

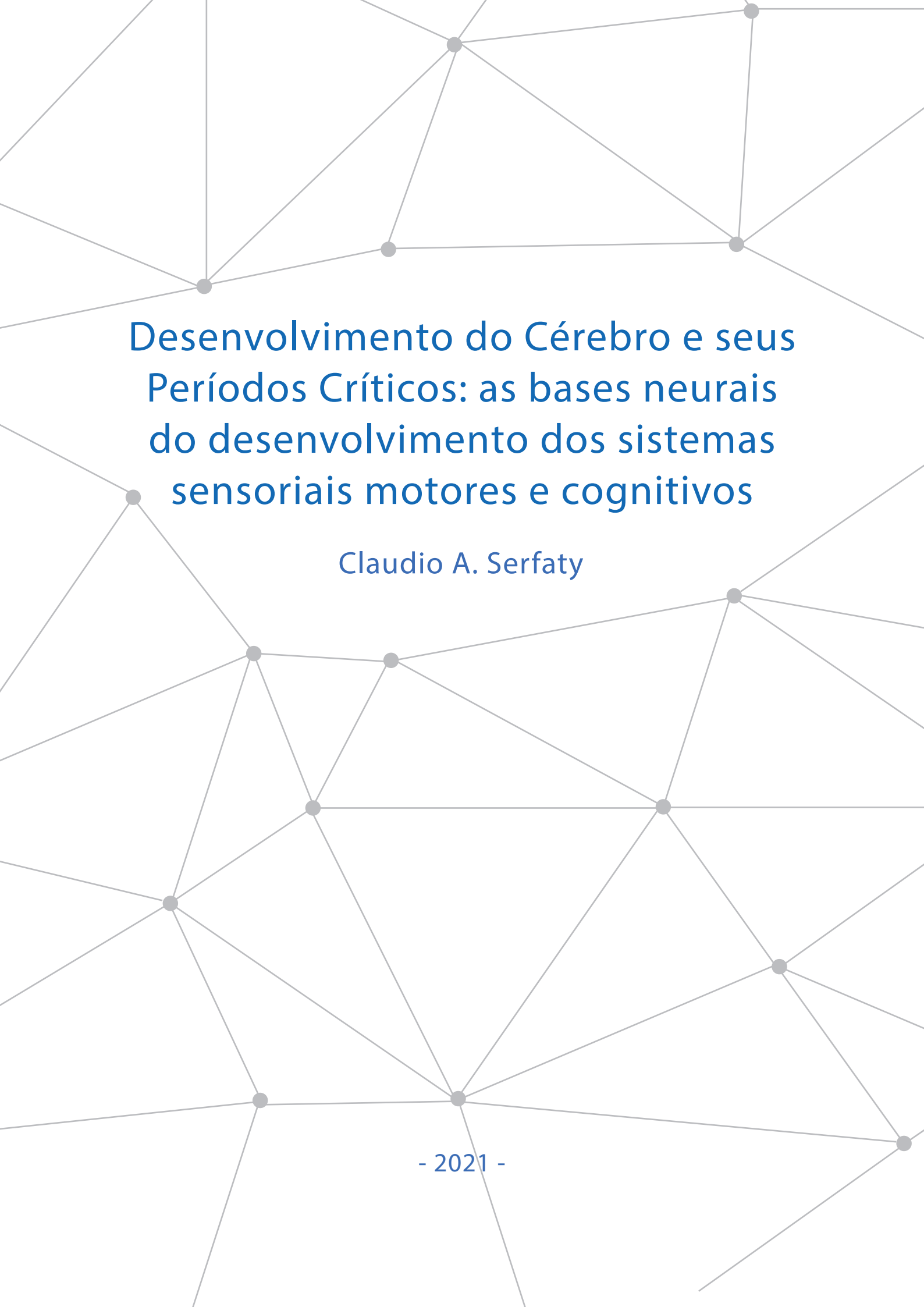


# PEDNEURO

Portal de Educação a Distância em **NEUROCIÊNCIAS**

# Desenvolvimento do Cérebro e seus Períodos Críticos: as bases neurais do desenvolvimento dos sistemas sensoriais motores e cognitivos

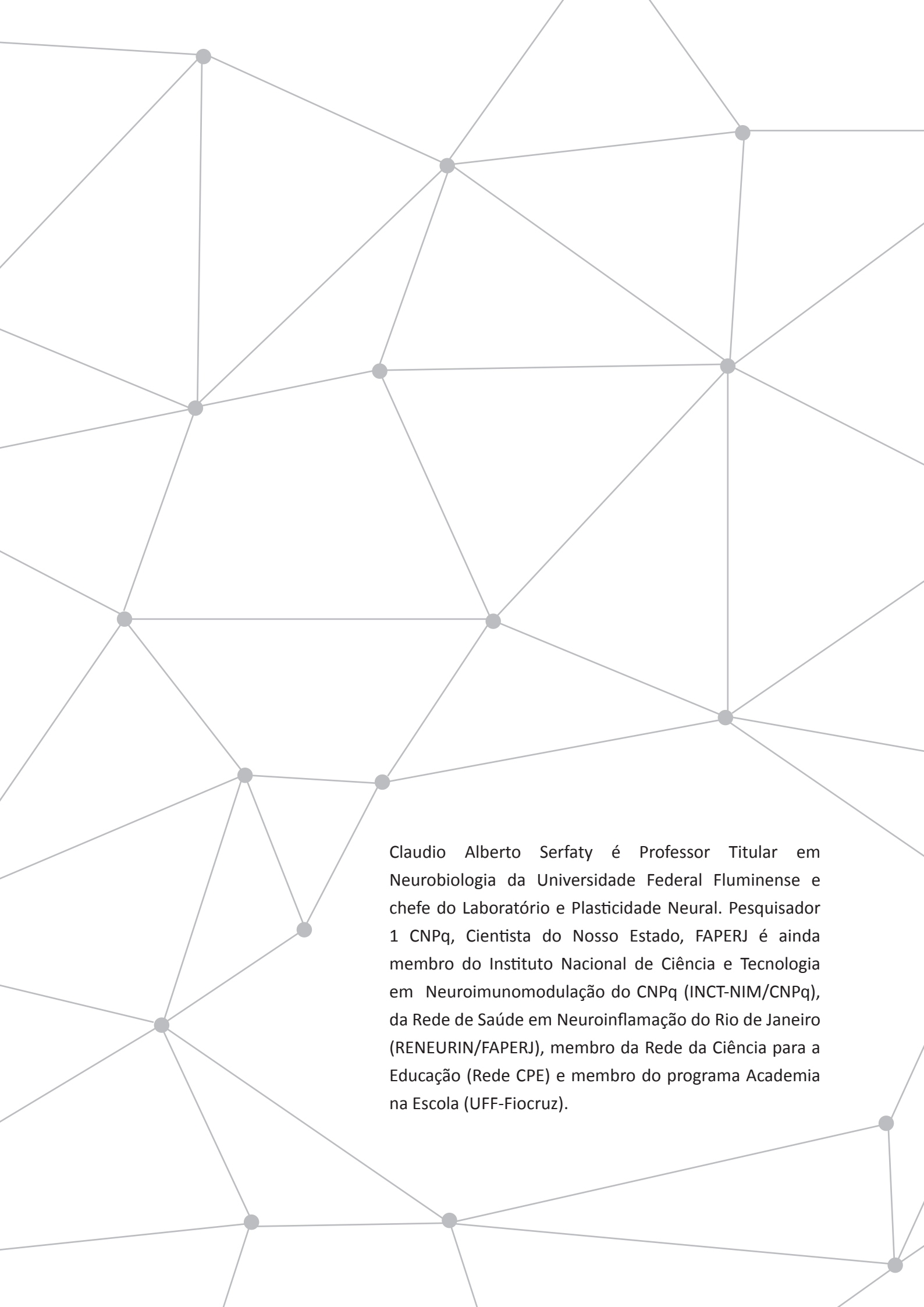
Claudio A. Serfaty



# Desenvolvimento do Cérebro e seus Períodos Críticos: as bases neurais do desenvolvimento dos sistemas sensoriais motores e cognitivos

Claudio A. Serfaty

- 2021 -



Claudio Alberto Serfaty é Professor Titular em Neurobiologia da Universidade Federal Fluminense e chefe do Laboratório e Plasticidade Neural. Pesquisador 1 CNPq, Cientista do Nosso Estado, FAPERJ é ainda membro do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Neuroimunomodulação do CNPq (INCT-NIM/CNPq), da Rede de Saúde em Neuroinflamação do Rio de Janeiro (RENEURIN/FAPERJ), membro da Rede da Ciência para a Educação (Rede CPE) e membro do programa Academia na Escola (UFF-Fiocruz).

**Organização e autoria**

Claudio A. Serfaty

**Projeto Gráfico e diagramação**

Marcos Maurity

**Revisão textual**

Camila Louzada

Copyright © 2021 de Claudio A. Serfaty  
Todos os direitos reservados.

S483

Serfaty, Claudio Alberto

Desenvolvimento do cérebro e seus períodos críticos: as bases neurais do desenvolvimento dos sistemas sensoriais motores e cognitivos/ Claudio Alberto Serfaty. -- Rio de Janeiro:[s.n], 2021.

55p.: 1.5MB

E-book, no formato ePUB

Inclui Bibliografia

ISBN: 978-65-87875-11-8

1. Biologia 2. Ciência da vida I. Serfaty, Claudio Aberto II. Título

CDD 612.82

CDU 612.8

## APRESENTAÇÃO

Claudio Alberto Serfaty é professor titular da Universidade Federal Fluminense (UFF). Pesquisador por escolha, professor por vocação, tem formação em medicina (1984) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), onde também completou o seu mestrado e doutorado, em 1988 e 1994, respectivamente, no Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF-UFRJ). É chefe do Laboratório de Plasticidade Neural da UFF. Foi coordenador do programa de Pós-graduação em Neurociências da UFF (2014-2018) e chefe do departamento de Neurobiologia da mesma universidade.

Desde os primórdios da sua vida acadêmica, Serfaty se interessou pelo estudo das redes neurais, explorando as bases celulares e moleculares envolvidas na construção dos circuitos neurais, tendo se dedicado ao estudo da plasticidade neural por meio de diferentes estratégias experimentais para desafiar o sistema visual de roedores e avaliar como esse sistema respondia promovendo plasticidade. Tornou-se referência na área, tendo formado inúmeros alunos de graduação e pós-graduação que, assim como eu, tiveram a oportunidade de conviver com ele e aprender por meio do seu riso fácil e da sua maneira de explicar mecanismos de alta complexidade, usando exemplos do cotidiano.

O seu talento para falar com propriedade, pautado na ciência baseada em evidências, e de forma simples e acessível, pode ser visto neste livro, no qual, de forma leve e usando exemplos corriqueiros, ele descomplica fenômenos e processos que envolvem o desenvolvimento do sistema nervoso, bem assim a sua capacidade de reorganização, para que o seu entendimento e aprendizado sejam maximizados.

E é dessa forma, munido de um repertório de conhecimento que lhe dá uma grande autonomia e diferencial para discorrer sobre a temática com a qual o Claudio nos brinda com o *e-book* “Desenvolvimento do Cérebro e seus Períodos Críticos: as bases neurais do desenvolvimento dos sistemas sensoriais motores e cognitivos”, que ele se propõe a compor o acervo do primeiro portal de educação a distância em neurociências, o PEDNeuro, vinculado a uma instituição de ensino superior da esfera pública deste país, que tem como principal objetivo a formação continuada de professores da educação básica, de forma gratuita e acessível a todos.

Neste e-book Serfaty nos conta, por meio de uma leitura muito agradável, como o nosso cérebro é construído durante o desenvolvimento, abordando aspectos da formação dos circuitos neurais, maximizados dentro dos períodos críticos do desenvolvimento. Nos leva, ainda, a uma viagem – das moléculas à cognição – trazendo elementos e fenômenos que norteiam mecanismos envolvidos nos processos de aprendizado e memória, tornando compreensível a plasticidade sináptica e a reorganização dos circuitos neurais. E, por fim, aborda os mecanismos biológicos da deficiência mental, despertando a nossa curiosidade.

De maneira criativa e simples, Claudio nos mostra como a neurociência pode contribuir para o desenvolvimento da área da educação, tema que ele tem abraçado, com afinco, nos últimos anos, ao perceber a indissociabilidade que deve existir entre a educação básica e superior, entendendo que são áreas que devem se retroalimentar a fim de promover o desenvolvimento social.

Verdadeiramente acredito que este e-book possa lhe trazer autonomia para a reflexão crítica sobre os temas aqui abordados, na certeza de que estaremos numa grande corrente de conhecimento e, sobretudo, investindo na ciência e educação.

**Priscilla Oliveira Silva Bomfim**

Professora Associada do Departamento de Neurobiologia da Universidade Federal Fluminense  
Chefe do Núcleo de Pesquisa, Ensino, Divulgação e Extensão da UFF (NuPEDEN/UFF).

Membro do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Neuroimunomodulação do CNPq (INCT-NIM/CNPq).

Membro da Rede de Saúde em Neuroinflamação do Rio de Janeiro (RENEURIN/FAPERJ).

Coordenadora geral do programa Academia na Escola (UFF-Fiocruz).

Coordenadora geral do Portal de Educação a Distância em Neurociências (PEDNeuro).

## Prólogo

Este material é fruto de um trabalho em permanente construção, já que leva em conta os avanços de descobertas científicas sobre o tema. Destina-se aos professores de ensino pré-escolar e fundamental e aos profissionais de saúde que lidam com o desenvolvimento infantil. Também é indicado para estudantes de graduação e pós-graduação que entendam a necessidade de comunicar os conhecimentos gerados nos laboratórios de pesquisa para um público que demanda conhecimentos do campo das Neurociências. Por esse motivo, procuramos trazer uma visão mais generalista do desenvolvimento do cérebro, com ênfase especial no seu desenvolvimento pós-natal, quando a interação da criança com seu ambiente é capaz de influenciar a aquisição de suas habilidades/individualidades e influenciar o seu desenvolvimento cognitivo. Nesse sentido, abordamos os mecanismos que envolvem a **formação dos circuitos neurais** e seu impacto no desenvolvimento sensorial, motor e cognitivo. Destacamos o papel da **estimulação ambiental**, o conceito de **períodos críticos do desenvolvimento** e sua importância na formação de circuitos neurais funcionais. Avançamos, ainda, para a discussão dos fenômenos de **aprendizado e memória** e a **plasticidade sináptica** necessária à sua aquisição. No capítulo final, iniciamos uma breve discussão sobre os principais mecanismos biológicos dos principais **distúrbios do desenvolvimento** que impactam os processos de aprendizado, socialização e performance cognitiva. É importante ressaltar que este material não pretende ser uma revisão detalhada desses fenômenos, tampouco deve ser usado como instrumentalização diagnóstica. O objetivo é o de apresentar, para o público leigo, fundamentos de neurociências associados ao desenvolvimento do cérebro e sua relação com transtornos do desenvolvimento na infância e adolescência, na busca de estratégias multidisciplinares para a melhoria da educação e do pleno desenvolvimento das habilidades individuais de cada criança.



## **Conteúdo**

**CAPÍTULO 1 – De que é feito nosso cérebro?**

**CAPÍTULO 2 – O desenvolvimento do sistema nervoso central: a formação dos circuitos neurais**

**CAPÍTULO 3 – Períodos críticos do desenvolvimento do Sistema Nervoso Central**

**CAPÍTULO 4 – Aprendizado e memória**

**CAPÍTULO 5 – Plasticidade sináptica e a reorganização de circuitos neurais**

**CAPÍTULO 6 – Distúrbios do desenvolvimento e seus mecanismos biológicos**

## GLOSSÁRIO

**Árvore dendrítica** – ramificações celulares de neurônios que captam sinais elétricos de outros neurônios através da sinalização por meio de neurotransmissores.

**Axônio** – parte do neurônio responsável pela propagação dos sinais elétricos.

**Barreira hematoencefálica** – estrutura vascular formada pelo endotélio vascular em associação a células gliais. A barreira hematoencefálica protege o sistema nervoso central como uma barreira seletiva da passagem de substâncias do sangue para o tecido nervoso.

**BDNF** – sigla em inglês para o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro. Essa molécula é necessária para a sobrevivência de neurônios.

**Canais iônicos** – poros de natureza proteica, presentes nas membranas neuronais, que permitem o fluxo de íons. Os canais iônicos são seletivos para cada tipo de íon.

**Citocinas** – moléculas proteicas que funcionam como fatores de crescimento no sistema imune e no sistema nervoso central

**Córtex motor** – região do córtex cerebral que concentra os comandos motores.

**DNA** – ácido desoxirribonucleico. Contém as informações genéticas do indivíduo.

**Doença de Alzheimer** – doença neurodegenerativa caracterizada pela degeneração de populações de neurônios e de sinapses que levam a déficits da memória recente e de aprendizado.

**Fatores de crescimento** – moléculas de natureza proteica que são necessárias à produção de neurônios e células gliais, bem como à sua diferenciação e sobrevivência.

**Fosfolipídios** – constituintes das membranas celulares. Possuem uma região composta por ácidos graxos e outra, composta por radicais polares (com afinidade pela água). Quando organizados em uma membrana, as regiões lipídicas se orientam para o centro da membrana, enquanto as regiões polares se orientam para os meios intra e extracelulares.

**Hipotireoidismo** – condição em que se observa redução na produção de hormônios tireoidianos.

**Microcefalia** – quadro de atrofia cerebral. As microcefalias são associadas a graves perturbações cognitivas e motoras do SNC.


**Microglia** – células derivadas do sistema imunológico que colonizam o sistema nervoso central em fases embrionárias. São capazes de interagir com neurônios e demais células gliais, assim como células do sistema imune. Monitoram a atividade neural e reagem a alterações ambientais.

**Moléculas de matriz extracelular** – moléculas de origem proteica presentes no espaço existente entre as células do SNC – a matriz extracelular. As moléculas de matriz extracelular são importantes para orientar a migração e o crescimento axonal.

**Morte celular programada** – processo normal do desenvolvimento do SNC no qual uma parcela de 15 a 50% dos neurônios degenera.

**Neurotransmissores** – substâncias que, produzidas e liberadas por neurônios, medeiam a transmissão de informações nas sinapses.

**Neurotrofinas** – conjunto de moléculas com atividade neurotrófica, ou seja, moléculas necessárias à sobrevivência neuronal.



**NGF** – sigla em inglês para o Fator de Crescimento do Nervo, a primeira neurotrofina descrita.

**Nódulo de Ranvier** – região da superfície do axônio que não é recoberta pela bainha de mielina. Nesses locais a membrana celular fica exposta. Isso permite a geração do potencial de ação que salta de um nódulo de Ranvier para o próximo.

**Plasticidade sináptica** – capacidade de uma sinapse central em se adaptar ao uso. Portanto, é uma propriedade do SNC de se adaptar e modificar estruturalmente em função da experiência.

**Poda sináptica** – processo de eliminação sináptica que ocorre normalmente durante o desenvolvimento pós-natal. A poda sináptica também pode ser observada em condições patológicas, como nas doenças neurodegenerativas e demências.

**Proteínas** – presentes nas membranas biológicas. Elas desempenham funções estruturais – como canais iônicos, receptores para hormônios e neurotransmissores – e funções bioquímicas.

**PSD-95** – proteína da membrana pós-sináptica envolvida na ativação de vias de sinalização intracelular.

**Receptores de membrana** – proteínas de membrana que têm como função reconhecer os neurotransmissores. Uma vez ativados pelos neurotransmissores, os receptores de membrana alteram a atividade do neurônio.

**Receptores NMDA e AMPA** – receptores específicos para o neurotransmissor glutamato. Os receptores NMDA são canais para o íon cálcio, enquanto os receptores AMPA são canais para o íon sódio. A ativação de ambos os receptores ativa (despolariza) o neurônio pós-sináptico. Entretanto, os receptores NMDA só são ativados quando a ativação pós-sináptica, que se inicia através dos receptores AMPA, atinge um determinado limiar.

