

POR UMA PSICOLOGIA BASEADA EM UM CÉREBRO EM TRANSFORMAÇÃO



ANTONIO PEDRO DE MELLO CRUZ • J. LANDEIRA-FERNANDEZ

Todo homem pode ser, se assim se propuser, escultor do seu próprio cérebro.
(Santiago Ramón y Cajal, Advice for a Young Investigator 1999/1896)

INTRODUÇÃO

O debate acerca da natureza da mente humana vem tomando novos rumos graças à origem e ao aprimoramento de novas técnicas de investigação da atividade neural. A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET Scan) ou por fóton único (SPECT), a magnetoencefalografia (MEG), a ressonância magnética funcional (fMRI) e os traçadores de atividade neuronal baseados em expressão gênica (c-Fos) têm possibilitado um entendimento jamais antes imaginado sobre o funcionamento do cérebro¹ humano. Dentre as crescentes descobertas nesse campo, envolvendo o trabalho conjunto de psicólogos, médicos, geneticistas, biólogos, químicos, farmacêuticos, engenheiros, físicos, além de matemáticos e técnicos em computação, destaca-se a constatação de que cérebro não apenas altera o comportamento, mas também o comportamento e a experiência ambiental alteraram funcional e estruturalmente o cérebro.

Esse caminho de mão-dupla entre cérebro e comportamento, deve-se à admirável plasticidade dos mais de 100 bilhões de neurônios que compõem o cérebro humano. O desenvolvimento neural, fruto de uma história pessoal, social e filogenética, constitui o principal alicerce dessa abordagem e demarca importantes implicações metodológicas e epistemológicas na Psicologia bem como na sua interação com outras ciências que lhe fazem fronteira. Este capítulo apresenta de forma histórica e conceitual, alguns dos principais experimentos e idéias que fundamentam a perspectiva de que a riqueza da nossa atividade mental está relacionada com uma atividade cerebral em constante desenvolvimento.

¹O termo cérebro é aqui utilizado, embora muitos exemplos citados no texto refiram-se ao encéfalo como um todo (tronco encefálico, cérebro e cerebelo).

OS PRIMEIROS PASSOS

Embora os princípios subjacentes à plasticidade neuronal possam ser originalmente traçados desde Santiago Ramon Y Cajal (1852-1934), prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1906, ao lado de Camilo Golgi, coube a Donald Hebb² (1904-1985) a sistematização experimental para o amadurecimento da idéia de que a experiência influencia estrutural e funcionalmente o sistema nervoso central (SNC).

Mediante estudos conduzidos ao longo da década de 1940, alguns dos quais influenciados pelas idéias de Wilder Penfield (1891-1976) e Karl Lashley (1890-1958), Hebb mostrou que ratos criados em ambientes enriquecidos eram menos ansiosos e aprendiam mais rapidamente que animais-controle mantidos em condições usuais de laboratório. A correlação do comportamento diferenciado desses animais com eventuais alterações funcionais e estruturais promovidas pelo ambiente no cérebro foi então aventada, o que veio a ser conhecido por plasticidade do SNC induzida pelo uso.

Apesar do enorme valor heurístico daquelas descobertas, foi somente no início da década de 1960 que dois grupos independentes de pesquisadores coletaram as primeiras evidências neuroanatômicas e fisiológicas indicando que o cérebro, não obstante possuísse uma organização macroestrutural imutável, era extremamente plástico e passível de mudanças funcionais e estruturais ao longo do seu desenvolvimento. Um desses grupos foi liderado por Mark Rosenzweig, e o outro, por David Hubel e Torsten Wiesel, cientistas que dividiram o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1981.

Convictos da potencialidade do modelo de enriquecimento ambiental originalmente empregado por Hubel, Rosenzweig e seus assistentes demonstraram que as diferenças comportamentais de ratos expostos a esse tipo de ambiente eram acompanhadas de aumentos do peso encefálico e da taxa de determinados neurotransmissores, principalmente de acetilcolina. Quanto mais duradouras e complexas eram as experiências, mais pesados eram os encéfalos e maiores eram as taxas metabólicas de acetilcolina. Na década de 1970, William Greenough estendeu ainda mais essas descobertas ao mostrar que as ramificações dendríticas de ratos mantidos agrupados aumentavam cerca de 20% em relação a animais isolados em gaiolas-viveiro (Greenough, 1978; Briones, Klintsova e Greenough, 2004). A Figura 1.1 apresenta uma ilustração de neurônios retirados de ratos expostos a diferentes ambientes.

