

2

Neurodesenvolvimento e Ambiente

2.1

Neurodesenvolvimento

A neuropsicologia do desenvolvimento tem como objetivo o estudo da integração entre áreas do cérebro e suas funções e o comportamento, tomando por foco os estudos do desenvolvimento humano (Mello et al., 2005). Assim, interessa-se pelas mudanças que ocorrem durante toda a vida – já que o desenvolvimento é um processo contínuo – porém especialmente voltado para as modificações que ocorrem nos estágios pré-natais, na infância e na adolescência. Este maior interesse se justifica por haver, nessas épocas, um cérebro em desenvolvimento.

O desenvolvimento pré-natal do que virá a ser o encéfalo é um processo que se dá em etapas: 1) indução – produção maciça das células que irão formar o tecido nervoso; 2) proliferação – sucessivas reproduções celulares (mitoses), o que multiplica o número de células; 3) migração – as células vão sendo posicionadas em sua área cerebral apropriada; 4) diferenciação – os neurônios vão se especializando, assumindo um tipo específico, de acordo com a função que irão desempenhar no futuro; 5) sinaptogênese – formação das primeiras sinapses (conexões entre os neurônios); 6) morte celular seletiva – as células nervosas alocadas em regiões erradas ou as que falharam em formar conexões sinápticas apropriadas são mortas (processo de apoptose – ou suicídio celular); e 7) validação funcional – fortalecimento das sinapses em uso (estimuladas) e enfraquecimento das sinapses não utilizadas (não estimuladas). Nesses estágios,

podem ser observadas as modificações das estruturas do SNC, bem como o crescimento das mesmas. Ao nascermos, temos cerca de 100 bilhões de neurônios. O desenvolvimento do cérebro se dá a uma incrível velocidade de 250.000 neurônios produzidos por minuto durante os nove meses de gestação (Cowan, 1979).

Apesar de toda a rápida e impressionante transformação do encéfalo durante o período pré-natal, sabe-se hoje que o desenvolvimento cerebral humano somente estará completo no final da adolescência ou início da vida adulta, culminando com a mielinização de toda a rede neuronal (Spear, 2000). Se for assim, então por que nascemos se nosso cérebro ainda não está pronto? Uma das primeiras respostas a esta pergunta está relacionada à questão anatômica: o nascimento irá implicar na passagem do crânio pelo canal vaginal, que seria estreito demais em relação volume ao do crânio de um adulto. Por isso, após o nascimento, o cérebro irá crescer muito, chegando a quatro vezes o tamanho ao nascer. Entretanto, este crescimento não se deve a um aumento do número de neurônios, mas sim a três outros fatores (Pinel, 2005): sinaptogênese, mielinização e aumento da ramificação dendrítica.

A formação de novas sinapses pode se dar de forma mais presente em determinadas áreas cerebrais. Isto ocorre em diferentes momentos do desenvolvimento e de modo variado em áreas diferentes, respondendo por distintos sistemas e funções. A mielinização consiste no processo de cobertura de muitos axônios de neurônios com um revestimento de mielina, substância que isola eletricamente os axônios, permitindo a transmissão do impulso nervoso. Quando um axônio recebe a bainha de mielina, passa a ser capaz de transmitir a informação com mais velocidade. Por fim, no processo de aumento na ramificação dendrítica, os neurônios mais e mais lançam seus dendritos – projeções para conectar-se a outros neurônios. Da mesma maneira que nos processos de indução, migração, proliferação e sinaptogênese, a ramificação dendrítica ocorre primeiro nos neurônios mais profundos, para depois chegar aos mais superficiais.

Entretanto, o desenvolvimento pós-natal não se dá num sentido único. Além do crescimento e enriquecimento de sistemas, existem também mudanças regressivas (Huttenlocher, 1994), que incluem a eliminação e perda de neurônios num processo denominado morte celular programada (apoptose). Em algumas

áreas do encéfalo, esse processo chega a eliminar 80% da população neuronal. Como outro exemplo, temos o processo de perda de sinapses quando a densidade destas atinge seu nível máximo. Da mesma maneira que no processo de sinaptogênese, esse processo regressivo se dá em diferentes momentos em áreas distintas do cérebro. Por exemplos, por volta dos três anos de idade, o número de sinapses no córtex visual primário se iguala ao do cérebro adulto, enquanto que no córtex pré-frontal tal igualdade numérica não se estabelecerá até a adolescência. Esse “caminho inverso” é determinante para o desenvolvimento, uma vez que é capital que alguns comportamentos desapareçam para que outros possam se desenvolver. É importante frisar que esse processo de perda de sinapses irá se definir pela estimulação ou não das mesmas. Isso significa que sinapses estimuladas tendem a ser mantidas, determinando assim os processos de aprendizagem ou fortalecimento de circuitos.