**Redes neurais** – conjuntos de neurônios associados em redes de processamento.

**Sinapses** – região de contato entre 2 neurônios. O neurônio pré-sináptico é aquele que transmite a informação; o neurônio pós-sináptico, aquele que recebe a informação elétrica.

**Sinapsina 1** – proteína localizada em terminais pré-sinápticos e que é responsável pela liberação de vesículas contendo neurotransmissor.

**Sinaptofisina** – proteína localizada em terminais pré-sinápticos e que é responsável pela liberação de vesículas contendo neurotransmissor por promover a fusão dessas vesículas com a membrana pré-sináptica.

**Sinaptogênese** – processo de formação de sinapses que ocorre durante o desenvolvimento do SNC, incluindo o período pós-natal.

**Terminal sináptico** – região distal do axônio responsável pela comunicação sináptica.

**Zona subventricular** – região situada próxima aos ventrículos cerebrais e que contém, mesmo em adultos, precursores neuronais capazes de proliferação.

## CAPÍTULO 1

### DE QUE É FEITO NOSSO CÉREBRO?

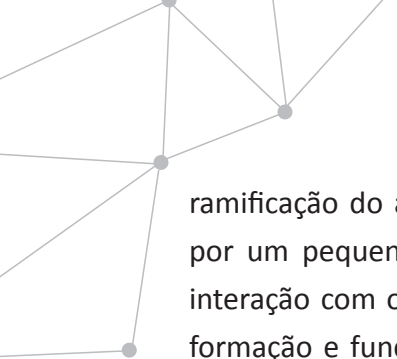
O cérebro é composto basicamente por dois tipos de células – neurônios e células gliais: a macroglia, que inclui astrócitos e oligodendrócitos, e a micróglia, uma população do sistema imune residente no cérebro. Neurônios são células especializadas em gerar, propagar e comunicar a atividade elétrica. As células gliais são células de suporte metabólico e funcional que medeiam inúmeras funções na sinalização química e elétrica no cérebro. Células gliais são tão importantes quanto os neurônios, já que liberam inúmeros fatores de crescimento, mensageiros químicos (gliotransmissores) e moléculas de sinalização fundamentais à homeostasia e resposta às alterações ambientais. Em particular, astrócitos e células microgliais funcionam como uma interface entre o sistema imune e o tecido cerebral, mediando inúmeras respostas adaptativas que visam, em condições normais, promover a proteção e o bom funcionamento dos neurônios e suas sinapses.

Neurônios podem ser considerados como células especializadas em gerar, receber, modificar e transmitir sinais elétricos a outros neurônios. Nos sistemas sensoriais, existem ainda neurônios especializados em captar os estímulos ambientais (luz, som, toque, odor, paladar), transformá-los em sinais elétricos e transmitir essas informações ao sistema nervoso central. Nos sistemas motores, neurônios se conectam a redes de processamento que possibilitam os movimentos coordenados. Nos sistemas cognitivos, neurônios se conectam em redes de neurais que permitem a linguagem, o planejamento de ações, a memória e o aprendizado e o raciocínio lógico e abstrato. Todas essas funções neurais são aprendidas durante o desenvolvimento pós-natal, visto que são extremamente dependentes da estimulação ambiental.

A linguagem pela qual os neurônios se comunicam uns com os outros é a atividade elétrica gerada e propagada por essas células. Essa atividade elétrica gera padrões de comunicação, tal como as letras do alfabeto produzem palavras e frases. Os pulsos elétricos se propagam de neurônio a neurônio, estabelecendo, assim, uma complexa atividade nas **redes neurais** do cérebro.

Para visualizar como a atividade elétrica dos neurônios controla o sistema nervoso central (SNC), vamos imaginar duas situações extremas e patológicas. Em uma crise convulsiva, há um descontrole no padrão de atividade elétrica que se torna excessiva e generalizada no tecido cerebral. Em outra situação, como o estado de coma, induzido por lesões ou pelo excesso de álcool ou tranquilizantes, o cérebro é incapaz de responder a estímulos externos. Por isso, podemos dizer que, em condições normais, a atividade elétrica dos neurônios está sob controle, em equilíbrio.

Sendo assim, podemos dizer que os neurônios são células que produzem, propagam e transmitem atividade elétrica. No entanto, as sinapses e os neurotransmissores são os elementos responsáveis pela transmissão da atividade elétrica entre os neurônios. Uma sinapse típica é formada por um terminal pré-sináptico (formado pela parte mais distal de uma



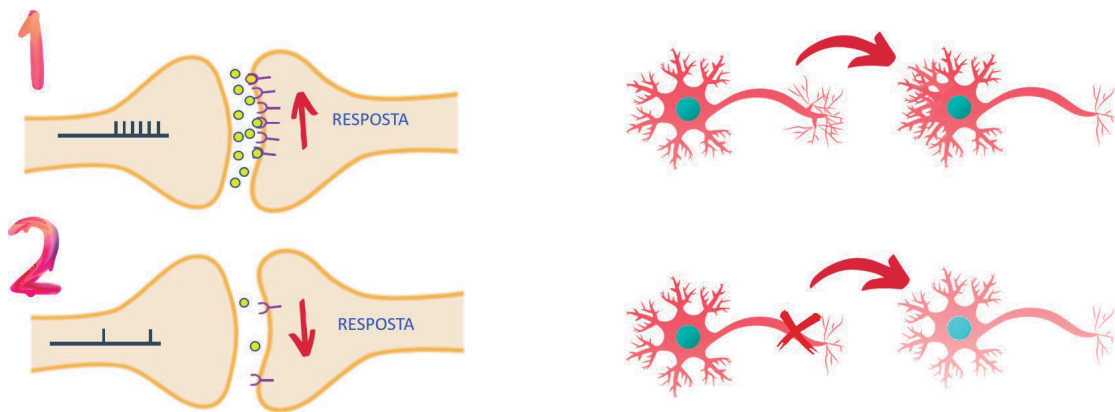
ramificação do axônio) e um terminal pós-sináptico (formado por um dendrito), separados por um pequeno intervalo, a fenda sináptica. Esses elementos celulares estão em íntima interação com os astrócitos e com as células microgliais, cuja sinalização é essencial para a formação e funcionalidade de sinapses do sistema nervoso central. Devemos lembrar que, além das células, ainda temos o contato e a modulação das moléculas da matriz extracelular, que também participam desse mecanismo regulatório da sinapse.

Os neurotransmissores são armazenados no terminal pré-sináptico e liberados na fenda sináptica a cada potencial de ação. Uma vez liberados, os neurotransmissores se difundem até encontrarem, na membrana do neurônio-alvo, os receptores específicos que reconhecem o neurotransmissor e induzem uma atividade elétrica desse neurônio, podendo gerar um novo potencial de ação. Dessa forma, complexas redes neurais que processam informações sensoriais, motoras e associativas podem funcionar.

A ação de certos neurotransmissores pode ativar ou inibir os neurônios pós-sinápticos. Por isso, dizemos que existem sinapses excitatórias que aumentam a atividade de neurônios, ou sinapses inibitórias, com ação oposta. Entre os neurotransmissores mais comuns no sistema nervoso central, podemos destacar o glutamato (o principal neurotransmissor excitatório), o GABA (ácido gama-aminobutírico, principal neurotransmissor inibitório) e outros que podem exercer tanto ações excitatórias quanto inibitórias, como a acetilcolina, a serotonina, a dopamina e a norepinefrina, além dos chamados neuropeptídeos, como as endorfinas e as encefalinas. Nos últimos anos, muito tem se estudado sobre uma nova classe de neurotransmissores: os endocanabinoides. Essas substâncias derivadas de ácidos graxos poli-insaturados têm propriedades neuromodulatórias que controlam o fluxo de informação nas redes neurais e interagem tanto com os neurônios quanto com as células gliais.

Sinapses excitatórias e inibitórias quase sempre coexistem no mesmo neurônio, de forma que, em condições normais, exista um equilíbrio entre sistemas de excitação e de inibição. Esse equilíbrio é necessário à atividade normal dos neurônios e de todo o sistema nervoso central. Por exemplo, substâncias excitantes, como as anfetaminas, aumentam a atividade de certas sinapses excitatórias, gerando um aumento da atividade psicomotora, enquanto as substâncias tranquilizantes, como os benzodiazepínicos (por exemplo, drogas ansiolíticas), aumentam a atividade de sinapses inibitórias.

As principais sinapses excitatórias do SNC se localizam sobre os dendritos dos neurônios-alvo, mais especificamente em pequenas estruturas, os espinhos dendríticos. Esses espinhos são diminutas projeções que ocorrem em cada ramo dendrítico, onde se localizam os principais sítios de transmissão excitatória das sinapses centrais. As sinapses excitatórias que usam o glutamato como neurotransmissor são as mais abundantes no cérebro e se modificam ativamente de acordo com o uso. São sinapses usodependentes. Portanto, o desenvolvimento de circuitos neurais que medeiam as várias funções cerebrais ocorre ao longo da vida pós-natal (Figura 1).



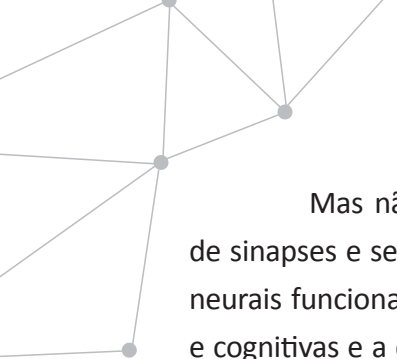
Modificado de Bomfim, P. 2020

Figura 1 – Sinapses usodependentes. O aumento de atividade elétrica no neurônio pré-sináptico resulta em aumento permanente da eficácia sináptica, induzindo alterações estruturais na árvore dendrítica de neurônios pós-sinápticos (1). Por outro lado, a redução da atividade sináptica resulta na redução das respostas pós-sinápticas e eventual eliminação dessas conexões.

**Sinapses usodependentes e espinhos dendríticos.** Cada espinho dendrítico representa um sítio sináptico especializado na recepção de sinais elétricos provenientes de outros neurônios e, graças à sua estrutura peculiar, confere um alto grau de especificidade à transmissão sináptica. Esses espinhos dendríticos são, ainda, estruturas dinâmicas que têm a capacidade de mudar de tamanho conforme o grau de estimulação do neurônio, modificando a maneira como este é influenciado pela atividade elétrica aferente. Espinhos largos possuem mais receptores para o neurotransmissor glutamato e refletem um alto grau de atividade sináptica, enquanto espinhos longos e finos refletem sinapses pouco eficazes ou imaturas. Alterações na morfologia e na quantidade dos espinhos dendríticos são comuns em distúrbios do desenvolvimento, como o autismo, e nas deficiências intelectuais.



<http://www.ipmc.cnrs.fr/~duprat/neurophysiology/dtree.htm>  
<http://www.ipmc.cnrs.fr/~duprat/neurophysiology/spine.htm>



Mas não bastam os bilhões de neurônios e células da glia! Não bastam os trilhões de sinapses e seus neurotransmissores. Todos esses elementos têm que se conectar em redes neurais funcionais que **aprendam a processar e a integrar** as informações sensoriais, motoras e cognitivas e a dar “forma” a esse labirinto de circuitos que chamamos de “consciência”. Para compreendermos as principais causas das disfunções apresentadas por crianças e adolescentes acometidos de algum distúrbio do desenvolvimento, estudaremos os mecanismos que levam ao desenvolvimento das sinapses centrais e o papel da estimulação ambiental no refinamento dos circuitos neurais, etapa fundamental para o pleno desenvolvimento do sistema nervoso central.

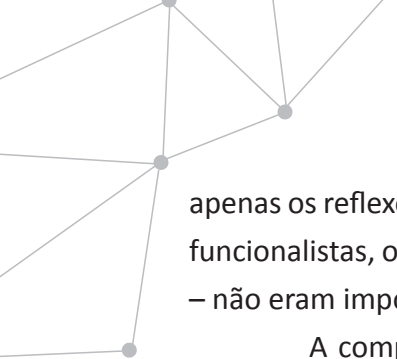
### O conceito de circuitos neurais

No início do século XIX, Franz Gall e os frenologistas, utilizando métodos não científicos, relacionavam ao formato do crânio aspectos da personalidade dos indivíduos. Essa teoria, embora não embasada em evidências científicas, foi a primeira tentativa de atribuir funções específicas a certas regiões do cérebro. A primeira abordagem científica das funções específicas do cérebro veio do médico francês Paul Broca, que descreveu um quadro clínico de afasia em um paciente com lesão cerebral.

De forma surpreendente, até meados do século XX, a ciência não tinha clareza acerca dos conceitos, hoje aceitos por todos, de que as conexões do sistema nervoso central são precisas tal como circuitos de um computador. Até os anos 60, também não se conheciam detalhes sobre o desenvolvimento dessas conexões e, muito menos, sobre o papel da estimulação ambiental, tampouco se conhecia sobre as áreas cerebrais e suas especificidades. Hoje, é senso comum de que o córtex cerebral é responsável pelas funções neurais e que cada uma das áreas corticais é responsável por cada um dos sentidos, pelos movimentos, pela fala, pelas emoções e pela capacidade de planejar e de raciocínio lógico e abstrato. Também ficou claro, a partir dos exames de neuroimagem funcional, que o cérebro trabalha com a integração de extensas redes neurais. Essa extensa conectividade nos faz entender melhor as ideias de consciência e mente.

### Do funcionalismo à teoria das redes neurais

Até a década de 1950, o sistema nervoso central ainda era tido como uma “massa” de neurônios que executava FUNÇÕES, independentemente da maneira como esses neurônios estavam conectados uns aos outros. Essa era a base da chamada teoria FUNCIONALISTA, segundo a qual se acreditava que o processamento de informações pelo SNC ocorria independentemente do modo como os neurônios estão conectados ou se organizam no cérebro. Naquele modelo, o **aprendizado**, e não necessariamente a conectividade neuronal, era responsável pela aquisição de comportamentos. O aprendizado surgiria pela retenção de comportamentos adequados e pela eliminação de comportamentos inadequados ou mal-adaptativos. Os funcionalistas diziam, ainda, que os comportamentos eram por demais complexos para serem produzidos a partir de organização específica de conexões, e que



apenas os reflexos seriam fruto de padrões precisos de conectividade neural. Portanto, para os funcionalistas, o substrato celular do comportamento – os padrões de conectividade neuronal – não eram importantes.

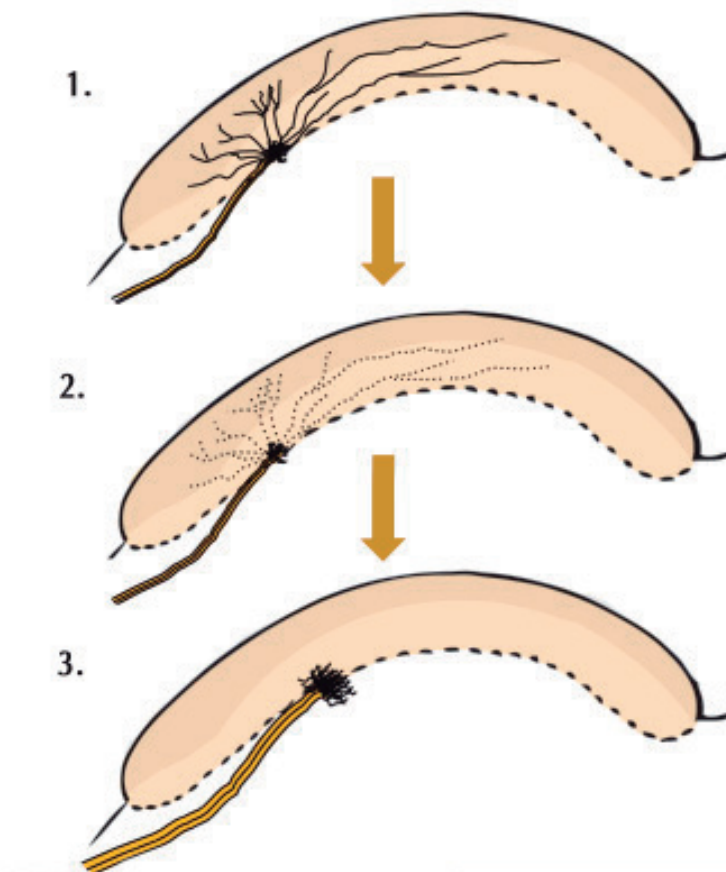
A comprovação de que o cérebro dependia de conexões específicas entre regiões comunicantes foi desenvolvida por Roger Sperry entre o final da década de 40 e o início da década de 60. Esse pesquisador, por meio de uma série de experimentos no sistema visual de anfíbios, mostrou que as conexões entre a retina e o teto óptico (região que contém os neurônios visuais do cérebro desses animais) eram topograficamente organizadas, o que permitia que imagens incidentes sobre a retina fossem “mapeadas” no tecido cerebral. Sperry formulou, então, uma hipótese, batizada como “teoria da quimioafinidade”, na qual imaginava os neurônios conectados de forma muito precisa e organizada, o que seria um pré-requisito para as funções neurais. Hoje em dia, essa teoria sofreu algumas modificações, mas a sua essência – de que as regiões do sistema nervoso se conectam de forma muito precisa – tornou-se um marco das neurociências. Sperry propôs que os neurônios continham, na sua superfície, marcadores moleculares que reconheceriam moléculas similares nos alvos sinápticos, conferindo, assim, a especificidade necessária ao desenvolvimento dos circuitos neurais. De fato, trinta anos depois, Uwe Drescher e colaboradores descreveram algumas moléculas, expressas na membrana dos neurônios, que guardam algumas das propriedades previstas por Sperry. Entre essas propriedades, estão as moléculas descritas por Drescher – as efrinas, que funcionam como marcadores posicionais que direcionam axônios em crescimento na direção dos alvos. Além das efrinas, as semaforinas e as moléculas dispersas na matriz extracelular direcionam axônios em crescimento, evitando que eles naveguem por locais inapropriados. Com isso, esses conjuntos de moléculas de direcionamento informam a localização apropriada de cada axônio em desenvolvimento, quando estes atingem os seus alvos de projeção a ponto de produzir um padrão inicial de conexão mais organizado do que aquele que seria obtido pela distribuição “ao acaso” desses axônios.

Paralelamente, nas décadas de 70 e 80, muitos pesquisadores mostraram que o endereçamento correto de axônios aos seus alvos, e principalmente o processo de sintonia fina da formação das sinapses, era fortemente dependente da atividade elétrica contida nos neurônios. Vários trabalhos dessa época reproduzem o mesmo modelo experimental de Sperry – o sistema visual – para mostrar que a formação de conexões sinápticas entre a retina e o teto óptico era dependente da estimulação ambiental. Esses estudos utilizaram várias estratégias experimentais, que tinham como finalidade interferir na percepção visual e, por conseguinte, na atividade elétrica dos neurônios visuais. Por exemplo, foram utilizadas substâncias que bloqueiam a capacidade dos neurônios para gerar potenciais de ação. Tais estudos mostraram que, na ausência de atividade elétrica, as conexões entre os neurônios da retina e seus alvos não se formavam adequadamente. Em um experimento muito curioso, John Schmidt mostrou que, ao manter peixes dourados em um aquário com iluminação estroboscópica, como aquelas de uma boate, produzia graves alterações na especificidade das conexões do sistema visual



desses animais: a iluminação estroboscópica forçava uma sincronização de atividade elétrica de todo o sistema visual, o que normalmente não acontece quando a estimulação visual se dá em condições normais, em que cada parte da retina recebe informações de diferentes partes do campo de visão.

Experimentos semelhantes foram repetidos em diversas espécies de mamíferos, como ratos, gatos e macacos, levando à ideia de que, durante o desenvolvimento, instruções genéticas funcionam, através da expressão de moléculas de direcionamento localizadas nas membranas de neurônios, como pré-organizadoras da formação dos circuitos sensoriais. Entretanto, essas instruções moleculares só são capazes de conferir um padrão inicial de precisão e especificidade sinápticas. Esses estudos mostram, também, que somente a estimulação sensorial, que gera atividade elétrica dos neurônios, é capaz de dar funcionalidade definitiva aos circuitos neurais, produzindo a estabilização seletiva de sinapses funcionais (Figura 2).