Se os neurônios aumentam suas ramificações dendríticas e sinápticas, aumentos correspondentes em glias (especialmente astrócitos) e vasos sanguíneos devem também ocorrer. Ainda no final da década de 1970, tal sugestão foi amplamente confirmada por sofisticadas técnicas de microscopia eletrônica. De fato, nos últimos anos tem sido constatado algo ainda mais surpreendente no cérebro de mamíferos: a possibilidade, ainda que limitada, de nascimento e migração de novos neurônios ao longo da ontogenia (Seri e cols., 2001; Alvarez-Buylla, 2004). No cérebro de aves, curiosamente, tal plasticidade já havia sido demonstrada há mais de 30 anos.

Analisando a face oposta dessa mesma moeda, David Hubel e Torsten Wiesel investigaram os efeitos causados no cérebro pela restrição de informação sensorial no início do desenvolvimento. Eles mostraram que a oclusão de um olho em animais jovens, exatamente a partir

²As idéias de Hebb marcaram gerações de neurocientistas e psicólogos. Há poucos anos, a Sociedade Canadense para o Cérebro, Comportamento e Ciências Cognitivas instituiu o prêmio Donald Hebb, oferecido anualmente àqueles que se destacam por suas contribuições neste campo de estudo.

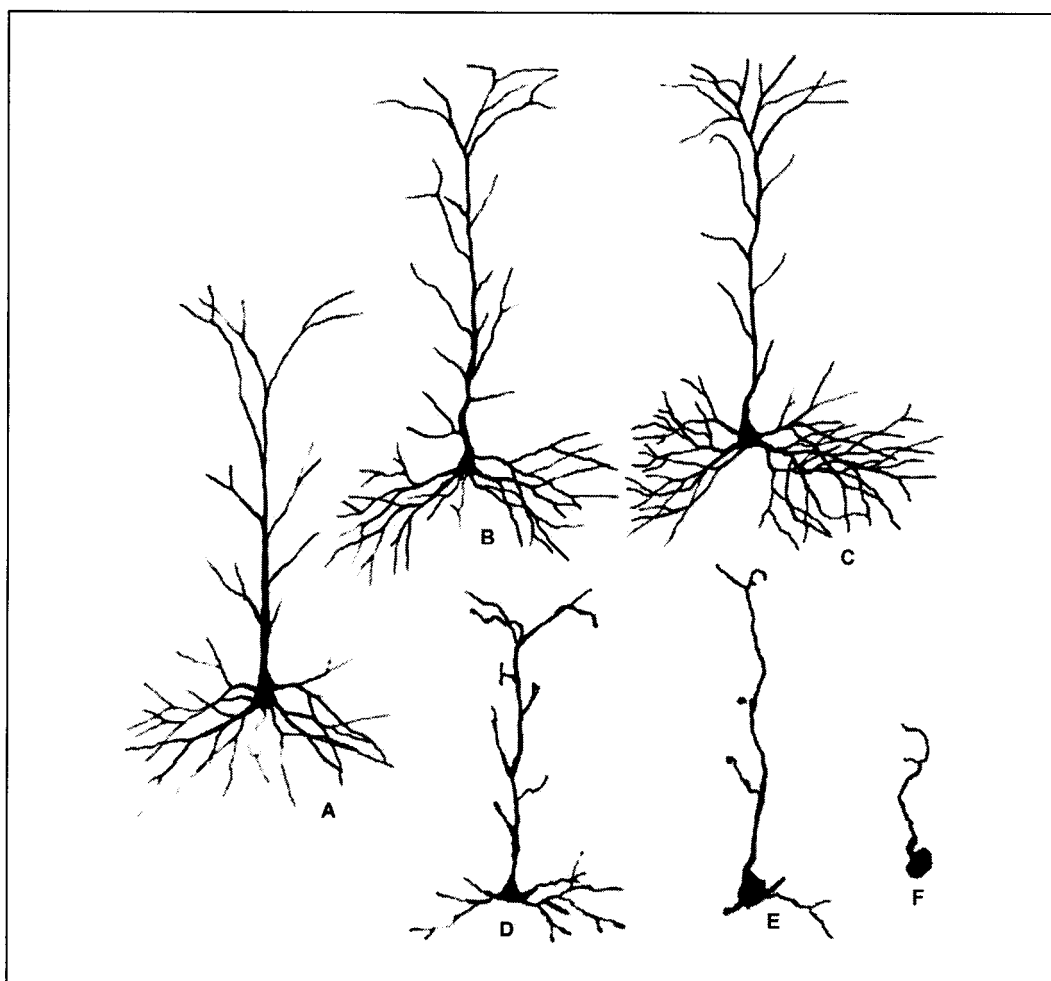


Fig. 1.1 ◆ Efeito do ambiente sobre o desenvolvimento de neurônios corticais. O desenvolvimento normal do neurônio está representado em A. Ambientes pobres em estímulo podem levar a diferentes graus de regressão dos dendritos do neurônio, representados em D, E e F. Um ambiente rico pode levar a um aumento desses dendritos, representados em B e C.

do momento em que os animais abriam seus olhos pela primeira vez, reduzia o número de células do córtex occipital que respondiam à estimulação daquele olho no hemisfério contralateral.

Outro exemplo desse caminho de mão-dupla entre cérebro e comportamento é dado pelo neuroetólogo Russel Fernald, da Faculdade de Medicina da Universidade de Stanford (Francis, Soma e Fernald, 1993). Estudando uma espécie de peixe ciclídeo africano (*Astatotilapia*), cujo sistema social baseia-se na dominância de territórios, ele notou que até mesmo a posição de dominância em um grupo social pode modificar o cérebro. E esta modificação ocorre nos dois sentidos. Os machos dominantes, que correspondem a 10% dessa população de peixes, têm coloração mais exuberante e controlam praticamente todos os recursos, sobretudo os