O neurodesenvolvimento ocorre a partir da interação entre os neurônios e o meio ambiente. Além dos elementos relacionados ao ambiente interno - como neurotrofinas e moléculas de adesão celular, que influenciam a migração, agregação e crescimento neuronal, outros fatores mais externos podem orientar o neurodesenvolvimento, como as experiências individuais de determinado organismo e os estímulos ambientais. A regra geral é: neurônios e sinapses que não são utilizados (ativados pela experiência) acabam por morrer. A propriedade de neuroplasticidade é muito mais presente nas etapas iniciais do desenvolvimento, o que torna essa fase especialmente importante.

2.2

Plasticidade Neuronal

Loos e Sant’ana (2007) defendem que os processos psíquicos formam-se a partir de relações de interdependência entre aspectos neuronais, sociais, cognitivos, afetivos e comportamentais. Para tratar desta interação é preciso um maior aprofundamento sobre o conceito de Plasticidade Neuronal.

Todos nós produzimos o mesmo sistema nervoso de acordo com a nossa organização filogenética; entretanto, variações específicas na transmissão do impulso nervoso, pela atividade sináptica, definem a atividade psicológica do

indivíduo e é exatamente isso que dá forma à sua personalidade e individualidade (Landeira-Fernandez e Cruz, 1998a). Esta capacidade plástica do sistema nervoso central (SNC) é chamada neuroplasticidade, e dá ao cérebro a propriedade de ter alteradas suas configurações morfo e fisiológica sob a influência dinâmica do ambiente (Lent, 2005, p. 614). A neuroplasticidade ocorre no nível dos neurônios (e suas projeções, como dendritos e axônio) e também no nível das sinapses (Leuner e Gould 2010), permitindo que o SNC esteja aberto a alterações provocadas pela interação do sujeito com seu meio (Davidson et al. 2000; Diamond 2001; Oliva et al. 2009).

Como o cérebro é extremamente plástico e está em constante modificação, a importância do ambiente na modificação neural se apresenta em nível estrutural e funcional (Landeira-Fernandez e Cruz 1998b; LeDoux, 2001; Martin e Morris 2002; Neves et al. 2008; Oliva et al. 2009). Desta maneira, fatores ambientais são fortemente capazes de modificar a progressão do desenvolvimento neurológico; um ambiente favorável, rico e amplo garante a realização plena das capacidades de desenvolvimento de um indivíduo. As oportunidades de convívio social, mesmo quando o indivíduo ainda é pequeno demais para socializar, favorecem o desenvolvimento de suas emoções e da organização de suas ideias (Sroufe et al., 1990; Lent 2008, p. 107).

Embora se saiba que estas alterações possam ocorrer ao longo de toda a vida (Leuner e Gould 2010), existem momentos em que o SNC está mais sensível ao ambiente, estando mais vulnerável às influências ambientais; estes momentos são chamados períodos críticos e são representados pelos períodos de neurodesenvolvimento embrionário e infantil, especialmente na primeira infância (De Bellis 2005).

A influência das relações sociais no desenvolvimento e organização de circuitos neuronais envolvidos nas mais diversas atividades mentais ocorre desde o nascimento do sujeito e existem períodos mais sensíveis para esta interação (Eisenberg, 2006), como os períodos de rápido crescimento cerebral, que são períodos específicos de maior vulnerabilidade cerebral (Morgane et al., 1993). Durante a infância, o impacto da experiência com o ambiente no tecido neural é extremamente mais forte em relação a idades mais avançadas (Landeira-Fernandez e Cruz, 1998a; Gunnar et al., 2007; Landeira-Fernandez e Callegaro,

2007, p. 860). A experiência durante os primeiros anos de vida tem efeito estruturante no desenvolvimento do indivíduo (Stern, 1992), pois estes anos iniciais representam um momento em que o sistema nervoso está sensível aos processos de aprendizagem que irão produzir modificações permanentes em algumas estruturas neurais (Jessell e Sanes 2000; Holmes et al. 2005).