**Figura 2** – A formação e refinamento de circuitos neurais em um modelo experimental. A etapa 1 corresponde à fase de crescimento axonal inespecífico de conexões sobre os alvos de projeção. A etapa 2 corresponde à fase em que moléculas de direcionamento induzem a repulsão e eliminação de axônios e sinapses transitórias com localização inadequada. Esse processo se completa na etapa 3, quando as pistas ambientais, incluindo a atividade elétrica espontânea e a experiência sensorial, induzem o crescimento de sinapses “corretas” em regiões apropriadas e topograficamente específicas e a eliminação (poda) de sinapses imaturas/incorrectas.



## CAPÍTULO 2

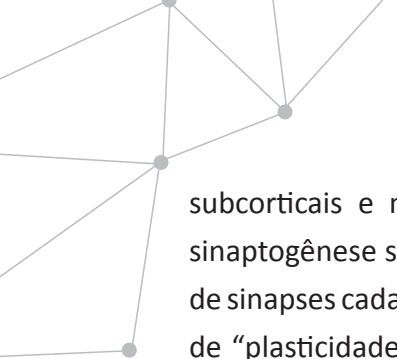
### O DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: A FORMAÇÃO DOS CIRCUITOS NEURAIS

Como vimos, o cérebro humano adulto tem cerca de 100 bilhões de neurônios. Além de neurônios, o cérebro tem células gliais – astrócitos, oligodendrócitos e micróglia – que proveem suporte e estabilidade funcional aos neurônios. Esse número quase inimaginável de células surge durante o desenvolvimento embrionário, a partir de poucas células indiferenciadas que darão origem a todo o sistema nervoso central. Vamos entender a importância desses processos para o desenvolvimento normal no SNC.

Durante boa parte da gestação, neurônios e células gliais se multiplicam (fase de proliferação celular ou neurogênese) e se deslocam para formar as várias regiões do cérebro (fase de migração celular). Durante esse período, os neurônios se diferenciam, tornando-se células extremamente especializadas. Depois da migração para locais definitivos, os neurônios estenderão seus prolongamentos – os axônios – em direção a outros neurônios (fase de crescimento axonal) para dar início à construção de vias de comunicação e aos circuitos neurais. Erros nos mecanismos de proliferação e de migração celular resultam em anomalias graves do desenvolvimento do cérebro. Condições como a microcefalia ou a anencefalia são resultantes de alterações nesses processos. Entretanto, como veremos a seguir, alterações mais sutis, que resultam em erros de comunicação entre neurônios, são a chave para a compreensão da maioria dos distúrbios do desenvolvimento, como as deficiências mentais, o transtorno do espectro autista (TEA), o transtorno do déficit de atenção, a hiperatividade (TDAH) e a esquizofrenia.

Ao nascimento, o cérebro humano contém mais neurônios do que vai necessitar na vida adulta. Ao longo das primeiras semanas de vida, uma parte significativa dos neurônios sofre um processo de morte celular programada, que pode chegar, em algumas regiões do cérebro, a 50% dos neurônios gerados no período embrionário/fetal. Essa morte celular, ao contrário do que parece, é essencial ao pleno desenvolvimento do cérebro e tem como principal função ajustar o número de neurônios gerados, de forma que somente neurônios que se comuniquem de maneira adequada se tornem viáveis pela vida afora. O processo de morte celular programada é, portanto, necessário como ponto de partida para um ajuste das populações de neurônios nas diversas regiões do cérebro. Ao contrário da degeneração patológica, observada, por exemplo, na doença de Alzheimer, e que traz consigo déficits de funcionamento do sistema nervoso central, a morte celular programada contribui para o seu correto funcionamento, eliminando neurônios que não conseguem estabelecer circuitos neuronais funcionais.

Na fase do desenvolvimento pós-natal, a comunicação sináptica está apenas começando a se estabelecer. Desde o último trimestre de gestação, as sinapses começam a se formar, principalmente em algumas regiões do cérebro, como nos núcleos sensoriais



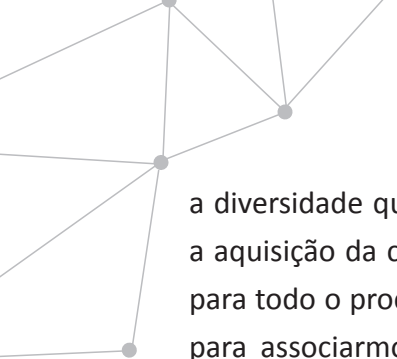
subcorticais e nas áreas sensoriais primárias do córtex cerebral. No entanto, a fase de sinaptogênese se estenderá pela vida pós-natal, quando cada neurônio formará um conjunto de sinapses cada vez mais específico e capaz de se ajustar aos estímulos ambientais. Chamamos de “plasticidade neural” essa dinâmica das sinapses que ocorre durante o desenvolvimento pós-natal do SNC e, também, durante a vida adulta. Essa plasticidade é a grande responsável pela enorme capacidade adaptativa do nosso cérebro.

Cada um dos quase 100 bilhões de neurônios poderá formar mais de 1000 sinapses com outros neurônios. Através dessas sinapses, as informações contidas na atividade elétrica dos neurônios são transmitidas a outros neurônios, o que permite que o cérebro do bebê desenvolva a cada dia habilidades para reconhecer, interpretar e interagir com o meio ambiente. A fase pós-natal do desenvolvimento é, portanto, marcada pela capacidade de ativação dos neurônios pelo ambiente, fato indispensável para o aprimoramento dos circuitos neuronais. Por isso, o desenvolvimento pós-natal é tão dependente da estimulação ambiental. Mesmo irmãos gêmeos univitelínicos (idênticos) podem desenvolver habilidades diferentes dependendo do meio onde vivem. Na verdade, o cérebro continua a se desenvolver e a se modificar durante toda a infância e na adolescência, mas também na vida adulta, na medida em que toda interação com o ambiente gera modificações em circuitos cerebrais.

Como veremos a seguir, nos primeiros anos de vida o cérebro passa por seu **período crítico**, ou seja, uma fase do desenvolvimento, quando os circuitos dos sistemas sensoriais motores e cognitivos se desenvolvem de maneira adequada, dando subsídios para que o cérebro adquira a capacidade de se modificar continuamente e se adaptar aos processos de linguagem, pensamento abstrato, aprendizado e memória.

### Desenvolvimento de sinapses centrais: arrumando o quebra-cabeça

O correto desenvolvimento do SNC passa necessariamente pelo desenvolvimento das sinapses centrais e, por conseguinte, pela formação dos circuitos neurais complexos e capazes de interpretar os estímulos, gerar comportamentos voluntários, interagir e compreender o mundo. Para termos uma ideia da complexidade da formação dos circuitos cerebrais, vamos imaginar uma daquelas telefonistas que eram vistas em filmes antigos. Um personagem pegava o telefone e falava diretamente com a telefonista: “Ligue-me com o hospital, por favor”. A telefonista então *plugava* o seu aparelho com a linha do hospital... E pronto! A conexão estava feita. Mas se pensarmos na comunicação via internet, no mundo moderno, que pode conectar comunidades inteiras, então, podemos *começar* a imaginar a complexidade da formação dos circuitos neurais. Em primeiro lugar, porque existem muitos bilhões de neurônios que só funcionarão se suas conexões forem muito precisas. Em segundo lugar, os neurônios escolhem os seus alvos inicialmente com base em pistas genéticas de direcionamento – as moléculas de **adesão** e **repulsão**. No entanto, essas conexões precisam ser aperfeiçoadas por meio da estimulação ambiental. Por esse motivo, as sinapses só ganham funcionalidade na vida pós-natal, já que as instruções genéticas não são precisas o suficiente e não dariam conta de toda



a diversidade que o mundo nos oferece (e que nós aprendemos a reconhecer). Finalmente, a aquisição da capacidade de reconhecer e de interagir com o ambiente é um pré-requisito para todo o processo de associação cognitiva que o nosso cérebro é capaz de realizar. Afinal, para associarmos ideias e encontrarmos soluções para problemas cotidianos, precisamos acessar uma enorme bagagem cultural, que é armazenada à medida que somos capazes de compreender o nosso universo.

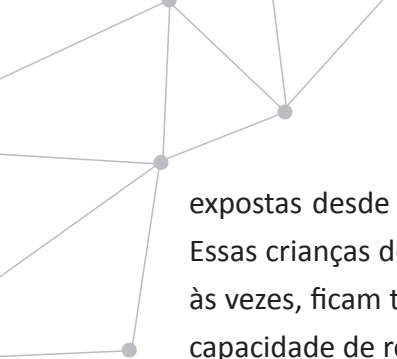
Por volta dos dois anos de vida, o número de sinapses é, aproximadamente, o dobro do número de sinapses do cérebro adulto. A exemplo da morte celular programada, o cérebro passa por um extenso processo de eliminação (ou poda) sináptica que se estende até a adolescência. Esse processo de eliminação sináptica é essencial para a formação adequada dos circuitos neurais. Ele é tão importante, que a maioria dos distúrbios do desenvolvimento é acompanhada de um excesso ou um déficit de eliminação sináptica!

### **A atividade elétrica espontânea durante o desenvolvimento pré-natal**

A atividade elétrica dos neurônios é tão importante para o refinamento dos circuitos neurais, que, mesmo no feto, os neurônios já “conversam” através de sinais elétricos gerados, na sua maioria, de forma espontânea, ou seja, não dependente dos estímulos ambientais. Nos anos de 1990, Carla Shatz, neurocientista da Universidade de Stanford, estudou os estágios iniciais do desenvolvimento do sistema visual, quando os neurônios da retina não são sequer capazes de perceber a luz (na medida em que não existem ainda células fotorreceptoras!). Essa cientista mostrou que, na impossibilidade de serem estimulados pela visão, esses neurônios produzem sua atividade elétrica de forma autônoma, como uma espécie de marca-passo. Esses neurônios com atividade espontânea informam, então, aos neurônios-alvo quais sinapses devem ser formadas e quais devem ser eliminadas. Essa atividade espontânea cessa assim que o indivíduo experimenta as primeiras sensações visuais depois do nascimento. Além disso, alguns estudos recentes mostram que essa atividade elétrica precoce do SNC é fundamental para a estabilização, em longo prazo, das sinapses. Nesses experimentos, bloqueou-se a atividade elétrica espontânea dos neurônios do sistema visual e, com isso, se observou uma perda progressiva da especificidade sináptica. Isso sugere que os mecanismos de transmissão sináptica precisam estar adequadamente ativos desde estágios muito precoces, para desenvolver corretamente a comunicação neural.

### **Papel da estimulação ambiental no desenvolvimento de circuitos neurais funcionais**

Como vimos acima, a atividade elétrica espontânea dos neurônios cessa tão logo eles começam a ser estimulados pelo ambiente. Isso é particularmente verdadeiro para o sistema visual, já que outros neurônios sensoriais são estimulados diretamente mesmo em estágio fetal. Vários estudos mostraram que, desde a percepção tátil e auditiva até a percepção visual, a estimulação ambiental pós-natal não só contribui para a formação dos respectivos circuitos neuronais, como também possibilita o seu aprimoramento. Podemos pensar em crianças

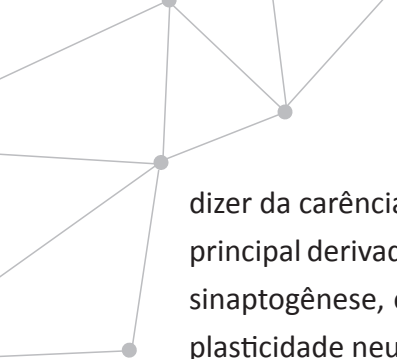


expostas desde pequenas à música e que têm contato precoce com instrumentos musicais. Essas crianças desenvolvem mais facilmente a habilidade de reconhecer e discriminar tons e, às vezes, ficam tão boas, que desenvolvem o chamado “ouvido absoluto”, que corresponde à capacidade de reconhecer notas musicais individuais (tal como fazemos com as cores).

Mais uma vez, pode-se evocar a predisposição genética. Mas o fato é que, sem os estímulos ambientais adequados, nenhum indivíduo desenvolverá as aptidões herdadas geneticamente. A evidência vem da comparação de irmãos gêmeos univitelinos que, dependendo do ambiente onde crescem (quando são criados separadamente, por exemplo), podem desenvolver aptidões diferenciadas.

A explicação para esse fenômeno é a de que o estímulo ambiental ajuda a “esculpir” determinados circuitos neurais e, portanto, contribui para o aprimoramento das funções neurais. Por esse motivo, as crianças de hoje em dia parecem mais espertas do que as nascidas nos anos 50. Naquela época não havia televisão, e as crianças não participavam integralmente das questões familiares: elas não tomavam parte nas “conversas de adultos”. Além disso, adultos se dirigiam às crianças com linguagem “infantilizada”, como se fossem incapazes de compreender questões supostamente mais complexas do dia a dia!

Dessa forma, o chamado desenvolvimento neural depende fortemente da atividade neural e do grau de estimulação ambiental. As etapas de aquisição das habilidades motoras e cognitivas ilustra bem esta questão: – a sustentação do pescoço, sentar, engatinhar, ficar de pé, andar, correr, falar dependem do grau de maturação do sistema nervoso central, que inclui os processos de refinamento de circuitos. A atividade elétrica dos neurônios libera, ainda, uma série de neurotransmissores, neuromoduladores e fatores tróficos além de modular a liberação de citocinas (moléculas do sistema imune liberadas pelas células gliais) e quimiocinas. Em conjunto, estas moléculas influenciam a expressão de proteínas envolvidas no crescimento e eficiência sináptica, nos processos de eliminação de sinapses não funcionais, na mielinização, entre outros processos de diferenciação celular que impactam diretamente o desenvolvimento e a funcionalidade dos circuitos neurais. Crianças privadas de estímulos ambientais demoram a sentar, engatinhar e andar. Também demoram mais do que outras a desenvolver fluência na fala. Por isso, bebês que não saem do berço, e cujos pais ou cuidadores falam pouco, também falarão pouco. Por outro lado, crianças criadas na companhia de outras crianças, e que são desde cedo estimuladas a interagir ativamente com o ambiente, se desenvolvem mais rapidamente, adquirindo capacidades cognitivas mais precocemente do que crianças criadas em condições de baixa estimulação ambiental. O mesmo princípio se aplica à questão da interação afetiva, já que bebês são muito sensíveis à carência afetiva. Pode-se dizer o mesmo das carências nutricionais. Como os principais neurotransmissores do cérebro são aminoácidos ou derivados de aminoácidos, que são constituintes das proteínas, a carência nutricional de proteínas de alto valor biológico (encontradas principalmente no leite, no ovo e nas carnes) altera a composição de certos aminoácidos, como o triptofano, e, portanto, compromete a síntese do neurotransmissor serotonina, essencial à maturação cerebral. O mesmo pode-se



dizer da carência de ácidos graxos essenciais – principalmente os ácidos graxos ômega-3, cujo principal derivado, o ácido docosahexaenoico (DHA), é fundamental para a sobrevivência neuronal, sinaptogênese, e como um coadjuvante para a expressão gênica de proteínas relacionadas à plasticidade neural.

### Esculpindo os circuitos neurais funcionais: micróglia e a poda sináptica

Mas de que forma a atividade elétrica dos neurônios é capaz de esculpir os circuitos neuronais? As sinapses que usam o neurotransmissor glutamato (as principais sinapses excitatórias do cérebro) são **usodependentes** e, como tais, são capazes de modular a sua eficácia. Isso significa que, sob estimulação adequada, o neurotransmissor glutamato ativa os seus receptores na membrana pós-sináptica, induzindo uma série de eventos que resultam no aumento de sensibilidade dessas sinapses. Sinapses pouco eficazes não obtêm o mesmo tipo de atividade, o que resulta em um processo de eliminação dessas sinapses. Esse fenômeno foi previsto por Donald Hebb no final dos anos de 1940. Hebb cunhou um postulado teórico no qual previu que “neurônios que disparam juntos se conectam juntos”, enquanto “neurônios inativos perdem suas conexões”. Nesse processo, estudos dos últimos anos mostram que botões sinápticos pouco ativos são marcados por moléculas do sistema imune inato (o Sistema Complemento) e posteriormente fagocitados por células microgлияis. Essas células microgлияis são uma população de células do sistema imune que invade o tecido nervoso durante períodos embrionários. Juntamente com astrócitos (células gliais do sistema nervoso central) as células microgлияis são capazes de interagir com neurônios e com células do sistema imune através da **barreira hematoencefálica**. Em condições normais, a microglia é capaz de “ler” a atividade neural em busca de anomalias. Caso essa atividade sofra algum tipo de alteração ou não seja consistente, a micróglia lança ramificações que fagocitam botões sinápticos, ou mesmo neurônios inteiros. Como a micróglia é uma população celular que se comunica com o sistema imune, é também vulnerável a distúrbios neuroinflamatórios. Dessa forma, a neuroinflamação pode produzir um excesso de poda sináptica, observada em doenças neurodegenerativas, na síndrome de Down ou na esquizofrenia, ou um déficit de poda sináptica, como é observado no transtorno do espectro autista (TEA).

Portanto, o processo de eliminação de sinapses transitórias permite que o cérebro desenvolva conjuntos de circuitos com alto grau de especificidade, já que, durante o desenvolvimento pós-natal, ocorrerá um processo de refinamento, no qual as conexões sinápticas pouco eficazes desaparecem em favor daquelas mais eficazes (Figuras 1 e 2).

## CAPÍTULO 3

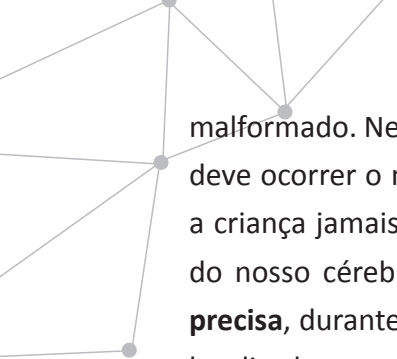
### OS PERÍODOS CRÍTICOS DO DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Durante os primeiros anos de vida, o cérebro em desenvolvimento é uma estrutura extremamente adaptável, mas, por outro lado, extremamente sensível às condições ambientais. Essa grande capacidade ocorre, principalmente, durante uma janela temporal – o período crítico em que fatores ambientais modelam os circuitos neurais e dão a cada indivíduo as suas marcas identitárias. Entre os fatores que interferem com a formação dos circuitos neurais durante o período crítico, podemos citar o padrão de estimulação, as condições socioeconômicas, principalmente relacionadas ao stress crônico, à nutrição adequada e ao acesso à educação e à pré-escola, enfim, todo o meio ambiente imediato ao qual a criança é exposta. Estudaremos, neste capítulo, como os períodos críticos do desenvolvimento neural foram descobertos e como podem afetar a performance neural.

Na década de 60, Hubel e Wiesel descobriram, em experimentos que utilizavam o cérebro de gatos recém-nascidos, que a formação adequada dos circuitos visuais era fortemente influenciada pelas experiências sensorial e visual. Esses pesquisadores descreveram, em experimentos clássicos, que, se um filhote de gato fosse privado de estimulação visual em um olho (observe que cada lado do cérebro enxerga pelos 2 olhos), perderia a capacidade de enxergar padrões visuais pelo olho privado de visão. O mesmo não acontecia se a mesma privação da visão fosse feita em um gato adulto, o que levou à ideia de que os sistemas sensoriais se desenvolviam em uma janela temporal específica, chamada de **período crítico**, em que a estimulação ambiental seria responsável pela formação dos circuitos neurais e, portanto, pela funcionalidade dos sistemas sensoriais (no caso, o sistema visual).

