolvimento humano normal, o que não estava ocorrendo com crianças colocadas em adoção após os 2 anos de idade.

Na Carolina do Norte, no estudo *Abecedarian*, crianças afro-americanas com 4 meses de idade foram divididas aleatoriamente em dois grupos: um com um programa anual intensivo de pré-escola e outro sem um programa específico.[17] Ao ingressar no sistema escolar, as crianças de cada grupo foram aleatoriamente colocadas em um programa educacional especial de três anos de duração ou no programa escolar padrão. O programa especial de três anos promoveu alguma melhora nas funções de leitura e de operação com números em crianças que não tinham frequentado o programa pré-escolar, mas o efeito foi pequeno e se perdeu gradualmente. Crianças que haviam frequentado a pré-escola e o programa escolar padrão exibiram desempenho escolar muito melhor, mas com alguma queda de desempenho aos 21 anos de idade. Crianças que haviam frequentado o programa pré-escolar e o programa de três anos de duração exibiram os maiores ganhos e os mantiveram.

Sabemos agora que a qualidade do desenvolvimento da criança ao ingressar na escola é preditiva do desempenho nos programas escolares.[18,19]

Os resultados de estudos sobre neurobiologia do desenvolvimento em animais e em seres humanos fornecem forte evidência que o desenvolvimento neurobiológico inicial tem efeitos sobre a saúde (física e mental), sobre o comportamento e a sobre a aprendizagem nos estágios posteriores da vida. Os países que oferecem programas universais de desenvolvimento inicial de boa qualidade para famílias com crianças pequenas tendem a superar o desempenho de países onde os programas de desenvolvimento inicial são caóticos.[1]

Em meados da década de 1970, Cuba estabeleceu uma estrutura de policlínica para atendimento pré-natal e pós-natal (nutrição, desenvolvimento saudável e estimulação). O notável progresso no *status* da saúde dos cubanos em comparação com outros países caribenhos e latino-americanos provavelmente está relacionado à qualidade do programa policlínico de desenvolvimento inicial (de acordo com relato de A. Tinajero, em 2009). É possível que esse programa, que tinha início com a gravidez, seja também uma razão importante que leva os cubanos a suplantar substancialmente os demais países latino-americanos nos estudos da UNESCO sobre habilidades

em linguagem, alfabetização e operações com números na terceira e na sexta séries.

Sabemos hoje que, assim como a herança genética, os cuidados no início da vida são importantes para o desenvolvimento humano inicial, e que os cuidados nos primeiros anos têm efeitos importantes sobre a aprendizagem na escola e sobre a saúde física e mental por todo o ciclo da vida.

Referências

1. McCain MN, Mustard JF, Shanker S. *Early years study 2: Putting science into action*. Toronto, ON: Council for Early Child Development; 2007.
2. Gilbert SF, Epel D. *Ecological developmental biology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2009.
3. Mehler MF. Epigenetics and the nervous system. *Annals of Neurology* 2008;64(6):602-617.
4. Szyf M, McGowan P, Meaney MJ. The social environment and the epigenome. *Environmental & Molecular Mutagenesis* 2008;49(1):46-60.
5. Fabian MR, Mathonnet G, Sundermeier T, Mathys H, Zipprich JT, Svitkin YV, Rivas F, Jinek M, Wohlschlegel J, Doudna JA, Chen CY, Shyu AB. Yates JR 3rd. Hannon GJ. Filipowicz W. Duchaine TF. Sonenberg N. Mammalian miRNA RISC recruits CAF1 and PABP to affect PABP-dependent deadenylation. *Molecular Cell* 2009;35(6):868-880.
6. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early life conditions on adult health and disease. *New England Journal of Medicine* 2008;359(1):61-73.
7. Caspi A, Moffitt TE, Morgan J, Rutter M, Taylor A, Arseneault L, Tully L, Jacobs C, Kim-Cohen J, Polo-Tomas M. Maternal expressed emotion predicts children's antisocial behaviour problems: using monozygotic twin differences to identify environmental effects on behavioural development. *Developmental Psychology* 2004;40(2):149-161.
8. Mill J, Petronis A. Pre- and peri-natal environmental risks for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(10):1020-1030.
9. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, Heine-Suner D, Cigudosa JC, Urioste M, Benitez J, Boix-Chornet M, Sanchez-Aguilera A, Ling C, Carlsson E, Poulsen P, Vaag A, Stephan Z, Spector TD, Wu YZ, Plass C, Esteller M. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102(30):10604-10609.
10. McGowan PO. Sasaki A. D'Alessio AC. Dymov S. Labonte B. Szyf M. Turecki G. Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience* 2009;12(3):342-348.
11. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects of epigenetic gene regulation. *Molecular & Cellular Biology* 2003;28:5293-5300.
12. Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life. London, UK: BMJ Publishing Group; 1994.
13. Felitti VJ. Anda RF. Nordenberg D. Williamson DF. Spitz AM. Edwards V. Koss MP. Marks JS. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: the Adverse Childhood Experiences (ACE) study. *American Journal of Preventive Medicine* 1998;14(4): 245-258.
14. Grantham-McGregor SM, Powell CA, Walker SP, Himes JH. Nutritional supplementation psychosocial stimulation and mental development of stunted children: the Jamaican study. *The Lancet* 1991;338(8758):1-5.

15. Ames EW. The development of Romanian orphanage children adopted to Canada: *Finalreport to the National Welfare Grants Program: Human Resources DevelopmentCanada*.. Burnaby, BC: Simon Fraser University; 1997.

16. Nelson CA 3rd, Zeanah CH, Fox NA, Marshall PJ, Smyke AT, Guthrie D. Cognitive recovery in socially deprived young children: The Bucharest Early Intervention Project. *Science* 2007;318(5858):1937-1940.

17. Campbell FA, Ramey CT, Pungello E, Sparling J, Miller-Johnson S. Early childhood education: Young adult outcomes from the Abecedarian Project. *Applied Developmental Science* 2002;6(1):42-57.

18. Lloyd J, Hertzman C. From kindergarten readiness to fourth-grade assessment: Longitudinal analysis with linked population data. *Social Science & Medicine* 2009;68:111-123.

19. Wylie C, Ferral H, Hodgen E, Thompson J. Competencies at age 14 and competency development for the Competent Learners study sample. Wellington, NZ: New Zealand Council for Educational Research; 2006.