Também é importante saber que a plasticidade se dá em diferentes momentos em diferentes estruturas/ regiões encefálicas, fazendo com que haja períodos em que determinada estrutura está mais sensível que outra. Na Figura 1, observamos uma ilustração gráfica que aponta essas diferenças, de acordo com a maturação das regiões do SNC e com os processos de neurodesenvolvimento. Observe-se que nos anos iniciais da infância existe uma maior amplitude das curvas, indicando que nestes anos a atividade é mais intensa. Interessante também notar a linha-seta que aponta que o desenvolvimento sináptico depende da atividade (*experience-dependent*) das células nervosas, valorizando a interação com o ambiente.

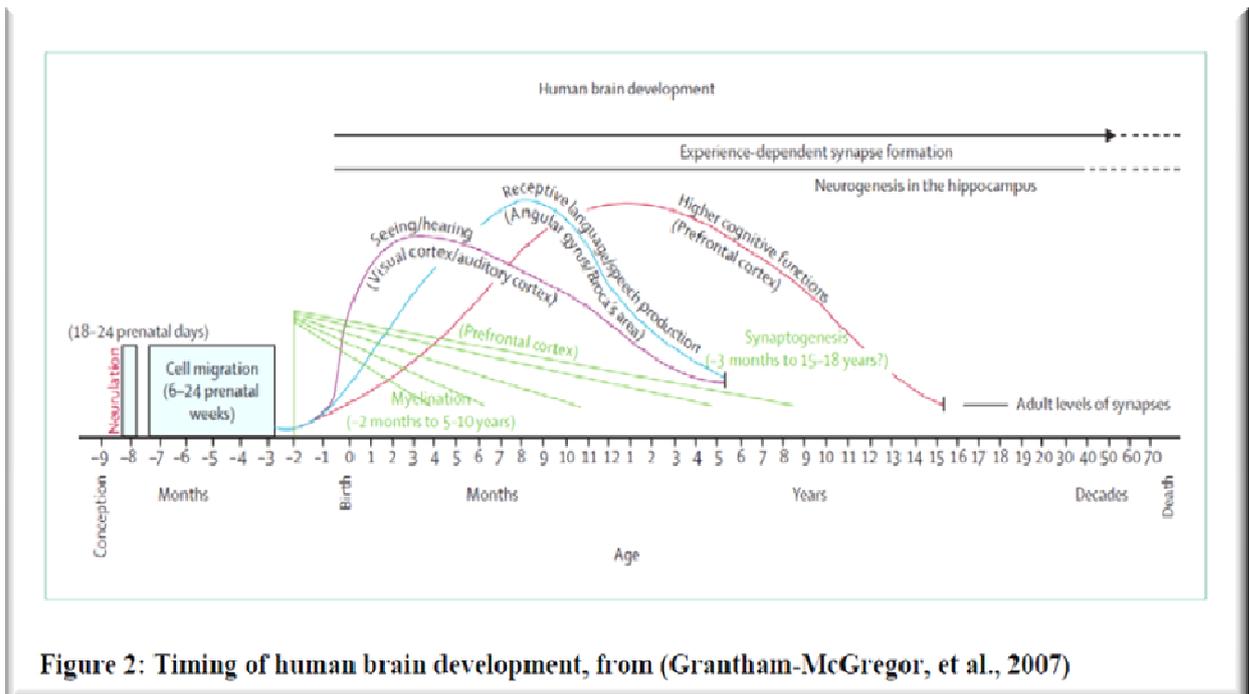


Figura 1 – Neurodesenvolvimento Humano (retirado de Fernald et al. 2009).

2.3

Influências do Ambiente no desenvolvimento de psicopatologias

Dada a possibilidade de o ambiente influenciar o SNC, é possível prever que as funções exercidas pelas estruturas encefálicas também serão afetadas. Além dos comportamentos motores e funções cognitivas (como linguagem e percepção, entre outras), o SNC também possui áreas que controlam o comportamento emocional, como áreas do lobo temporal medial, córtex pré-frontal e ínsula, por exemplo (LeDoux 1994; Davidson et al. 2000; Dalgleish 2004; Lent 2008). Desta maneira, impactos e transformações sofridos pelo SNC podem alterar funções emocionais, como reatividade emocional, humor, impulsividade etc. (Perry 1997; Davidson et al. 2000).

O conhecimento atual, em grande parte trazido por estudos de neuroimagem (Davidson et al. 2000; Vythilingam et al. 2002; De Bellis 2005; Buccheim et al. 2008; Rapoport e Gogtay 2008), tanto sobre a sintomatologia quanto sobre os modelos neurobiológicos das doenças mentais, aponta para uma forte correlação entre psicopatologias e disfunções de estruturas encefálicas. O que se discute é o quanto essas disfunções foram desenvolvidas ontologicamente.