Hubel e Wiesel mostraram, portanto, pela primeira vez, que o desenvolvimento dos circuitos do córtex cerebral de mamíferos é dependente da estimulação sensorial, e que essa estimulação deve se fazer presente em uma janela temporal específica. O período crítico foi estudado, principalmente, em modelos animais, nos quais foi possível realizar o estudo de neurônios do córtex visual sob condições de privação sensorial. Curiosamente, os períodos críticos guardam uma boa relação com a expectativa de vida da espécie e com o grau de complexidade do cérebro. Por exemplo, roedores que vivem, em média, 18 meses têm períodos críticos de apenas 3 semanas depois do nascimento. Gatos têm períodos críticos de 9 a 12 semanas depois do nascimento. Macacos desenvolvem os sistemas sensoriais dentro dos seis primeiros meses de vida. Já os humanos têm períodos críticos que se estendem até os 5 anos de idade (sistemas sensoriais) ou até a adolescência (linguagem, habilidades cognitivas).

Um exemplo prático da importância dos períodos críticos no desenvolvimento do nosso cérebro é o de crianças que nascem com catarata congênita. Essa é uma condição patológica na qual o cristalino, uma lente encontrada no interior do globo ocular, se encontra



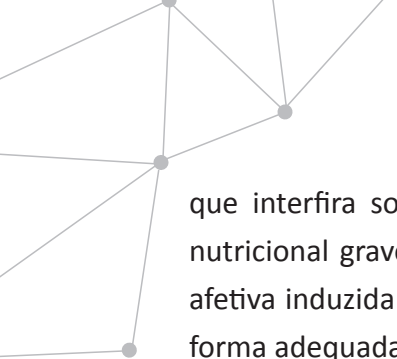
malformado. Nessa condição, a criança não enxerga mais do que vultos, e a correção cirúrgica deve ocorrer o mais cedo possível, de preferência antes dos 4-5 anos de idade, sob pena de a criança jamais conseguir ter uma visão normal. A explicação para isso é a de que a região do nosso cérebro capaz de perceber os estímulos visuais é o córtex visual, estrutura que **precisa**, durante os primeiros anos de vida, ser estimulada pela visão. Portanto, os neurônios localizados na retina precisam estimular, através de suas sinapses, os neurônios localizados no córtex visual. Dessa estimulação surgirão, ao longo do desenvolvimento pós-natal, as sinapses que tornarão a criança apta a enxergar o mundo tal como os adultos.

Outro caso que requer intervenção é o do estrabismo congênito. Crianças nascem com, ou adquirem depois do nascimento, um desalinhamento dos olhos, o que impede que o cérebro receba informações dos dois olhos de forma correta. Nesse ponto, é importante lembrar que o cérebro possui 2 hemisférios: o direito e o esquerdo. Cada lado do cérebro, mais especificamente cada córtex visual (direito e esquerdo), recebe normalmente informações dos dois olhos. Essas informações binoculares são essenciais à nossa percepção tridimensional do espaço. O alinhamento dos olhos depende de sinais neurais que controlam a musculatura dos globos oculares (musculatura extraocular), que, em condições normais, permite que os olhos fixem precisamente os objetos para os quais olhamos.

Em adultos, o desalinhamento ocular gera a chamada diplopia, ou seja, a visão dupla. Em crianças estrábicas, entretanto, a diplopia é rapidamente “contornada”, pois o cérebro percebe um conflito entre imagens duplas. Além disso, essas crianças tendem a apresentar sempre um olho que “obedece” ao comando motor para fixar objetos e um olho desalinhado que não consegue seguir o olho dominante. A “solução” encontrada pelo cérebro, então, é a de “suprimir” as imagens geradas pelo olho desalinhado. Longe de ser uma boa solução, essa condição, na realidade, “desliga” as sinapses originadas a partir daquele olho e, se continuar ao longo dos primeiros anos de vida sem tratamento adequado, pode resultar na perda definitiva da visão através daquele olho. Como você já deve ter visto, o tratamento para o estrabismo procura forçar a visão pelos dois olhos, de forma alternada, com o uso de um tampão que oclui a visão de um dos olhos. Esse procedimento deve ser alternado entre os dois olhos a fim de evitar conflitos de imagem e, ao mesmo tempo, a perda das sinapses cerebrais do olho desalinhado. Quando esse tratamento é realizado até os 5 anos de vida (quanto mais cedo, melhor), os olhos tendem a se tornar progressivamente mais alinhados, e a visão tende a se normalizar. Entretanto, depois dos 5 anos de vida, o tratamento se torna cada vez mais difícil, já que a criança passa a ter perdas mais permanentes na capacidade de formação das sinapses responsáveis pela visão.

Os estudos experimentais dos modelos de privação sensorial mostram, portanto, que as sinapses centrais se desenvolvem durante períodos específicos – os períodos críticos – e que, se forem adequadamente estimuladas, dão forma e funcionalidade aos circuitos neurais. No entanto, o desuso das sinapses gera sérias consequências para a maturação do cérebro. Esses estudos apontam, ainda, que não só defeitos congênitos, como catarata ou estrabismo, podem induzir o desuso das sinapses e alterações cerebrais, mas também *qualquer* condição



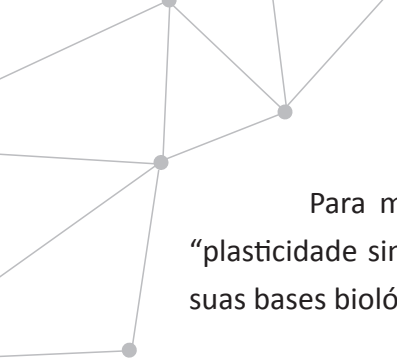


que interfira sobre um padrão normal de estimulação do cérebro. Isso inclui a privação nutricional grave, a privação sensorial induzida por condições precárias de vida, a privação afetiva induzida por institucionalização e as alterações na capacidade de formar sinapses de forma adequada, que são características de distúrbios do desenvolvimento.

Os períodos críticos não se restringem ao desenvolvimento sensorial, embora tenham sido mais extensamente estudados nesses modelos experimentais. Eles também se aplicam ao desenvolvimento motor e ao desenvolvimento cognitivo. É senso comum de que os períodos críticos sensoriais se estendem até os primeiros 5 anos de vida, enquanto os períodos críticos cognitivos são mais longos, provavelmente até o final da adolescência. Um exemplo é o do aprendizado de um segundo idioma: depois dos 10 anos de idade, o aprendiz tem mais limitações na capacidade de compreensão oral, na aquisição de pronúncia correta e na fluência da comunicação.

É bom lembrar que quase sempre os períodos críticos psicomotores e cognitivos são menos restritivos do que os períodos críticos sensoriais, o que permite, sem dúvida, a aquisição de habilidades motoras e cognitivas durante toda a vida. Todos sabem como as crianças se adaptam e aprendem com mais facilidade, e como o aprendizado de instrumentos musicais, por exemplo, é mais penoso quando nos tornamos adultos. Isso ocorre porque, durante os períodos críticos, os circuitos sinápticos são mais facilmente modeláveis, isto é, as sinapses se modificam de forma ativa de acordo com a sua utilização, tal como um músculo aumenta sua massa com o treinamento. Vale lembrar, aqui, que não existem condições mágicas para treinar o cérebro. Ao contrário, o nosso cérebro, durante a evolução da nossa espécie, se adaptou para perceber, interpretar e interagir com aquilo que é COMUM ao nosso universo. Portanto, o mundo que nos cerca é o estímulo ideal para o desenvolvimento do cérebro. A riqueza e a variação dos estímulos ambientais podem ser benéficas para o desenvolvimento, principalmente em crianças com necessidades especiais, como veremos adiante.

Mais uma vez, os modelos de privação sensorial nos alertam sobre o desenvolvimento das sinapses centrais, pois nos mostram o quão frágeis elas podem ser. Você lembra que tanto o estrabismo quanto a catarata congênita podem resultar na perda da visão de um ou dos dois olhos? Esse fato revela que, nos primeiros anos de vida, as sinapses se formam com a mesma facilidade com que se desfazem! O fazer e o desfazer de sinapses no cérebro são, na realidade, processos dinâmicos e, embora muito ativos durante o desenvolvimento, são observados, também, por toda a vida. Isso implica que as sinapses podem aumentar ou reduzir sua eficácia a ponto de serem fisicamente eliminadas. Como veremos nos próximos capítulos, existe um equilíbrio contínuo entre o fazer e o desfazer das sinapses. Durante o período crítico, elas se formam ou são eliminadas com a mesma facilidade. E várias alterações moleculares, características de causas comuns de déficits intelectuais, fazem com que certas sinapses tenham mais dificuldade em se formar e em se estabilizar do que em se desfazer, deslocando esse delicado equilíbrio para um ponto em que adquirir novas sinapses se torna mais difícil.



Para melhor compreender essa dinâmica das sinapses centrais, conhecida como “plasticidade sináptica”, estudaremos, a seguir, os processos de memória e aprendizado, as suas bases biológicas e as suas implicações para o desenvolvimento do cérebro.

## Filme O Garoto Selvagem

**Direção: François Truffaut**

<https://vimeo.com/155385147>

O filme de Truffaut relata uma história verídica a partir do relato deixado pelo médico Jean Itard. O menino selvagem, encontrado em uma floresta da França do século XVIII, não é capaz de falar, compreender a linguagem, ou se relacionar com outras pessoas, e, por conseguinte, mostra um severo atraso no desenvolvimento cognitivo, fruto aparentemente da não estimulação sensório-motora adequada. O filme mostra como 2 médicos, Phillipe Pinel e Jean Itard, debatem essa questão. Enquanto Pinel se mostra cético, diagnosticando um quadro psiquiátrico irreversível e recomendando a sua internação, Itard defende que o menino não foi estimulado pela convivência social e toma para si a responsabilidade de educá-lo.

Dessa forma, o filme mostra a evolução no aprendizado de Victor, o menino selvagem. Podemos ver de que forma o relacionamento com Itard e, principalmente, com sua governanta (Mme Guerin) estimulam os progressos obtidos. O trabalho é árduo, e Itard se empenha em treinar Victor por meio de métodos formais (e em geral enfadonhos). No entanto, Itard demora a perceber que o caminho para a estimulação de Victor é facilitado pelo envolvimento afetivo.

Também podemos observar que, por mais que se obtenham alguns progressos (que foram significativos), o menino ainda apresenta déficits na linguagem. Isso ocorre porque a estimulação foi tardia – depois dos 10-12 anos de idade, quando o período crítico para aquisição da linguagem já havia se encerrado. No entanto, a grande lição do filme é a de que não se deve desistir de estimular uma criança que apresenta atrasos de desenvolvimento, já que o cérebro também é capaz de responder à estimulação, mesmo que tardia.

## CAPÍTULO 4

### APRENDIZADO E MEMÓRIA

Como já estudamos, o desenvolvimento do sistema nervoso central nos mostra que, para o correto processamento das informações sensório-motoras-cognitivas, o cérebro tem que organizar circuitos altamente específicos que dependem de uma série de fatores intrínsecos (genéticos) e extrínsecos (ambientais). Por isso, a experiência é determinante para a correta formação de redes neurais complexas que possibilitam a compreensão do mundo que nos cerca. Neste capítulo, veremos como o cérebro adquire e mantém, durante a vida adulta, a sua capacidade mais marcante, que é a de aprender com a experiência, a fim de adquirir a nossa individualidade e o nosso repertório cultural.

*“A memória recolhe os incontáveis fenômenos de nossa existência em um todo unitário. Não fosse a força unificadora da memória, nossa consciência se estilhaçaria em tantos fragmentos quantos os segundos já vividos.”*

**Ewald Hering**

Entende-se por aprendizado o processo de aquisição de novas informações pelo sistema nervoso; por memória, o processo de armazenamento/evocação dessa informação. Nosso cérebro é pródigo em aprender. Alguns pesquisadores sugerem que, durante o processo de evolução, nossos ancestrais aprenderam a usar as mãos para confeccionar e manusear ferramentas e a se comunicar por meio de linguagem. Ao utilizarem o conhecimento adquirido de forma criativa, puderam modificar o seu ambiente (revolução agrícola), gerar símbolos religiosos, interpretar os fenômenos naturais (revolução científica) e estabelecer características culturais transmitidas a novas gerações. E isso só foi possível porque as bases biológicas para o aprendizado e para a memória já estavam determinadas pela evolução.

Aprendizado e memória são, portanto, as mais complexas e intrigantes funções do cérebro, sem as quais as demais habilidades cognitivas poderiam estar comprometidas. Sobretudo, os processos envolvidos no aprendizado e na memória recapitulam e se assemelham ao desenvolvimento usodependente de redes neurais sensoriais, motoras e associativas no cérebro.

#### Tipos de memória

Quando falamos sobre memória, pensamos em nossas lembranças. Porém, temos que entender por memória toda informação estocada na forma de circuitos cerebrais. Isso inclui não só as nossas lembranças, mas também uma série de procedimentos automáticos que executamos no nosso dia a dia.

Podemos separar a nossa “memória” em dois subgrupos que guardam pequenas, porém significativas diferenças:

- 1) a **memória de procedimentos**;

## 2) a **memória declarativa**.

Como veremos a seguir, essas formas de memória funcionam, em muitas situações, de forma sinérgica, principalmente quando o indivíduo aprende conteúdos didáticos ou tarefas complexas que dependem, ao mesmo tempo, da compreensão contextual e dos processos de recompensa afetiva.

### A memória de procedimentos

Bons exemplos de memória de procedimentos são as habilidades comuns desenvolvidas a partir de treinamento, como aprender a andar de bicicleta, dirigir um automóvel, usar aparelhos eletrônicos, dominar as regras de brincadeiras e jogos coletivos, tocar um instrumento musical, aprender a cantar uma canção e toda gama de atividades que se tornam, **de forma automática**, parte integrante da nossa vivência. Esses exemplos nos mostram que a memória de procedimentos depende de treinamento, ou seja, depende da prática repetitiva de tarefas que, uma vez adquiridas, dificilmente são suprimidas e se tornam parte integrante de cada indivíduo.

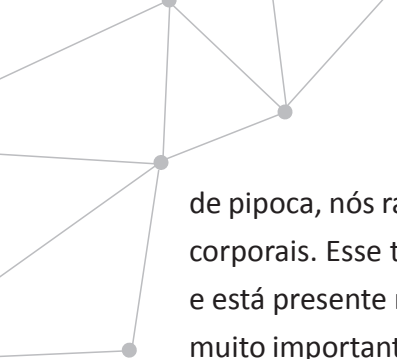
Portanto, o que chamamos de memória de procedimentos inclui uma grande família de diferentes capacidades de memória que compartilham uma característica: cada caso reflete o nosso desempenho, ou o *modo* como fazemos algo. Esse tipo de memória inclui várias habilidades motoras e sensoriais, hábitos adquiridos e aprendizado emocional, assim como formas elementares de aprendizado reflexo.

Ao andarmos de bicicleta pela primeira vez, todos nós experimentamos uma sensação de que essa tarefa exigiria várias etapas de difícil coordenação, como controlar a roda dianteira, manter o equilíbrio e empurrar alternadamente os pedais. Depois de várias tentativas, a tarefa se torna cada vez mais fácil. Assim, aprendemos até mesmo a fazer as curvas sem ter que parar e apoiar o pé no chão! Com um pouco mais de treino, automatizamos esse conjunto de habilidades e podemos, então, observar a paisagem e nos divertir com o vento no rosto. Nesse estágio, não nos preocupamos mais com dúvidas como “o que devo fazer com o pedal direito?” ou “como faço para me equilibrar na próxima curva?”, pois todas essas informações se tornaram um “conhecimento” integrado. Agora, ao pedalarmos uma bicicleta, podemos liberar, enfim, nossa mente e pensar em muitos assuntos diferentes, pois o ato de pedalar foi incorporado ao nosso repertório não consciente.

A memória não declarativa inclui, ainda, formas rudimentares de aprendizado, como o aprendizado não associativo – a **habituação** e a **sensibilização**, e o aprendizado associativo – o **condicionamento clássico** e o **condicionamento operante**.

### Habituação e sensibilização

Ao ouvirmos um ruído súbito, como o estourar de um saco de papel, nosso corpo responde com uma série de reações automáticas, como a aceleração dos batimentos cardíacos e a dilatação da pupila. Mas, se estamos em uma festa e várias crianças estouram os seus sacos



de pipoca, nós rapidamente nos acostumamos com esses estímulos e deixamos de ter reações corporais. Esse tipo de **aprendizado não associativo** é a mais primitiva forma de aprendizado e está presente mesmo em animais invertebrados – é a **habituação**. Essa forma de memória é muito importante, pois permite, por exemplo, que um indivíduo, em um ambiente barulhento, possa se concentrar e ignorar sons de telefones tocando ao seu redor ou outras pessoas falando. Nesse sentido, **habituação** é aprender a ignorar estímulos sem importância. Assim, uma pessoa que mora ao lado de uma rua movimentada aprende (de forma não consciente) a ignorar o barulho dos carros à noite. A habituação também funciona para evitar respostas defensivas inapropriadas ou exageradas, como o medo de cães, mesmo os de pequeno porte.

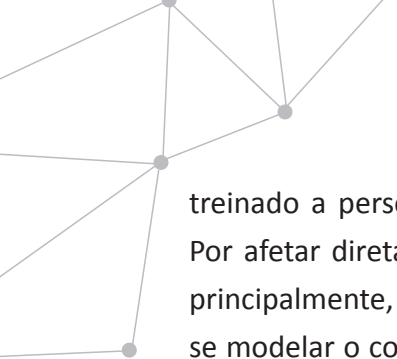
Se, por um lado, a habituação nos faz ignorar estímulos não relevantes e repetitivos, a **sensibilização**, por outro, corresponde ao mecanismo oposto. Ou seja, estímulos não relevantes podem produzir fortes respostas emocionais **se** acompanhados de um segundo estímulo que reforce o primeiro. Vamos retornar à situação da festa onde uma criança estourou um saco de papel, produzindo um barulho inesperado e de grande intensidade. Se esse estímulo ocorrer, e ao mesmo tempo algumas pessoas reagirem gritando, nossa reação fisiológica será mais intensa, e um segundo evento semelhante (outro saco de papel estourado) pode nos assustar mais do que o primeiro. Se um cão que late nos ataca em um primeiro encontro, desenvolvemos medo daquele e, possivelmente, de outros cães. Portanto, a **habituação** e **sensibilização** nos falam, principalmente, sobre aspectos emocionais inconscientes associados a estímulos provenientes do ambiente.

### Condicionamento clássico e condicionamento operante

**Condicionamento clássico** e **condicionamento operante** são formas de aprendizado associativo, ligadas à memória não declarativa, que dependem da **associação** de eventos. Portanto, o indivíduo aprende sobre **a relação** entre dois estímulos. No início do século XX, Ivan Pavlov e outros psicólogos relataram que um animal, como um cão, aprende a associar o som de uma campainha (o estímulo condicionante) ao sabor/cheiro da comida (o estímulo não condicionante), salivando ao ouvir apenas aquele som. Esse é o chamado **condicionamento clássico**. E nossa própria experiência nos mostra que um chamado para o almoço, o som de panelas na cozinha, ou mesmo o cheiro da comida no fogão, despertam a fome e provocam a salivação.

Veja mais em: <http://www.cerebromente.org.br/n09/mente/pavlov.htm>

Já no **condicionamento operante**, o indivíduo relaciona um determinado ato à obtenção de uma **recompensa**. Nos experimentos com animais de laboratório, um ratinho pode aprender a pressionar uma barra para a obtenção de alimento. Um macaco pode aprender até mesmo a jogar videogame, desde que receba uma recompensa, como um gole de suco, cada vez que acerta uma “etapa” do jogo (por exemplo, o macaco pode ser



treinado a perseguir com um *joystick* uma figura em movimento na tela do computador). Por afetar diretamente o comportamento, o condicionamento operante tem sido aplicado, principalmente, ao treinamento de animais, pois, associando tarefas com recompensas, pode-se modelar o comportamento de cães e, até mesmo, de abelhas. Em uma situação do nosso dia a dia, podemos notar como as crianças aprendem a se concentrar nos seus objetivos e a desempenhar suas tarefas, se elogiadas no momento adequado. Portanto, a “recompensa” pode ser dada na forma de carinho, atenção e cuidado.

### Habilidades motoras

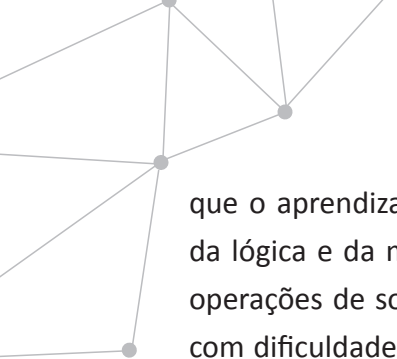
Podemos aprender uma habilidade motora – como jogar tênis de mesa, um novo videogame, dançar ou jogar basquete – sem que tenhamos qualquer tipo de consciência dos mecanismos que envolvem aquele aprendizado. Essas habilidades dependem, principalmente, das regiões do cérebro que coordenam os movimentos e as sensações: o córtex motor, o córtex sensorial e o neocórtex – uma estrutura localizada em camadas profundas do cérebro – além do cerebelo. Quando aprendemos a tocar um instrumento ou os passos de uma dança, o cérebro exercita, pelo aumento do desempenho de suas sinapses, a capacidade de organizar movimentos de forma coerente e precisa. Mesmo que inicialmente esses movimentos não façam sentido, a prática nos leva a automatizar sequências complexas de movimentos. Repare no grau de concentração de um jogador de futebol ao cobrar um pênalti: se estiver muito pressionado para acertar, a chance de errar aumenta significativamente (ele pensa em demasia no movimento); se, por outro lado, estiver relaxado e não se preocupar em **como** deve realizar o movimento, a chance de sucesso aumenta.

### Aprendizado para hábitos

A memória de procedimentos também inclui as regras de convivência social, que são incorporadas à medida que o indivíduo amadurece. Aprender a dizer “bom dia”, “por favor” e “obrigado”, lavar as mãos antes e escovar os dentes depois das refeições são hábitos ou comportamentos resultantes de treinamento (a duras penas aprendidos na infância e adolescência). Além disso, muitas das características da nossa personalidade são adquiridas de forma semelhante, sob a forma de memória não declarativa, como os hábitos e princípios éticos adquiridos durante a infância. Para crianças com deficiência intelectual, o treinamento de hábitos, como os cuidados com higiene e saúde e as normas de conduta e de convivência que visem a sua independência, deve ser uma prioridade.

### Memória de procedimentos e estratégias de aprendizado cognitivo

Uma parte inevitável do aprendizado se dá pela repetição (a famosa “decoreba”) e, portanto, pela memória não declarativa. Como exemplo, podemos destacar as regras gramaticais, nomes de países e suas capitais, marcos históricos, tabuada, etc. Como a memória de procedimentos trabalha em **cooperação** com a memória declarativa, é óbvio



que o aprendizado da tabuada, por exemplo, não só pode como deve passar pela questão da lógica e da manipulação de materiais que nos façam experimentar, de várias formas, as operações de soma e multiplicação. Portanto, é lícito pensarmos que, em casos de crianças com dificuldade de aprendizado, deve-se buscar ao máximo a associação de diferentes tipos de memória – declarativa e não declarativa – para a otimização da aquisição de conteúdos. Jogos/atividades ou cantigas que motivem uma repetição agradável do material e, ao mesmo tempo, permitam a associação lógica desses conteúdos devem ser utilizados, a fim de extrair um melhor desempenho cognitivo. Mas devemos enfatizar que nenhum tipo de aprendizado será eficiente sem o real engajamento afetivo da criança com seu tutor na realização de atividades lúdicas.

### “Priming”

O estudo da memória de procedimentos nos mostra que nem toda informação armazenada em nosso cérebro é consciente. Parte da nossa vivência diária depende da consciência, mas parte dela também depende de capacidades automáticas ou inconscientes. Um exemplo disso é o fenômeno do *priming*, que se refere à capacidade de detectar ou identificar palavras ou objetos depois de uma experiência inicial. Ao contrário da memória declarativa, o *priming* é inconsciente, e sua função é a de melhorar a percepção de estímulos recentes. A identidade de um objeto que nos é apresentado fica mais nítida em um segundo contato. Isso se aplica também ao reconhecimento de palavras e à capacidade em melhorar a velocidade da leitura com a repetição. O *priming* também está relacionado ao senso de familiaridade que temos com tudo que nos cerca – incluindo objetos, rostos familiares, locais (e seus respectivos contextos).

### Memória declarativa

A memória declarativa é a memória por meio da qual evocamos nossas recordações e somos capazes de aprender e nos lembrar de eventos do nosso passado. A memória declarativa pode ser classificada quanto ao tempo durante o qual ela é efetiva em memória de curta duração e memória de longa duração.

A **memória de curta duração** é a capacidade de manter informações por segundos ou minutos. Essa forma de memória é importante quando se tenta compreender uma sequência de eventos. Por exemplo, quando um aluno ouve uma explicação para a solução de um problema matemático ou uma explanação sobre um tema relacionado às ciências, a sequência da explicação vai sendo armazenada nessa memória de curta duração. A capacidade de estabelecer ligações lógicas entre os vários elementos informados se dá por meio desse tipo de memória. Esse é, portanto, um fator necessário à compreensão do contexto, mas não leva necessariamente à consolidação da memória, o que ocorrerá quando o indivíduo for provocado a contextualizar, por meio de exercícios, tarefas, leitura ou debates, os tópicos

abordados inicialmente. Uma forma muito importante de memória de curta duração é a chamada **memória de trabalho**. Essa memória se refere à capacidade de manter informações na consciência pelo tempo necessário para que se desempenhem funções sequenciais. Um exemplo é a busca de um objeto perdido. Quando procuramos um objeto, vasculhamos o ambiente de forma a evitar a inspeção de locais previamente visitados. Isso ocorre porque retemos na memória de trabalho a sequência pela qual iniciamos a nossa busca. Outro exemplo poderia ser o da conversação: quando conversamos, a memória de trabalho armazena informações necessárias para que possamos compreender o que foi dito e responder com as nossas observações.

Por fim, temos a **memória de longa duração**, resultante da **consolidação** da memória de curta duração, que pode durar dias ou anos (Figura 3). A consolidação da memória envolve uma série de mecanismos biológicos e depende da capacidade de realizar associações de ideias, sendo, por isso, fortemente dependente do contexto. Veremos essa série de mecanismos no próximo capítulo.

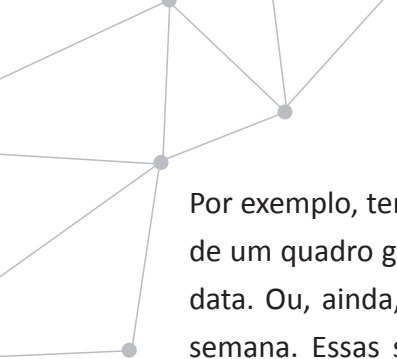
Curiosamente, os pacientes com perda de memória (declarativa), como aqueles acometidos pela doença de Alzheimer, conseguem estabelecer uma conversação quase normal, pois têm intactas as memórias de curta duração e a memória de trabalho; mas, ao mudar de assunto, não se recordam do que acabaram de conversar, o que caracteriza um déficit na consolidação da memória.



Figura 3 – Sequência temporal da memória de curta para a memória de longa duração.

Durante o processo de consolidação, que ocorre a partir da memória de curta duração (e mesmo na memória já consolidada), pode ocorrer o fenômeno do **esquecimento**. O esquecimento é, na verdade, tão importante quanto a consolidação da memória e está muito relacionado à nossa capacidade de lembrar aspectos importantes da nossa vivência: precisamos esquecer fatos irrelevantes a fim de consolidar memórias e conteúdos relevantes.





Por exemplo, tente se lembrar do que você comeu há três dias. Você certamente se lembrará de um quadro geral, mas terá dificuldade para nomear todos os alimentos ingeridos naquela data. Ou, ainda, tente se lembrar de todas as pessoas que o/a cumprimentaram na última semana. Essas são informações com relevância relativa, das quais apenas guardamos um contexto geral (por exemplo, o nosso padrão das refeições diárias, ou a sensação de ter sido cumprimentado de forma satisfatória pelos colegas de trabalho). Nossa memória dispensa o excesso de informações que, na verdade, adicionaria muita confusão ao nosso dia a dia. Imagine se você se lembrasse de quantas colheres de arroz consumiu nos últimos 30 dias e as contabilizasse cada vez que fosse se servir em um restaurante. Em vez disso, guardamos uma noção geral de um plano alimentar. É claro que, muitas vezes, nos esquecemos de coisas importantes, o que nos causa transtornos, e nos perguntamos: “Onde coloquei as chaves do carro?” ou “Onde guardei aquele documento?”. Mas tais falhas devem ser encaradas como distúrbios na regra do jogo da memória. O estresse, a ansiedade e a necessidade de lidar com inúmeras tarefas simultâneas estão ligados a esse tipo de esquecimento não desejável. Afinal, o número de sinapses no nosso cérebro é **finito!**

A literatura médica registra casos clínicos reais, em que certas pessoas com memória prodigiosa foram acompanhadas e estudadas. Na década de 1920, um psicólogo russo, Alexander Luria, descreveu o caso de um paciente, o Sr. S., que tinha uma habilidade incomum em reter informações na memória. O Sr. S. se tornou um artista fazendo números de memória para o público, quando era estimulado a se lembrar, por exemplo, de páginas das listas telefônicas com os nomes, telefones e endereços dos assinantes. O Sr. S. podia facilmente se lembrar das sequências mostradas uma única vez, ao “projetar” e “ler” as informações em um quadro imaginário. Ocorre que esse indivíduo tinha também uma enorme dificuldade em esquecer e, por isso, depois de algum tempo trabalhando nessas apresentações, as listas antigas o confundiam, pois não era capaz de “apagá-las” da sua “tela”. Ao contrário do que parecia, se lembrar de tudo tornou-se uma grande desvantagem para o Sr. S. Ele se queixava de que, quando lia uma história, tinha muita dificuldade para compreender o contexto geral, pois cada palavra adquiria um sentido que o remetia a diversas situações do passado. As metáforas eram-lhe de difícil compreensão pelo mesmo motivo, pois as palavras **perdiam o sentido abstrato** para serem sempre relacionadas a imagens concretas. O Sr. S. se queixava, por exemplo, de grande dificuldade em reconhecer vozes familiares ao telefone, porque a voz das pessoas muda ligeiramente com o contexto emocional, o que dificultava a identificação correta do interlocutor.

O escritor argentino Jorge Luiz Borges ilustrou em um de seus contos de ficção a história de Funes, um personagem possuidor de memória extraordinária. Funes é, na realidade, um personagem que sofre com a passagem do tempo, pois é capaz de recordar vividamente os eventos ocorridos a cada segundo de sua vida, e, apesar da pouca idade, comporta-se como se fosse um ancião que não encontra paz em sua existência.

## FUNES, O MEMORIOSO

*“Mais recordações tenho eu sozinho do que as que tiveram todos os homens desde que o mundo é mundo”.*

*“Num rápido olhar, percebemos três taças em uma mesa; Funes, todos os rebentos e cachos e frutos que compõe uma parreira.... não só recordava cada folha de cada árvore de cada monte, como também cada uma das vezes que a tinha percebido ou imaginado”.*

*Jorge Luis Borges, Obras completas, 1998*

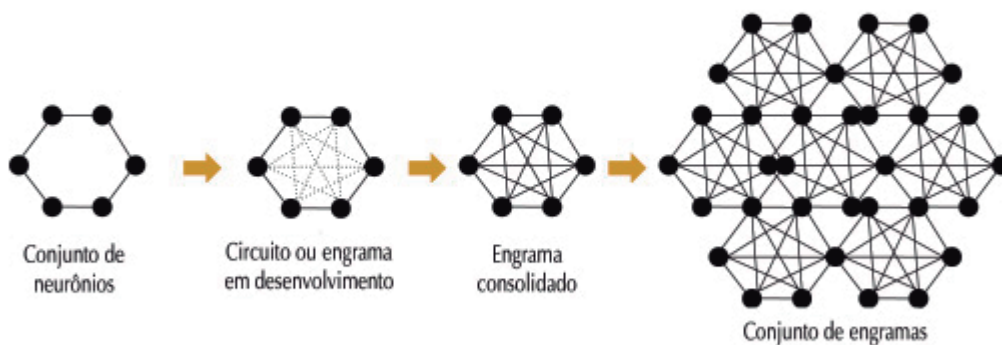
A memória de pessoas comuns é evidentemente diferente daquela descrita para esses raros casos excepcionais. Em vez de nos lembrarmos de cada segundo, em vez de lembrarmos detalhadamente da versão literal dos fatos, generalizamos, abstraímos e criamos a nossa versão do conhecimento. Esquecemos-nos das particularidades irrelevantes, mas nos lembramos do contexto geral e dos pontos principais. Em razão disso, nossa memória frequentemente nos trai, e somos capazes, até mesmo, de criar fatos novos, irreais, que “preenchem” partes obscuras de uma lembrança. Por outro lado, o esquecimento dos detalhes é importante para não sobrecarregar a nossa memória. E, justamente pela nossa “habilidade” em esquecer os detalhes, somos capazes de nos libertar das “correntes” dos fatos literais e de usar processos criativos que facilitam a associação de ideias, importante para a absorção de conhecimentos. É claro que em certas condições patológicas, como na doença de Alzheimer, o esquecimento ocorre em um grau debilitante e, obviamente, impede a aquisição de memórias.

A memória declarativa é, portanto, a memória para eventos que vivenciamos, fatos, palavras, canções, rostos, nomes de pessoas, enfim, os inúmeros fragmentos de informação que nos conferem a noção do EU e que podem ser resgatados e declarados por processos narrativos ou reconstrução mental voluntária. A memória declarativa é, em essência, diferente da memória de procedimentos, já que é um processo **consciente**. Ao contrário da memória de procedimentos, a memória declarativa pode ser adquirida sem esforço ou treinamento, mas também pode ser perdida (esquecida) com a mesma facilidade.

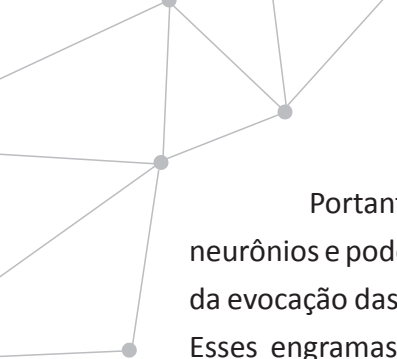
É sempre bom notar que essa memória não funciona isolada de outras formas de memórias não declarativas. Isso porque a mesma experiência pode produzir diferentes tipos de memória. Ao encontrarmos um cão próximo à entrada de nossa casa, poderíamos, mais tarde, nos recordar da cena mentalmente como uma memória declarativa. Poderíamos, também, nos recordar da cor da pelagem do animal, a forma como latiu e depois nos cheirou

e como, em seguida, abanou o rabo. Poderíamos, ainda, recordar como estava ensolarado aquele dia e como aquele cão sujou a nossa roupa clara ao tentar apoiar em nós as suas patas. Mas essa não seria a única forma de memória resultante desse encontro, já que formas de memória de procedimentos estariam certamente modificando nossa maneira de interagir com aquele cão. Por exemplo, um segundo encontro com o mesmo cão nos traria uma sensação de familiaridade. Alguns indivíduos poderiam ter reações emocionais de prazer ou medo (dependendo de como vivenciaram o primeiro encontro), que são inconscientes e independentes das recordações conscientes.

Graças à memória declarativa, em um único evento (um encontro, por exemplo) podemos associar nomes e faces, aprender uma piada que nos foi contada ou revisitar mentalmente o local onde o encontro se deu. Em geral, esse aprendizado é rápido e não requer esforço (ao contrário da dificuldade que tivemos em aprender a andar de bicicleta). No entanto, esses aprendizados não são passivos ou meramente automáticos e dependem fortemente do contexto. Um fato será mais ou menos lembrado conforme o número de vezes em que ocorreu, a sua importância, a maneira como podemos relacioná-lo às nossas experiências e lembranças prévias. De certa forma, o processo de aprendizado requer a codificação da informação em novos “engramas”. Por “engramas” podemos entender a construção de circuitos ou grupos de neurônios interconectados através de sinapses e que “representam” um conjunto de informações. Informações complexas podem ser constituídas por conjuntos de engramas com inúmeros pontos de intersecção (Figura 4). Quando contamos uma história, a sequência da narrativa surge de forma espontânea na nossa mente. Podemos dizer que os engramas que formam a sequência narrativa se revelam à medida que ela se desenrola.



**Figura 4** – Representação esquemática dos engramas neurais. Conjuntos de neurônios podem se ativar mutuamente. Dessa ativação persistente pode surgir um engrama de representação. Engramas também podem se associar, formando representações complexas de eventos, ou eventos relacionados.



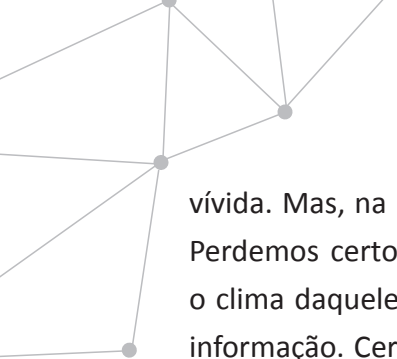
Portanto, os engramas são formados por alterações físicas nas conexões entre neurônios e podem estar distribuídos em várias regiões do cérebro. A facilidade do aprendizado da evocação das memórias depende da **eficiência** da codificação e da formação dos engramas. Esses engramas, por sua vez, se formam com maior facilidade **a partir** de engramas pré-estabelecidos. Por isso, a lembrança de um novo fato ou acontecimento será tanto melhor quanto mais o compreendermos e formos capazes de reproduzi-lo mentalmente, quanto mais razões tivermos para estudá-lo, quanto mais gostarmos do assunto e quanto mais relacionarmos os aspectos emocionais da nossa personalidade e das nossas relações com o momento do aprendizado. Mesmo quando parece fácil, o aprendizado não é um processo automático. Ele depende da nossa **motivação**. Como exemplo, podemos citar um experimento em que 2 grupos de voluntários estudaram grupos de 8 a 12 palavras. Ao primeiro grupo foi pedido que observasse, em cada palavra, a quantidade de letras formadas por linhas retas (por exemplo, o “A”, “E”, “I” ou “L”) ou por linhas curvas (por exemplo, o “C”, “S”, “O” ou “J”). Ao segundo grupo, foi solicitado que cada indivíduo classificasse as palavras quanto ao seu significado e desse uma nota de 1 a 5 para o quanto gostavam de cada palavra. O resultado do experimento foi o de que o primeiro grupo, que prestava atenção na forma das letras, mal conseguia se lembrar das palavras, mas o grupo que prestava atenção no significado das palavras se lembrava delas com muito mais facilidade.

### Evocação da memória declarativa

Evocar ou se lembrar de algo é tarefa que requer a associação de um grande conjunto de informações acerca de determinado evento, informações essas contidas em engramas neurais. Evocar a memória de um objeto ou evento (um cão encontrado durante as férias da sua infância, por exemplo) significa juntar vários pedaços diferentes de informação: o nome, a raça, a cor e a textura da pelagem do cão, sua atitude amistosa (ou não!), o clima daquele dia (ensolarado, nublado ou chuvoso, quente ou frio), o local e a data do encontro, os desdobramentos afetivos desse encontro, além de fatos relacionados (a sua idade na época, como eram seus pais e irmãos, etc.).

A evocação depende da “dica”, ou seja, de uma parte da lembrança disponível (o nome do cão, por exemplo) e pode, dependendo da sua consistência, reativar parte ou a totalidade dessa memória. Frequentemente, uma “dica” é capaz de evocar fragmentos do engrama. Uma vez ativados, esses fragmentos servem como uma nova “dica” para resgatar outros que, sucessivamente, trazem de volta à consciência um quadro mais completo da lembrança. Se uma “dica” for fraca ou ambígua, o engrama pode não ser totalmente ativado. Consequentemente, ficamos com a sensação de que faltam informações àquela memória.