Estudos têm demonstrado que um ambiente desfavorável, especialmente na infância, pode trazer implicações biológicas e comportamentais importantes, incluindo uma maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (Lochner et al. 2002; Vythilingam et al. 2002; Gibb et al. 2006; Abramovitch et al. 2008; Heim et al. 2008). A exposição ao estresse nos períodos pré-natais e infantis tem impacto nas estruturas cerebrais envolvidas na cognição e na saúde mental (Lupien et al. 2009).

A ocorrência de trauma infantil (decorrente de abuso físico, emocional ou sexual e negligência) tem sido associada à maior ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (Davidson et al. 2000; Rutter & Maughan 1997; Sroufe et al. 1990; Kaufman et al. 2000; Gartside 2003; Gross e Hen 2004; Gunnar 2003, 2006, 2007; Heim & Nemeroff 1999, 2001; Heim et al. 2004, 2008; Kaufman 2000; Neigh et al. 2009; Bradley et al. 2010; Coplan et al. 2010). A maior ativação deste eixo está relacionada ao aumento da resposta emocional frente a estímulos estressores (Lent 2008; Mello et al. 2007). Eventos traumáticos ocorridos durante o período de maior plasticidade neuronal geram uma

supersensibilidade do sistema de resposta ao estresse, e de forma permanente (Penza et al. 2003). Abaixo, uma esquematização do eixo HPA (Figura 2).

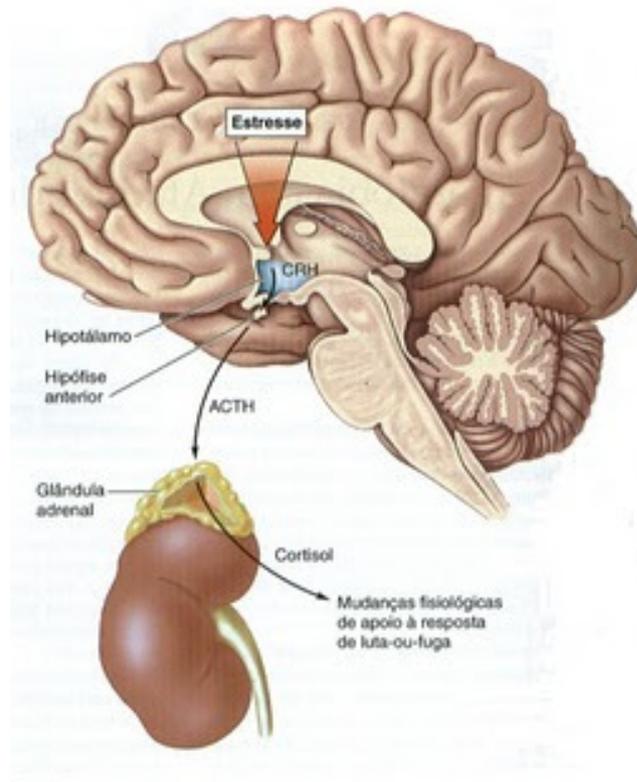


Figura 2 – Esquematização do Eixo HPA (Hipotálamo-Hipófise-Adrenal).

A literatura mostra que as experiências na vida precoce produzem uma série de efeitos na estrutura e no funcionamento do sistema nervoso central que se expressa de forma plena na idade adulta (Lehmann e Feldon 2000). Os primeiros anos de vida são um período de uma sensibilidade única durante o qual a experiência confere efeitos duradouros ao funcionamento do SNC, e, desta maneira, ao funcionamento individual global (Levine 2002; Newport et al. 2002; Gross e Hen 2004; Holmes et al. 2005; Bale et al. 2010).

Uma série de estudos tem demonstrando que eventos iniciais aversivos são associados à de incidência de doenças mentais na vida adulta (Stern, 1992; Rutter e Maughan, 1997; Kaufman, 2000; Gartside, 2003; Gunnar, 2003; Eppel, 2005; Eisenberg, 2006; Gunnar *et al.*, 2006, 2007; Winograd *et al.*, 2007, p. 418; Landeira-Fernandez e Callegaro, 2007; Bonomi et al. 2008; Neigh et al. 2009).