Nessas situações, podemos confundir sequências de um evento misturando fatos semelhantes ocorridos em outras situações. Portanto, o ato de lembrar é, na verdade, um processo de reconstrução sujeito a falhas, uma vez que é uma representação do passado, e não uma reprodução exata. Alguns raros eventos permanecem na nossa memória de forma

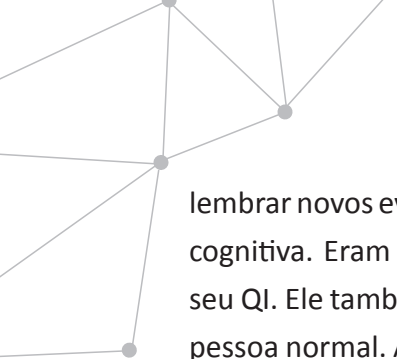


vívida. Mas, na maioria das vezes, as nossas memórias tentam a enfraquecer com o tempo. Perdemos certos detalhes (no nosso exemplo, poderia ser a cor exata da pelagem do cão, o clima daquele dia ou até mesmo a data e os locais exatos), mas mantemos a essência da informação. Certas partes do engrama podem ter sido desfeitas com o tempo; mas, repare: quando encontramos colegas de escola, certas histórias vividas em comum são reconstituídas com muita facilidade, pois cada um deles pode trazer as suas próprias “dicas” ou engramas para o contexto do grupo. Isso mostra que o processo de evocação depende fortemente do contexto, assim como do estado emocional. Por isso, podemos dizer que a evocação é mais eficiente quando tanto as “dicas” quanto o contexto no qual foram criadas estão presentes ao mesmo tempo. Por esse motivo, ao nos prepararmos para um concurso (uma prova de aula, por exemplo), seremos mais bem-sucedidos em encadear as ideias, se estudarmos o material lendo e falando em voz alta para outra pessoa ou para alunos imaginários. Assim, a codificação da sequência será muito mais intuitiva e mais facilmente lembrada, pois cada engrama servirá de “dica” para o próximo. Por esse motivo, a dramatização de conteúdos didáticos é sempre uma ferramenta poderosa para o aprendizado.

### O armazenamento da memória declarativa

Onde, afinal, residem as nossas memórias? Existe um local do cérebro responsável pelo aprendizado? – Até meados do século XX, acreditava-se que as nossas memórias e a capacidade de aprender estavam distribuídas por todo o cérebro. No ano de 1953, um paciente de 27 anos de idade, conhecido como HM, fez um tratamento radical para curar suas crises epiléticas. Como sabemos, a epilepsia é uma doença que provoca crises convulsivas, que podem ser generalizadas, isto é, atingir todo o corpo e levar à perda da consciência. Essas crises são produzidas quando os neurônios começam a produzir padrões muito alterados de atividade elétrica. O paciente HM vinha apresentando crises incapacitantes, apesar dos medicamentos disponíveis à época.

Como as crises epiléticas de HM, muito severas e frequentes, tinham origem no lobo temporal, os médicos o submeteram a um tratamento radical: a remoção bi-lateral dos lobos temporais. Naquela época, não se tinha ideia da função do lobo temporal. Depois da recuperação da cirurgia, HM não mais apresentava as crises convulsivas que tanto o incomodavam e, além disso, parecia perfeitamente normal: podia se movimentar normalmente, falar e reconhecer os seus parentes. HM só não podia mais aprender coisas novas. Por exemplo, depois de ser atendido pelo médico que passou a acompanhá-lo depois da cirurgia, HM não se recordava do atendimento, do nome do médico ou de qualquer fato novo relacionado a isso. HM não era mais capaz de reter novas lembranças. Mesmo durante uma conversação, rapidamente perdia o “fio da meada” e qualquer distração o fazia esquecer o que acabara de conversar. Lembrava-se do passado, identificava os seus colegas de trabalho, reconhecia os seus objetos pessoais, mas era completamente incapaz de reter novas informações, por mais elementares que fossem. HM sequer tinha noção de que havia sofrido uma cirurgia e que se tornara incapaz de



lembrar novos eventos. Mas, por incrível que pareça, não apresentava qualquer outra alteração cognitiva. Eram normais a sua capacidade de percepção sensorial, seu raciocínio abstrato e seu QI. Ele também podia adquirir novas habilidades motoras com a mesma facilidade de uma pessoa normal. Ao longo do tempo, HM começou a se dar conta da sua deficiência e declarou: “Todo dia é único. Qualquer que tenha sido a alegria ou tristeza que tenha experimentado”.

Desse quadro clínico surgiu a percepção de que as memórias declarativas antigas estão armazenadas de forma “distribuída” no nosso cérebro. Por isso, HM se lembrava do passado, apesar da lesão no lobo temporal. Da mesma forma, as memórias de procedimentos (como a capacidade de aprender e executar suas habilidades motoras) também estavam armazenadas de forma distribuída e não foram afetadas pela cirurgia. Enfim, esse caso clínico mostrou que o lobo temporal, e mais especificamente uma região desse lobo conhecida como hipocampo, era essencial para a aquisição de novas memórias declarativas e, portanto, para o aprendizado cognitivo.

### **Amnésia**

A nossa própria experiência nos mostra que esquecer é tão fácil quanto lembrar. Isso faz parte da dinâmica normal da nossa memória. Mas certas condições patológicas causam as amnésias, ou seja, a perda da capacidade de lembrar e/ou de aprender. Em geral, as amnésias são consequências de trauma cerebral, alcoolismo, encefalite, tumores ou acidentes vasculares cerebrais. Depois de um trauma, a perda de memória pode se manifestar de duas maneiras distintas: a amnésia para eventos passados (amnésia retrógrada) e a amnésia para formar novas memórias e para aprender (amnésia anterógrada).

### **Memórias declarativas e a formação de novos circuitos neurais**

Como vimos, o hipocampo é uma região do lobo temporal onde se localizam neurônios necessários para a formação de novas memórias. Esses neurônios recebem informações de todo o cérebro e são capazes de associar os inúmeros atributos das nossas lembranças. Sem eles, os vários elementos da nossa vivência perdem qualquer tipo de significado que transcenda o instante em que são vividos. Os neurônios do hipocampo são, portanto, integradores de informação. E essa integração é, na verdade, o primeiro passo para o processo de consolidação da memória. Esses neurônios são alimentados permanentemente por informações sensoriais, motoras e cognitivas, originadas em diversas regiões do cérebro (Figura 5). Uma vez ativados, eles passam a reforçar as informações originadas nas áreas de origem, formando os engramas.

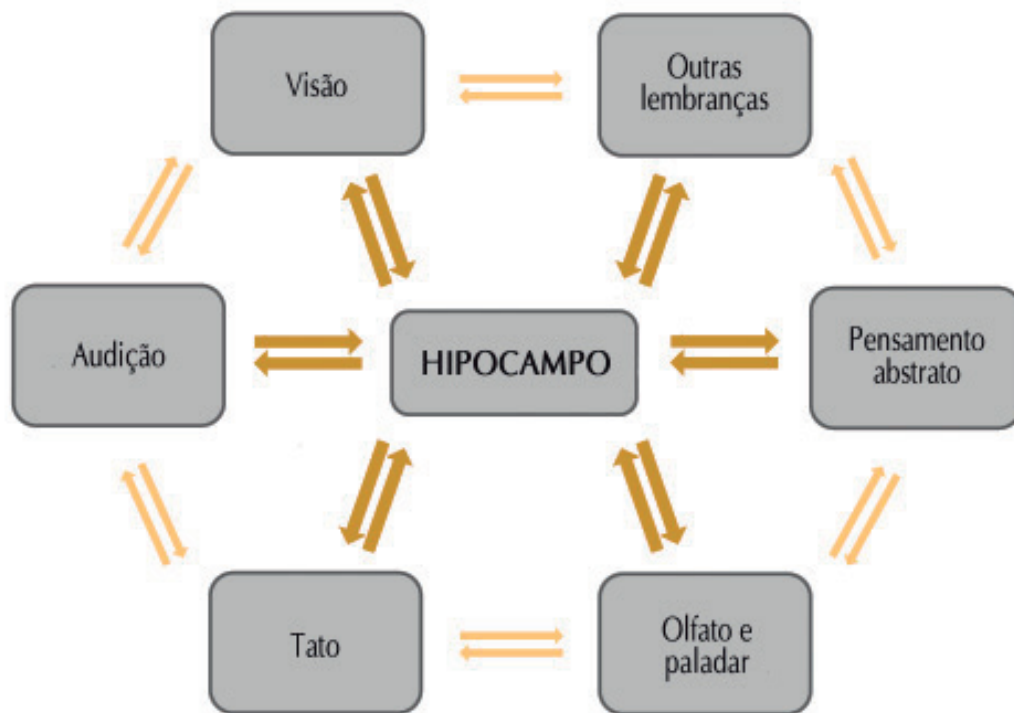


Figura 5 – Diagrama dos circuitos e áreas associadas ao hipocampo. Os neurônios do hipocampo são influenciados e influenciam áreas cerebrais, estabelecendo engramas neurais.

Vamos imaginar uma situação em que vivenciamos uma excelente refeição compartilhada com pessoas queridas. Nesse dia, aroma, gosto, aspecto e textura da refeição foram comentados por todos. A conversa agradável, à mesa, nos trouxe várias outras recordações de momentos vividos em comum com aquelas pessoas. Mesmo decorridos várias semanas, meses ou anos, aquele contexto poderia ser facilmente lembrado. Isso ocorre porque, durante o processo de aprendizado, os vários elementos interagiram de forma muito ativa, produzindo um ou mais engramas. Nesse processo, o hipocampo é fundamental, pois, sem ele, perde-se o elo que une as várias facetas com as quais percebemos aquele evento. Isso caracteriza o que chamamos de aprendizado associativo. Por esse motivo, toda forma de aprendizado associativo tende a ser muito mais eficiente do que o aprendizado de fatos isolados com pouca relevância contextual. Ainda vale lembrar que todo processo associativo é fortemente influenciado pelas emoções que podem melhorar ou piorar o aprendizado.

## CAPÍTULO 5

### PLASTICIDADE SINÁPTICA E A REORGANIZAÇÃO DE CIRCUITOS NEURAIS

Se os processos de aprendizado e memória dependem do hipocampo, onde exatamente ele ocorre, quais os elementos envolvidos e qual o papel das sinapses e dos neurotransmissores? Essas questões só começaram a se tornar claras à luz da ciência, a partir da década de 70. Mas, desde os anos 40, Donald Hebb, um psicólogo americano, começou a se preocupar em responder a essas questões. Hebb postulou que todo o conhecimento, e, portanto, o processo de aprendizado, estaria estocado não em neurônios, mas nas suas sinapses. Imaginou que, ao aprender, o indivíduo formaria engramas neurais por conta da modificação das sinapses que os compõem. Também imaginou que as sinapses seriam usodependentes, ou seja, poderiam ter a sua eficiência modificada pelo uso. Como vimos no capítulo 1, as sinapses alteram o grau de excitação dos neurônios-alvo (os neurônios pós-sinápticos). Na medida em que uma sinapse é mais utilizada, ela pode se tornar cada vez mais eficiente na tarefa de ativar o neurônio pós-sináptico. Por outro lado, sinapses pouco utilizadas tendem a enfraquecer e, eventualmente, a desaparecer, um fenômeno que lembra o processo de eliminação de sinapses transitórias que ocorre durante o desenvolvimento do SNC (e que estudamos nos capítulos 2 e 3).

Essas formas de **plasticidade sináptica** só foram comprovadas no início da década de 70 por Bliss e Lømo. Esses pesquisadores mostraram que, ao se ativar um neurônio do hipocampo, de forma a induzir um certo nível de excitação, o neurônio pós-sináptico se tornava mais sensível àquela estimulação e, portanto, mais excitado por um período bastante longo, que poderia chegar a horas ou dias. Eles chamaram esse fenômeno de “potenciação de longa duração” da transmissão sináptica, ou simplesmente “LTP”. A LTP é tida, pois, como a base funcional da memória, já que induz o armazenamento nas sinapses de informações sobre o seu estado funcional. Alguns anos mais tarde, no final da década de 80, os cientistas descobriram, também nas sinapses do hipocampo, um fenômeno oposto ao da LTP: depois do desuso prolongado, as sinapses entrariam em um estado de “letargia” funcional, o que levaria o neurônio pós-sináptico a responder menos aos estímulos aferentes. Os pesquisadores chamaram esse fenômeno de “depressão de longa duração” da transmissão sináptica ou LTD (Figura 6).



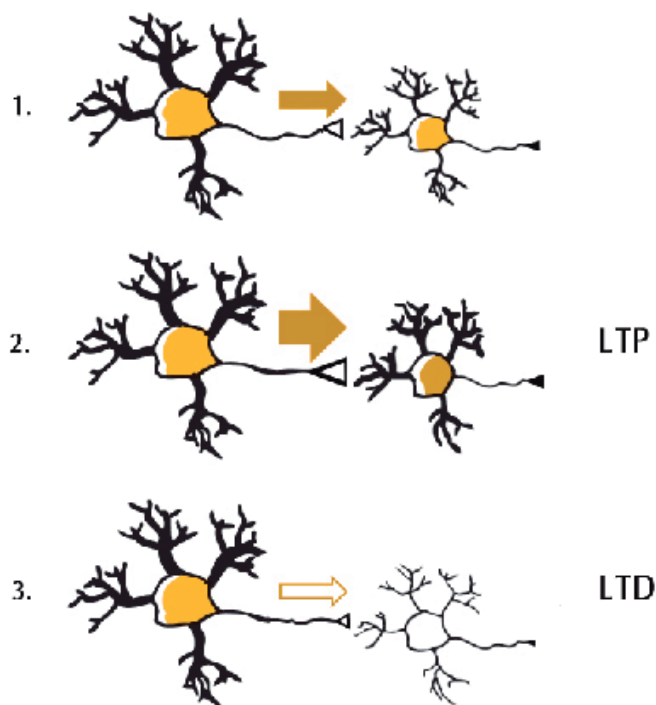
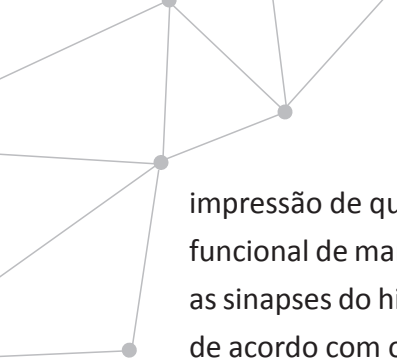


Figura 6 – O diagrama 1 mostra uma sinapse em um estado inicial “normal”. O diagrama 2 mostra o neurônio pós-sináptico em um estado potenciado (LTP), depois de ter recebido estímulos de grande intensidade do neurônio aferente. O diagrama 3 mostra o neurônio pós-sináptico em um estado de depressão (LTD) devido à pouca atividade pré-sináptica. Os processos de potenciação e depressão sinápticas são base não só da memória, mas também da formação de circuitos sensoriais, motores e cognitivos.

Graças à descoberta da LTP e da LTD<sup>1</sup>, começamos a entender os mecanismos de armazenamento das informações nos circuitos neurais. A LTP estaria potencializando novas sinapses e formando novos engramas, enquanto a LTD estaria envolvida na eliminação de informações prévias sem importância que poderiam dar lugar a novas informações relevantes. Assim, nossos engramas seriam esculpidos a partir da nossa contínua experiência, apagando representações pré-existentes para formar novas representações. Esse processo dinâmico de plasticidade sináptica modificaria lentamente os engramas, só deixando intactos pontos centrais ou informações de grande relevância. Isso explica por que lembramos com mais facilidade apenas de certos detalhes de eventos anteriores, mesmo que relevantes.

Na década de 90, os cientistas descobriram que, realmente, as sinapses podiam “migrar” de um estado potenciado (LTP) para um estado deprimido (LTD) e, novamente, deste para um estado potenciado (LTP → LTD → LTP). Essa informação foi crucial, pois confirmou a

<sup>1</sup> LTP e LTD se referem às expressões em inglês “*long-term potentiation*” e “*long-term depression*”. Como são termos universalmente conhecidos, manteremos no texto as siglas internacionais.



impressão de que as sinapses centrais são totalmente plásticas e podem modificar seu estado funcional de maneira dinâmica. Os estudos em modelos animais mostraram, ainda, que não só as sinapses do hipocampo, mas a maioria das sinapses do sistema nervoso central se comporta de acordo com o previsto por Hebb e é capaz de expressar os fenômenos da LTP e da LTD. Isso teve um grande impacto, pois nos mostra que TODOS os processos de aprendizado e memória dependem de mecanismos biológicos muito semelhantes, que envolvem a potenciação ou depressão da transmissão sináptica, o que é verdade, tanto para a memória declarativa quanto para a memória de procedimentos.

### A Doença de Alzheimer

É a forma mais comum de demência, caracterizada pela perda de memória recente. Atinge cerca de 10% da população acima dos 65 e 45% da população acima de 85 anos de idade. Os primeiros sinais são a perda de memória recente e de atenção, alterações na capacidade de comunicação, orientação espacial, raciocínio abstrato e pensamento. Também são observadas alterações de personalidade. A doença de Alzheimer surge espontaneamente na maioria dos casos, mas pode estar associada a distúrbios genéticos, principalmente nos casos de instalação precoce. Curiosamente, o gene defeituoso na doença de Alzheimer de início precoce está associado ao cromossoma 21, o mesmo gene que se encontra com uma cópia extra nos portadores da síndrome de Down (também conhecida como trissomia do cromossoma 21). Isso explica a grande tendência dos portadores de síndrome de Down para o desenvolvimento da doença de Alzheimer por volta dos 30 anos de idade.

Essa doença está associada ao depósito anormal, ao redor dos neurônios, de uma proteína chamada beta-amiloide e ao depósito de “emaranhados neurofibrilares” formados pela proteína Tau no interior dos neurônios. Esses depósitos podem estar associados à degeneração neuronal que acompanha os estágios avançados da doença. Entretanto, tem sido cada vez mais estudada a hipótese de que os sintomas iniciais poderiam ser provocados pela perda de sinapses funcionais, o que antecederia a degeneração dos neurônios. É possível, pois, que parte da patologia associada à doença de Alzheimer seja devida a uma alteração precoce nos mecanismos biológicos de aprendizado e memória que levam a uma exacerbação dos processos de eliminação sináptica e de degeneração celular. Nos últimos anos, tem sido demonstrado que um excesso de poda sináptica, relacionada aos distúrbios neuroinflamatórios, está ligado aos danos cognitivos da doença de Alzheimer e outras formas de demência de origem infecciosa.



## Sinapses e espinhos dendríticos: os sítios das modificações sinápticas

Como vimos anteriormente, as sinapses podem modificar sua eficácia de acordo com a experiência, e isso leva a modificações nos engramas de representação. Mas onde exatamente se dão essas modificações? Por meio de que mecanismos biológicos isso ocorre?


Os espinhos dendríticos são como pequenas dilatações da árvore dendrítica onde ocorre a transmissão sináptica excitatória. O terminal pré-sináptico libera glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso que se liga aos seus receptores AMPA e NMDA na membrana pós-sináptica. No cérebro, toda a transmissão sináptica excitatória que utiliza o neurotransmissor glutamato ocorre em estruturas denominadas espinhos dendríticos (Figura 6). Essas estruturas, na verdade, concentram uma série de elementos bioquímicos que controlam a eficiência da sinapse. Portanto, é possível um neurônio, que possui centenas ou milhares de espinhos dendríticos em sua membrana, modular INDIVIDUALMENTE cada um desses espinhos e fazer um ajuste fino da eficácia de sinapses individuais.

## Plasticidade durante o desenvolvimento e na vida adulta

Graças à habilidade em alternar entre estados de maior ou menor sensibilidade frente à ativação pré-sináptica, as sinapses centrais, principalmente as sinapses glutamatérgicas, se comportam de maneira usodependente. Só esse fato, aparentemente isolado, justifica a diversidade de comportamentos e a adaptabilidade que temos às situações do ambiente. Essa característica das sinapses centrais excitatórias, que respondem por praticamente todo o fluxo de informações sensoriais, motoras e cognitivas, permite que o nosso cérebro desenvolva, ao longo da infância, todo um repertório de habilidades, a partir do nascimento e de acordo com os padrões de estimulação sensorio-motora.

No início da década de 90, vários estudos do desenvolvimento do SNC em modelos animais mostraram que as sinapses localizadas em áreas sensoriais (e provavelmente todas as sinapses excitatórias) são sensíveis ao uso tal como foi previsto por Donald Hebb na teoria do aprendizado. De fato, os pesquisadores mostraram que as sinapses centrais são capazes de expressar a LTP e a LTD tal como as sinapses do hipocampo e neocórtex, comprometidas com os processos de aprendizado e memória. Esses estudos mostraram que, durante o desenvolvimento, os circuitos neurais de áreas sensoriais e motoras são formados por meio da experiência, utilizando os mesmos mecanismos neurais recrutados para os processos cognitivos superiores. Como vimos anteriormente, os circuitos neurais dessas áreas cerebrais se desenvolvem durante **períodos críticos** da vida pós-natal. Por isso, podemos dizer que o desenvolvimento sensorio-motor serve mais do que um mero desenvolvimento das habilidades perceptuais e motoras básicas, mas como um **processo organizador** para a aquisição das habilidades cognitivas.

Como os processos de reconstrução mental e pensamento abstrato são atributos que envolvem extensa associação de áreas cerebrais, a construção desses circuitos é mais complexa do que a observada em circuitos cerebrais sensoriais. Por isso, essas capacidades



mentais surgem em fases mais tardias do desenvolvimento. Mas, da mesma forma que nas áreas sensoriais e motoras, o desenvolvimento das áreas associativas também requer um alto grau de plasticidade neural.

### A estimulação sensório-motora e o enriquecimento ambiental

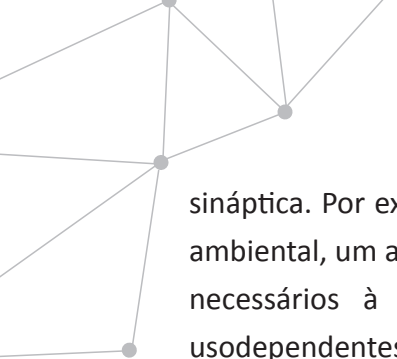
O nosso cérebro se desenvolve de acordo com complexos programas de natureza genética e epigenética. Como vimos na seção anterior, o cérebro é extremamente plástico, no que diz respeito à performance de suas sinapses e à forma como são construídos e remodelados os circuitos de processamento sensorial, motor e cognitivo desde o nascimento, passando pelos períodos críticos, até a vida adulta. Do ponto de vista biológico, a estimulação sensorial resulta na modificação da atividade de genes que são regulados pelos padrões de estimulação e que produzem os efeitos observados na plasticidade neural e no remodelamento dos circuitos neurais.

Mas a plasticidade neural não se restringe à capacidade de reorganização das sinapses existentes, na medida em que novas sinapses podem ser adicionadas a partir do brotamento de ramificações pré-existentes. Estudos recentes mostram que, ao contrário do que se imaginava há até poucos anos, existe proliferação neuronal no cérebro adulto, notadamente no hipocampo, onde proliferam novos neurônios que se associam aos circuitos de memória, e na zona subventricular, onde proliferam neurônios que migram para certas regiões do cérebro adulto.

Nos últimos anos, a pesquisa científica tem utilizado modelos de estimulação sensorial em animais de laboratório, que mostram muitas características aplicáveis ao desenvolvimento humano. Esses modelos incluem a criação dos animais em gaiolas onde existam aparatos que permitam maior exploração do espaço físico, induzindo um aumento da atividade sensorial, motora e cognitiva. Alguns paradigmas de estimulação ambiental também incluem um aumento de estimulação pelas interações sociais, o que pode ser obtido ao se colocar vários animais em uma mesma gaiola. Esses modelos nos dizem, portanto, que o aumento da complexidade e o grau de novidade no ambiente são determinantes para as modificações nos circuitos cerebrais. Novidades em um ambiente são geradas mudando-se objetos de local ou adicionando-se periodicamente novos objetos ao ambiente onde os animais são mantidos. Ambientes enriquecidos também induzem um aumento da atividade física dos animais.

Esse conjunto de fatores produz uma grande variedade de efeitos que influenciam o funcionamento dos neurônios, as moléculas e as estruturas envolvidas nos processos de transmissão sináptica e, por fim, o comportamento. Em primeiro lugar, o enriquecimento ambiental induz aumento no tamanho das áreas cerebrais, na complexidade e extensão das árvores dendríticas, no número e tamanho dos espinhos dendríticos, assim como no tamanho das sinapses. Além disso, a estimulação ambiental aumenta a taxa de neurogênese no hipocampo e a integração desses novos neurônios aos circuitos pré-existentes.

Quanto aos mecanismos celulares, o enriquecimento ambiental aumenta a expressão de genes relacionados à plasticidade cerebral, incluindo os genes que afetam a transmissão



sináptica. Por exemplo, foi observado, em animais criados em condições de enriquecimento ambiental, um aumento na expressão das neurotrofinas, BDNF e NGF, fatores de crescimento necessários à sobrevivência de neurônios e, também, necessários às modificações usodependentes do SNC. A estimulação ambiental também aumenta a expressão de diversas proteínas, como a sinaptofisina e a PSD-95, envolvidas na maquinaria de transmissão sináptica. Além disso, o enriquecimento ambiental também se mostrou efetivo em aumentar o número de receptores pós-sinápticos para o glutamato do tipo NMDA e AMPA e, conseqüentemente, em aumentar a expressão dos fenômenos de potenciação de longa duração da transmissão sináptica, a LTP.

No nível comportamental, os estudos que utilizam modelos animais mostraram que o enriquecimento ambiental melhora os processos de aprendizado e memória, reduz a perda de memória na idade avançada, diminui a ansiedade e, de forma geral, melhora a atividade física. Alguns estudos mostram, também, que o aumento da atividade física resulta em profundos efeitos nos mesmos mecanismos biológicos e neuroquímicos que produzem melhoria da performance cognitiva em crianças e adultos.

Esses e outros estudos comprovam que o desenvolvimento de crianças também pode ser beneficiado por condições favoráveis de estimulação sensorio-motora, e que essa estimulação pode contribuir de forma determinante para os processos de aprendizado.

## CAPÍTULO 6

### DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO E SEUS MECANISMOS BIOLÓGICOS

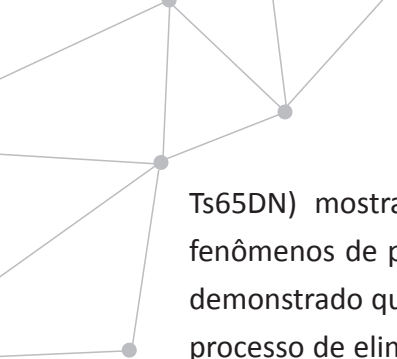
Apresentaremos a seguir, de forma bastante resumida, alguns fundamentos biológicos associados aos principais transtornos do desenvolvimento. Um ponto muito importante nessa discussão é o de que nenhum distúrbio de causa genética ou ambiental deve ser encarado como uma condição impeditiva do desenvolvimento de habilidades cognitivas. Como aprendemos nos capítulos anteriores, o cérebro é extremamente plástico, principalmente na infância e adolescência. Por esse motivo, todo o esforço de pais, educadores e profissionais de saúde deve ser feito no sentido de extrair o máximo de cada criança. Isso é verdade, mesmo para crianças que, apesar de não se incluírem em nenhuma categoria específica, apresentam dificuldades de aprendizado e socialização. Condições como desigualdade social, desnutrição, exposição a múltiplas formas de violência e stress crônico são igualmente nocivas ao processo de aprendizado e devem ser levadas em consideração. Finalmente, recomendamos que as informações descritas, a seguir, sejam usadas como embasamento para a adoção de estratégias multidisciplinares, necessárias ao manejo de crianças com condições ditas especiais no ambiente escolar.

#### Síndrome de Down

A síndrome de Down é a causa mais significativa de deficiência intelectual de origem genética e envolve a trissomia do cromossoma 21. Sua incidência é de 1 em cada 800 nascimentos. Estima-se que cerca de 20% dos casos de deficiência mental sejam relacionados à síndrome de Down. Estudos em humanos e em modelos animais mostram que essa condição também afeta o número de distribuição de ramos de árvores dendríticas e dos espinhos dendríticos.

Estudos em modelos de camundongos sugerem que uma superexpressão de um gene denominado *Sim2*, presente no cromossoma 21 humano, causa uma redução na produção de certas proteínas envolvidas na liberação de neurotransmissores como a sinapsina 1. Essa proteína, encontrada nos terminais pré-sinápticos, é determinante para a liberação de vesículas que contêm neurotransmissores. Portanto, a redução dessa proteína está associada à diminuição da eficácia das sinapses centrais. Além disso, a sinapsina 1 está envolvida nos processos de crescimento axonal e na sinaptogênese, comprometendo etapas muito precoces do desenvolvimento do sistema nervoso central. Esses achados indicam que essa alteração genética pode dificultar os mecanismos de plasticidade sináptica e, por conseguinte, produzir os déficits cognitivos de aprendizado e memória desses indivíduos.

Outros estudos, também recentes, sobre a síndrome de Down em modelos biológicos mostram que a trissomia do cromossoma 21 pode causar outras alterações associadas ao gene *DYRK1A*. Esse gene codifica uma proteína do mesmo nome, envolvida em complexas vias de sinalização neuroquímica que resultam em alterações de plasticidade sináptica, incluindo a LTP e a LTD. Modelos experimentais em camundongos geneticamente modificados (camundongos



Ts65DN) mostram, também, que uma série de proteínas intracelulares, envolvidas em fenômenos de plasticidade sináptica, encontra-se alterada. Curiosamente, recentemente foi demonstrado que, em modelos experimentais da síndrome de Down, ocorre um aumento do processo de eliminação (poda) sináptica, resultando em circuitos neurais inadequados e com déficit de plasticidade.

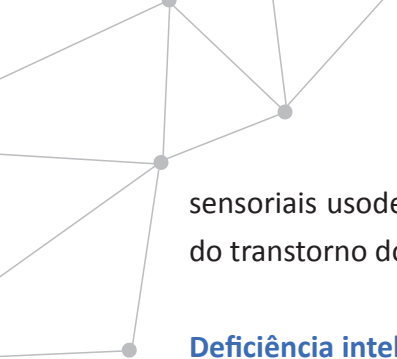
### Síndrome do X Frágil

A síndrome do cromossoma X frágil é uma das causas mais frequentes de deficiência intelectual hereditária e tem uma prevalência de 1:4000 meninos e de 1:8000 meninas. Essa síndrome está associada a uma mutação no gene FMR1 situado no cromossoma X, que codifica uma proteína FMRP. Essa proteína, por sua vez, é importante para maturação e função das sinapses, visto que parece estar associada à síntese local de proteínas encontradas em espinhos dendríticos. Durante fases precoces do desenvolvimento cortical, já se percebe redução nos espinhos dendríticos corticais, sugerindo que alterações precoces do desenvolvimento sensorial estão associadas a essa condição naquelas fases em que a plasticidade usodependente das sinapses modela os circuitos neurais. Estudos em camundongos que tiveram o gene FMR1 removido (nocauteado) – reproduzindo, portanto, as alterações genéticas observadas em humanos – identificam os mesmos déficits de aprendizado e memória associados às anomalias dos espinhos dendríticos. Modelos animais mostram que o nocaute do gene FRM1 e, portanto, a ausência da proteína FMRP, aumenta uma forma de depressão sináptica, a LTD, e reduz a intensidade da LTP nas sinapses do hipocampo.

Estudos recentes sobre essa síndrome em modelos animais mostraram que o enriquecimento ambiental recupera o comportamento exploratório, um importante parâmetro do comportamento em roedores. Além disso, o enriquecimento ambiental foi capaz de aumentar o número de ramos e espinhos dendríticos e o aspecto maduro desses espinhos. Essas observações morfológicas foram acompanhadas de observações de natureza neuroquímica, com aumento da expressão de um subtipo de receptor para o neurotransmissor glutamato (GluA1) que é capaz de migrar para a membrana pós-sináptica e aumentar a sensibilidade ao glutamato liberado por terminações pré-sinápticas.

### Síndrome de Rett

A síndrome de Rett é uma causa frequente de deficiência intelectual ligada a uma mutação no cromossoma X. É causa frequente de deficiência intelectual em meninas. Os primeiros sintomas da síndrome começam em um período de 6 a 18 meses depois do nascimento, quando a criança passa a apresentar deterioração motora e perda da fala. A deficiência intelectual e os sintomas motores estão associados a mutações do gene *MECP2* que, por sua vez, produz redução na densidade a anomalias morfológicas nos espinhos dendríticos e, por conseguinte, na funcionalidade das redes neurais. Estudos em modelos animais demonstram que o gene *MECP2* é necessário para o aprendizado das habilidades



sensoriais usodependentes. A síndrome de Rett está associada, frequentemente, a sintomas do transtorno do espectro autista e epilepsia.

### Deficiência intelectual não síndrômica

Nas formas síndrômicas de deficiência mental, como a síndrome do X-frágil ou a síndrome de Down, os déficits cognitivos estão claramente associados a outras alterações físicas e neurológicas características. Entretanto, existe uma forma não síndrômica de deficiência mental, em que a criança não apresenta qualquer outro sintoma físico que nos faça suspeitar de deficiência intelectual. Entretanto, mais de 11 genes já foram identificados e podem estar envolvidos nessa forma de deficiência mental. Entre esses genes está o Pak3, que codifica elementos envolvidos na transmissão sináptica, notadamente na capacidade de os espinhos dendríticos se modificarem em resposta à ativação pré-sináptica.

### Síndrome alcoólica fetal

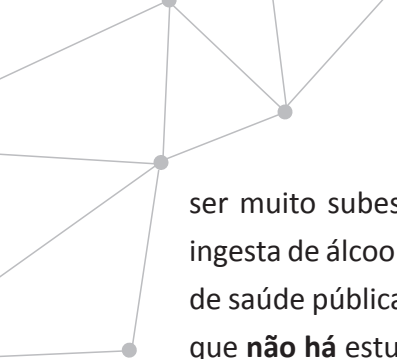
A síndrome alcoólica fetal (SAF) foi reconhecida no meio científico em 1973 e, desde então, tem sido caracterizada como uma das mais frequentes causas **evitáveis** de uma deficiência intelectual. Gestantes devem ser orientadas por campanhas de saúde pública a não ingerir bebidas alcoólicas, pois o álcool é um poderoso agente teratogênico, com o potencial de causar sérios danos ao cérebro do feto. A quantidade e a duração da exposição à ingestão materna de álcool serão determinantes para o dano cerebral.

A SAF é caracterizada por um conjunto de sintomas. As crianças podem apresentar deficiência intelectual, dificuldades de memória, no raciocínio abstrato e na solução de problemas. Podem, ainda, manifestar irritabilidade, atraso nas etapas de maturação psicomotora, hiperatividade, alterações na coordenação motora, impulsividade e sintomas associados ao autismo.

Esse quadro surge como consequência de uma série de eventos que perturbam o desenvolvimento normal do cérebro. O álcool pode induzir degeneração anormal de neurônios por interferir nos fatores de crescimento necessários ao desenvolvimento do cérebro. Pode, também, alterar a maturação de células gliais, resultando em migração neuronal anormal, com consequências no desenvolvimento da arquitetura das áreas cerebrais. Também afeta o desenvolvimento do sistema serotoninérgico, formado por neurônios que produzem e liberam o neurotransmissor serotonina. Esses neurônios exercem um papel de extrema importância na maturação do sistema nervoso, uma vez que o déficit de serotonina pode resultar em alterações nos padrões de plasticidade necessários ao desenvolvimento usodependente das áreas corticais sensoriais, motoras e cognitivas. Por fim, o álcool interfere no desenvolvimento de conexões e nos processos de aprendizado e memória, porque afeta a maturação dos receptores para o glutamato do tipo NMDA, alterando, assim, todos os processos sinápticos que são a base biológica de aprendizado e memória.

Cabe lembrar que a deficiência mental induzida pela síndrome alcoólica fetal pode





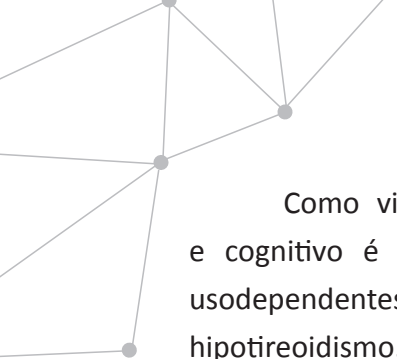
ser muito subestimada, já que o seu diagnóstico depende do depoimento da mãe sobre a ingestão de álcool durante a gravidez e no período de amamentação. Por essa razão, campanhas de saúde pública podem ser muito úteis para a redução da incidência desse distúrbio, uma vez que **não há** estudos que mostrem a existência de dose de álcool “segura” durante a gravidez. Mesmo pequenas doses constituem um fator de risco para distúrbios do desenvolvimento. A síndrome alcoólica fetal (SAF) pode levar a efeitos teratogênicos com malformações somáticas e cerebrais, incluindo uma deficiência intelectual grave. Nas formas mais leves, a SAF pode levar a diferentes graus de deficiências intelectuais e ser fator predisponente para o transtorno do espectro autista, transtorno do déficit de atenção e para a hiperatividade e dislexia.

### Desnutrição

A desnutrição prolongada, durante o período crítico do desenvolvimento do SNC, está associada a atrasos no desenvolvimento do sistema nervoso central, na maturação psicomotora e na deficiência intelectual. Estudos mostram que a desnutrição provoca alterações na maturação de sistemas de neurotransmissores, nas árvores dendríticas e nos espinhos dendríticos, com impacto sobre o padrão normal de transmissão sináptica no córtex cerebral e no hipocampo, além de alterações no padrão de mielinização das vias sensoriais e motoras. Como a desnutrição proteico-calórica vem normalmente acompanhada de condições socioeconômicas adversas, é comum que as crianças apresentem um quadro de deficiência na estimulação sensorio-motora, o que agrava ainda mais o quadro induzido pela desnutrição. De modo geral, o atraso no desenvolvimento neuroquímico do SNC resulta em atrasos nas etapas do desenvolvimento psicomotor. Entretanto, cabe lembrar que essas alterações só resultam em danos permanentes, em condições de desnutrição crônica, cuja duração se estenda além dos períodos críticos do desenvolvimento sensorio-motor. Estima-se que a suplementação nutricional na infância (presumivelmente até os 3-5 anos de idade) possa reverter parcial ou totalmente os déficits do desenvolvimento, já que os períodos críticos sensoriais se encerram depois dos 5-7 anos de idade. Além dos efeitos da desnutrição global, a carência pontual de certos nutrientes – como vitaminas do complexo B (ácido fólico), ácidos graxos essenciais ômega-3 e triptofano (aminoácido essencial, necessário à síntese de serotonina) – também causa atrasos no desenvolvimento.

### Hipotireoidismo

A carência nutricional de iodo ou distúrbios da glândula tireoide em períodos neonatais (e durante a primeira infância) também são condições predisponentes para o desenvolvimento de déficits de aprendizado e são causas frequentes de quadros de deficiência intelectual. O iodo é necessário à síntese dos hormônios tireoidianos (T3 e T4), que são essenciais para o desenvolvimento e para a maturação do cérebro. A carência desses hormônios interfere nos fenômenos de proliferação, diferenciação e maturação de neurônios e células gliais, e também causa alterações na plasticidade sináptica, interferindo com mecanismos de LTP e LTD nas sinapses centrais.



Como vimos nos capítulos anteriores, todo o desenvolvimento sensorial, motor e cognitivo é dependente de mecanismos biológicos que permitem as modificações usodependentes das sinapses centrais, o que justifica o quadro de deficiência intelectual no hipotireoidismo.