Aqui talvez seja importante citar que o aspecto genético deve ser considerado uma pré-condição necessária, mas não suficiente, para a ocorrência de psicopatologias específicas, porque é necessário também que haja a concorrência de determinados eventos traumáticos – fruto da interação ambiental (Gross e Hen, 2004; Winograd *et al.*, 2007, p. 420; Landeira-Fernandez e Callegaro, 2007; Young, 2008).

Investigar a participação das situações emocionais adversas nos períodos iniciais do desenvolvimento neurológico parece poder contribuir para enriquecer o conhecimento acerca da formação de Psicopatologias, bem como da própria Psicoterapia.

Este trabalho deseja ser útil ao aprimoramento do entendimento sobre as influências do ambiente inicial sobre as respostas comportamentais ligadas às emoções, compreendendo que esta influência se dá através dos reflexos diretos do ambiente sobre a o SNC, fundamento do conceito de neuroplasticidade.

2.4

Impactos neurobiológicos das experiências emocionais iniciais

Conhecer as bases psicobiológicas dos transtornos mentais é importante para o estabelecimento de tratamentos mais adequados (Capote 2008; Heim et al. 2004). Da mesma forma, é fundamental conhecer os mecanismos neurobiológicos pelos quais as experiências emocionais iniciais podem alterar o SNC e assim, de forma indireta, o comportamento emocional.

Alguns transtornos mentais podem estar relacionados com uma disfunção no córtex pré-frontal (Perry, 1997) e sua capacidade de modular estruturas límbicas tais como amígdala (Kaufman, 2000; Heinrichs e Gaab, 2008; Lent, 2008). Fatores que tenham levado ao estabelecimento de um hiperfuncionamento de estruturas pré-corticais (como estruturas límbicas), como o estresse precoce, por exemplo, podem estar relacionados à relativa incapacidade posterior das áreas corticais dos lobos frontais em mediar os impulsos e reações das áreas mediais do lobo temporal (Perry 1997).

A avaliação cerebral de crianças vítimas de abuso ou outra experiência emocional traumática apresentou alterações neurobiológicas semelhantes às encontradas em indivíduos que sofrem de transtornos mentais como a depressão:

as mudanças estruturais e funcionais se davam nas mesmas regiões cerebrais. Experiências de maus tratos infantis têm sido associadas a elevados níveis de depressão, ansiedade e outros transtornos mentais, em função das alterações, ocorridas em longo prazo, em sistemas de neurotransmissores ligados à etiologia da Depressão, como a Serotonina (Gould 1999; Heim et al. 2004).

Aliado a isso, alguns estudos (Anderson et al., 2004; Vythilingam et al. 2002) encontraram manifestações na morfologia cerebral de adultos que haviam sido vítimas de abuso sexual na infância. O estudo de Vythilingam e colegas (2002), por exemplo, demonstrou que mulheres deprimidas com história de abuso sexual infantil tinham o hipocampo esquerdo menor do que mulheres deprimidas sem história de abuso ou ainda mulheres sem diagnóstico psiquiátrico ou história de abuso.

Um estudo comparou as respostas de marcadores hormonais de resposta emocional (ACTH – Hormônio adrenocorticotrópico e CRF - Fator de liberação de corticotropina, além de concentração de cortisol) e taxa cardíaca em pacientes psiquiátricos e controles diante de uma tarefa ansiogênica. Os participantes foram designados em quatro grupos: pacientes deprimidos com ou sem história de abuso infantil e indivíduos sem diagnóstico psiquiátrico que sofreram e não sofreram este estresse precoce. As mais altas taxas de ACTH e cortisol e a maior frequência cardíaca foram encontradas nos pacientes com história de estresse precoce. Os níveis de ACTH nas mulheres deprimidas com história de abuso foi seis vezes maior do que nas controles (sem diagnóstico psiquiátrico e sem histórico de abuso infantil) evidenciam a hiper-reatividade do eixo HPA (Heim et al. 2008). A maior reatividade do eixo HPA neste grupo sugere que as experiências precoces aversivas produzem efeitos sensibilizatórios duradouros no eixo HPA. Além disso, as taxas cardíacas elevadas destes paciente apontam também para uma maior ativação autonômica.

Os efeitos profundos das experiências precoces negativas na reatividade destes dois sistemas podem constituir um importante elemento etiológico no desenvolvimento de doenças psiquiátricas na vida adulta, incluindo depressão e TEPT (Neigh et al. 2009). As anormalidades de funcionamento do eixo HPA encontrada em pacientes deprimidos com histórico de estresse precoce são uma consequência direta das experiências estressantes ocorridas durante as etapas infantis do desenvolvimento (Heim et al. 2004).