### Fenilcetonúria

A fenilcetonúria é um erro inato do metabolismo no qual existe uma deficiência genética da enzima hepática PHA (fenilalanina hidroxilase). A ausência dessa enzima produz um acúmulo anormal de fenilalanina, um aminoácido essencial presente em 4% a 6% das proteínas totais ingeridas. Como esse aminoácido só pode ser obtido pela dieta, é muito importante a sua identificação precoce para a implementação do controle da ingestão da fenilalanina. Na fenilcetonúria, níveis elevados de fenilalanina produzem deficiência intelectual e podem estar associados a efeitos tóxicos relacionados à perda de dendritos nos neurônios corticais.

### Outros agentes

Uma das principais causas de lesão cerebral com indução de morte neuronal é a hipóxia neonatal, ou a falta da oferta de oxigênio para os neurônios. Durante o trabalho de parto, a hipóxia pode ocorrer como consequência de parada respiratória e ser uma das causas da paralisia cerebral. Outras condições podem ser igualmente adversas ao desenvolvimento do sistema nervoso central, como as infecções congênitas. O vírus da rubéola e da zika, assim como a sífilis e outras condições infecciosas que ocorrem durante a gestação e a primeira infância, podem produzir condições neuroinflamatórias com alterações do desenvolvimento dos circuitos neurais.

### Dislexia e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade

A dislexia é uma condição na qual a criança apresenta uma enorme dificuldade para leitura sem uma causa aparente. Essa condição está associada a uma dificuldade de reconhecimento de letras, palavras e seu significado semântico. Estudos recentes de neuroimagem sugerem que a dislexia esteja relacionada a alterações nos circuitos cerebrais de processamento da visão, área de Broca (de execução da linguagem) e áreas associativas do lobo temporal.

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento que é caracterizado por distração, hiperatividade e impulsividade com sintomas que se estendem pela vida adulta. Alguns genes foram associados ao TDAH, tais como os genes de receptores dos neurotransmissores dopamina, serotonina e proteínas envolvidas na transmissão sináptica, além de genes para fatores neurotróficos. Embora seja uma condição com componentes genéticos, a exposição ao álcool durante a gestação/amamentação tem sido associada aos sintomas do TDAH.

## Transtorno do espectro autista (TEA)

O transtorno do espectro autista (TEA) engloba desordens do desenvolvimento do cérebro, caracterizadas pela dificuldade de comunicação e de interação social, inflexibilidade comportamental, comportamento estereotipado e déficits de linguagem. Ocasionalmente, condições sindrômicas genéticas, como a síndrome de Rett ou X frágil, causas genéticas de deficiência intelectual, podem apresentar um fenótipo semelhante ao autismo. O TEA pode ter causas genéticas e ambientais (sob determinado background genético). Essa condição difere dos demais distúrbios do desenvolvimento, já que as alterações de comunicação e comportamento são peculiares e exigem uma abordagem multidisciplinar. Os sintomas do TEA se tornam mais evidentes, em geral, a partir dos 2-3 anos de idade, quando as crianças apresentam desenvolvimento anormal da linguagem e da socialização que pode vir acompanhado (**mas não necessariamente**) de deficiência intelectual e epilepsia.

Sabe-se que o cérebro de crianças autistas apresenta uma predominância de sinapses excitatórias sobre as inibitórias (quando o normal seria um equilíbrio entre os dois tipos de sinapses). Esse desequilíbrio da excitação sobre a inibição ocorreria em módulos corticais de processamento e teria um grande impacto no desenvolvimento de áreas sensoriais, principalmente na questão da representação do universo sensorial e na qualidade da percepção sensorial. Em geral, crianças com TEA são hipersensíveis aos sons, ao toque e às mudanças de rotinas que envolvam alterações do seu ambiente. Essas alterações produziriam, portanto, áreas sensoriais com baixa capacidade de processamento devido a uma sobrecarga de informação, já que as sinapses inibitórias servem como filtros de “ruído neural”, removendo o excesso de atividade. É como se tentássemos assistir a um filme de suspense no meio de uma torcida organizada em um estádio de futebol. O barulho ao redor (do qual não teríamos como nos livrar) tornariam inviáveis a compreensão e o interesse nos diálogos do filme. As alterações nas áreas sensoriais se refletem em um desenvolvimento inadequado da comunicação **entre** áreas associativas do cérebro.

Nos últimos anos, evidências experimentais têm demonstrado que condições neuroinflamatórias podem estar associadas à disfunção de uma população de células do sistema imune que exerce funções no parênquima do sistema nervoso central – a **microglia**. Essas células, semelhantes aos macrófagos do sistema imunológico, se originam a partir do saco vitelínico embrionário e invadem o cérebro em desenvolvimento nos períodos gestacionais precoces. Durante períodos pós-natais, especialmente por volta dos 2 anos de vida, as células microgliais são responsáveis pelo processo de poda (ou eliminação) de sinapses. Em condições normais, as sinapses ineficientes são “podadas” pelas células microgliais. As sinapses funcionais, por sua vez, são mantidas, e, dessa forma, os circuitos neurais se desenvolvem dando funcionalidade ao sistema nervoso central. A funcionalidade normal das células microgliais pode ser drasticamente alterada durante a gestação/infância por respostas inflamatórias, resultantes da exposição de patógenos (vírus, bactérias, protozoários), da carência de nutrientes essenciais, da obesidade materna e infantil, do consumo de álcool (ou

de outras substâncias psicoativas) na gestação/amamentação, dos distúrbios hormonais, como o hiper ou hipotireoidismo, do stress crônico, da exposição à violência ou negligência parental extrema (Figura 7). Essas condições induzem uma perda da função microglial, resultando em uma redução no processo de poda sináptica que ocorre, principalmente, a partir dos dois anos de idade. A poda sináptica mediada pela microglia permite a maturação de circuitos neurais eficientes, iniciando pelas regiões de processamento sensorial e se estendendo progressivamente às regiões de processamento motor, linguagem e cognição.

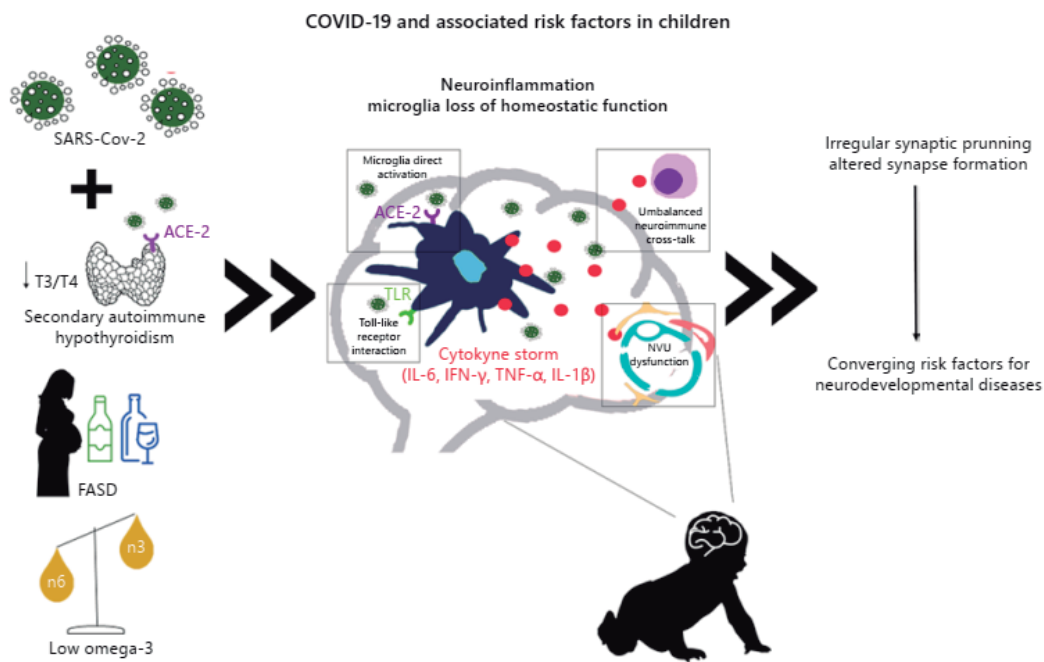


Figura 7 – Distúrbios neuroinflamatórios de origem infecciosa e não infecciosa podem interagir produzindo alterações do desenvolvimento. Modificado de Chagas et al. Neuroinflammation and Brain Development: Possible Risk Factors in COVID-19-Infected Children Neuroimmunomodulation, February 2, 2021, com permissão de S. Karger AG, Basel em12/5/2021.



## Conclusões

O desenvolvimento das habilidades sensoriais, motoras e cognitivas ocorre de forma sequencial e em resposta a fatores genéticos e ambientais. Nesse sentido, o presente livro procurou ressaltar de que forma os fatores ambientais relacionados à estimulação ambiental podem interferir positiva ou negativamente no desenvolvimento pleno dessas habilidades, notadamente os cuidados parentais, o ambiente no qual a criança se desenvolve, os aspectos nutricionais e as estratégias de ensino e aprendizado desde a pré-escola. Ressaltamos, ainda, que as várias causas de deficiência intelectual, sejam elas de origem genética ou causadas por exposição a agentes teratogênicos, desnutrição, exposição a agentes tóxicos, têm em comum o fato de alterar de forma significativa os processos de formação de circuitos neurais e, por conseguinte, o desenvolvimento de habilidades cognitivas, a plena capacidade de aprendizado e de raciocínio abstrato. Como vimos, todas essas condições alteram, de alguma forma, a morfologia e a funcionalidade das sinapses, notadamente as características dos espinhos dendríticos e os processos de poda sináptica que tornam os circuitos neurais plenamente funcionais. Os reflexos desses distúrbios incidem, de forma drástica, na capacidade de perceber, interagir e aprender com a experiência, na capacidade de construir as próprias representações do mundo.

Por fim, todas as crianças necessitam do pleno apoio, técnico e afetivo, dos profissionais de ensino e saúde, na tentativa de buscar a melhor combinação de estratégias que garantam atingir todo o potencial de seu desenvolvimento. A visão moderna sobre o desenvolvimento do cérebro nos diz que a capacidade plástica de reorganização dos circuitos neuronais deve ser explorada ao máximo, a despeito de restrições impostas pelas condições biológicas. Vale lembrar, ainda, que a estimulação de crianças com deficiência intelectual deve ser adotada o mais cedo possível, visto que a capacidade plástica do cérebro é máxima na primeira infância.

O nosso desafio é tentar entender, cada vez mais, os mecanismos biológicos do desenvolvimento cerebral, do aprendizado e da memória e, em uma abordagem multidisciplinar, participar da construção de novos modelos que permitam minimizar adversidades e ampliar potencialidades para uma vida plena, sempre respeitando as diferenças individuais.



## BIBLIOGRAFIA

BERARDI, N.; PIZZORUSSO, T.; MAFFEI, L. Critical periods during sensory development. **Curr Opin. Neurobiol**, v. 10, n.1, p. 138-45, fev. 2000.

BIALAS, A. R.; STEVENS, B. TGF-beta signaling regulates neuronal C1q expression and developmental synaptic refinement. **Nat Neurosci**, v. 16, n. 12, p. 1773-1782, dez. 2013.

CHAGAS, L. D. S.; SANDRE, P. C.; RIBEIRO, N. C. A.; MARCONDES, H.; SILVA, P. O.; SAVINO, W.; SERFATY, C. A. Environmental Signals on Microglial Function during Brain Development, Neuroplasticity, and Disease. **Int J Mol Sci**, v. 21, p. 6, mar. 2020.

CHAGAS, L. D. S.; TRINDADE, P.; GOMES, A. L. T.; MENDONCA, H. R.; CAMPELLO-COSTA, P.; FARIA-MELIBEU, A. C.; LINDEN, R.; SERFATY, C. A. Rapid plasticity of intact axons following a lesion to the visual pathways during early brain development is triggered by microglial activation. **Exp Neurol**, v. 311, p. 148-161, jan. 2019.

COSKUN, S.; KARADAG, M.; GOKCEN, C.; OZTUZCU, S. miR-132 and miR-942 Expression Levels in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder: A Controlled Study **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience** 19(2):262-268. 2021

DE VELASCO, P. C.; MENDONCA, H. R.; BORBA, J. M.; COSTA, B. L. S. A. C.; GUEDES, R. C. A.; NAVARRO, D. M. A. F.; SANTOS, G. K. N.; FARIA-MELIBEU, A. C.; CAMPELLO-COSTA, P.; SERFATY, C. A. Nutritional restriction of omega-3 fatty acids alters topographical fine tuning and leads to a delay in the critical period in the rodent visual system. **Exp Neurol**, v. 234, n. 1, p. 220-229, mar. 2012.

DE VELASCO, P. C., SANDRE, P. C.; CARMO, M. G. T.; FARIA-MELIBEU, A. C.; CAMPELLO-COSTA, P.; FERRAZ, A. C.; ANDRADE, B. L. S.; SERFATY, C. A. A critical period for omega-3 nutritional supplementation in the development of the rodent visual system. **Brain Res**, v. 1615, p. 106-115, jul. 2015.

FRANCIS, F.; MEYER, G.; FALLET-BIANCO, C.; MORENO, S.; KAPPELER, C.; SOCORRO, A.C.; TUY, F.P.; BELDJORD, C.; CHELLY, J. Human disorders of cortical development: from past to present. **Eur J Neurosci**, v. 23, n. 4, p. 877-93, fev. 2006.

GILBERT, J.; MAN, H. Y. Fundamental Elements in Autism: From Neurogenesis and Neurite Growth to Synaptic Plasticity. **Front Cell Neurosci**, v. 11, n. 359, nov. 2017.

GONZALEZ, E. M.; PENEDO, L. A.; OLIVEIRA-SILVA, P.; CAMPELLO-COSTA, P.; GUEDES, R. C.; SERFATY, C. A. Neonatal tryptophan dietary restriction alters, development of retinotectal



projections in rats. **Exp Neurol**, v. 211, n. 2, p. 441-448, jun. 2008.

HAGERMAN, R.J. Lessons from fragile X regarding neurobiology, autism, and neurodegeneration. **J Dev Behav Pediatr.**, v. 27, n.1, p. 63-74, fev. 2006.

HUBERMAN, A. D.; M. B. FELLER; CHAPMAN, B. Mechanisms underlying development of visual maps and receptive fields. **Annu Rev Neurosci**, v. 31, p. 479-509, 2008.

JURE, R. Autism Pathogenesis: The Superior Colliculus. **Front Neurosci**, v. 12, 2018.

KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSEL, T.M.; SIEGELBAUM, S.A.; HUDSPETH, A.J. **Principles of Neuroscience**. 5. ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2013.

KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. **Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos**. 2. ed. Artmed, 2004.

KIM, S.K. Recent update on reading disability (dyslexia) focused on neurobiology. **Clin Exp Pediatr** Mar 2, 2021

KNOLL, B.; DRESCHER, U. Ephrin-As as receptors in topographic projections. **Trends Neurosci**, v. 25, n. 3, p. 145-9, 2002.

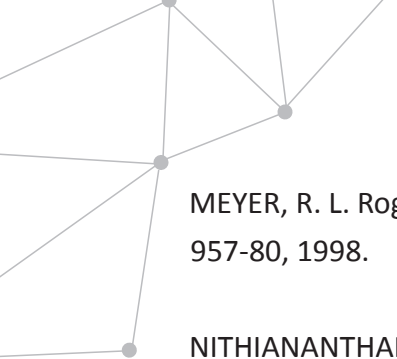
LENT, R. **Cem bilhões de neurônios conceitos fundamentais de neurociências**. 2. ed. Atheneu, 2010.

LIBERMAN, A. C.; TRIAS E.; SILVA CHAGAS, L. S.; TRINDADE P.; PEREIRA, S. M.; REFOJO, D.; HEDIN-PEREIRA, C.; SERFATY, C. A. Neuroimmune and Inflammatory Signals in Complex Disorders of the Central Nervous System. **Neuroimmunomodulation**, v. 25, n. 5-6, p. 246-270, 2018.

MA, X., K. CHEN, Y. CUI, G. HUANG, A. NEHME, L. ZHANG, H. LI, J. WEI, K. LIONG, Q. LIU, L. SHI, J. WU AND S. QIU (2020). "Depletion of microglia in developing cortical circuits reveals its critical role in glutamatergic synapse development, functional connectivity, and critical period plasticity." *J Neurosci Res* 98(10): 1968-1986.

MALDONADO-RUIZ, R.; GARZA-OCANAS, L.; CAMACHO, A. Inflammatory domains modulate autism spectrum disorder susceptibility during maternal nutritional programming. **Neurochem**, v. 126, p. 109-117, 2019.

MATTA, S. M.; HILL-YARDIN, E. L.; CRACK, P. J. The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. **Brain Behav Immun**, v. 79, p. 75-90, 2019.



MEYER, R. L. Roger Sperry and his chemoaffinity hypothesis. **Neuropsychologia**, v. 36, n.10, p. 957-80, 1998.

NITHIANANTHARAJAH, J.; HANNAN, A.J. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. **Nat Rev Neurosci.**, v. 7, n. 9, p. 697-709, 2006.

PAOLICELLI, R. C.; BOLASCO G.; PAGANI, F.; MAGGI, L.; SCIANNI M.; PANZANELLI, P.; GIUSTETTO, M.; FERREIRA, T. A.; GUIDUCCI, E.; DUMAS, L.; RAGOZZINO, D.; GROSS, C. T. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. **Science**, v. 333, n. 6048, p. 1456-1458, 2011.

PENEDO, L. A.; OLIVEIRA-SILVA, P.; GONZALEZ, E. M.; MACIEL, R.; JURGILAS, P. B.; MELIBEU, A. C.; CAMPELLO-COSTA, P.; SERFATY, C. A. Nutritional tryptophan restriction impairs plasticity of retinotectal axons during the critical period. **Exp Neurol**, v. 217, n. 1, p. 108-115, 2009.

PURVES, D.; AUGUSTINE, G.J.; FITZPATRICK D.; HALL, W.C.; LAMANTIA, A-S.; MOONEY, R.; PLATT, M.L.; WHITE, L.E. **Neuroscience**, 6. ed. Oxford University Press, 2018.

RIPPON, G.; BROCK, J.; BROWN, C.; BOUCHER, J. Disordered connectivity in the autistic brain: Challenges for the 'new psychophysiology'. **International Journal of Psychophysiology**, v. 63, p. 164–172, 2007.

ROUBERTOUX, P.L.; KERDELHUE, B. Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation. **Behav Genet**, v. 36, n. 3, p. 346-54, 2006.

SALTER, M. W.; STEVENS, B. Microglia emerge as central players in brain disease. **Nat Med**, v. 23, n. 9, p. 1018-1027, 2017.

SANDRE, P. C.; DE VELASCO, P. C.; SERFATY, C. A. The Impact of Low Omega-3 Fatty Acids Diet on the Development of the Visual System. **Handbook of Nutrition, Diet, and the Eye**. v. 2, p. 369-395. 2019.

SCHMIDT, J. T.; BUZZARD, M. Activity-driven sharpening of the regenerating retinotectal projection: effects of blocking or synchronizing activity on the morphology of individual regenerating arbors. **J Neurobiol**, v. 21, n.6, p. 900-917, 1990.

SHATZ, C. J. Emergence of order in visual system development. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 93, n. 2, p. 602-8, 1996.

SQUIRE, L.; KANDEL, E.R. (1993). **Memória: da mente às moléculas**. Artmed, 2003.

TOGA, A.W.; THOMPSON, P.M.; SOWELL, E.R. Mapping brain maturation. **Trends Neurosci**, v.





29, n. 3, p. 148-59, 2006.

WELCH-CARRE E. The neurodevelopmental consequences of prenatal alcohol exposure. **Adv Neonatal Care**. v, 5, n. 4, p. 217-29, 2005.

WONG, R. O.; MEISTER, M.; SHATZ, C. J. Transient period of correlated bursting activity during development of the mammalian retina. **Neuron**, v. 11, n. 5, p. 923-938, 1993.

WU, Y.; DISSING-OLESEN, L.; MACVICAR, B. A.; STEVENS, B. Microglia: Dynamic Mediators of Synapse Development and Plasticity. **Trends Immunol**, v. 36, n. 10, p. 605-613, 2015.