alimentos e as fêmeas. Pouco tempo depois de um macho ganhar a disputa para a dominância de um território, os testículos desse peixe aumentam e sua coloração se torna mais brilhante. Além disso, uma determinada região do cérebro, o que em mamíferos corresponderia ao hipotálamo, também se torna mais volumosa. Quando o peixe perde posição de dominância social em uma eventual batalha futura com um macho mais forte, seus testículos reduzem, a coloração vibrante se apaga e aquela região do cérebro retorna a seu volume anterior.

Parece, portanto, que a experiência ambiental não apenas é capaz de modificar a estrutura e a função do cérebro, mas também pode fazê-lo de duas formas distintas: uma favorecendo novas sinapses no tecido cerebral, o que facilita sua função, e outra inibindo ou incapacitando as sinapses, o que prejudica a função mediada por aquela estrutura.

O foco dos estudos subseqüentes passou então a ser as mudanças neuroquímicas no cérebro que acompanhavam as alterações morfológicas e comportamentais decorrentes da experiência. Desde então, muito se avançou nessa área, especialmente em relação aos processos de medição fisiológica que interferem de maneira curta ou duradoura na transmissão do impulso nervoso de um neurônio para o outro.

Uma das formas mais simples de plasticidade neural é a potencialização de longo prazo (LTP), um aumento da amplitude do potencial pós-sináptico devido a uma grande atividade no processo de comunicação sináptica. Em uma sinapse clássica, a função do neurotransmissor é transmitir rapidamente a informação do neurônio pré-sináptico para o neurônio pós-sináptico. Contudo, sabe-se hoje que, quando um neurotransmissor se liga a um receptor do tipo metabotrópico, dá-se início não só a um processo de transmissão sináptica, mas a uma verdadeira cascata de alterações metabólicas no neurônio pós-sináptico capaz de alterar seu próprio funcionamento no futuro. Esses efeitos são mediados por moléculas intracelulares conhecidas por segundo mensageiro, em alusão ao neurotransmissor propriamente dito, que seria o primeiro mensageiro. Enquanto os efeitos desse primeiro mensageiro são inativados rapidamente, os do segundo podem durar vários dias. Uma das formas que torna isto possível é a capacidade de o segundo mensageiro ativar a síntese de novas proteínas que permanecem no citoplasma do neurônio pós-sináptico, influenciando seu funcionamento. Certas proteínas podem afetar o genoma dessa célula, modificando suas atividades permanentemente. Como os receptores são constituídos por macromoléculas protéicas, codificadas pelo RNA mensageiro, tais descobertas estão plenamente de acordo com estudos realizados há décadas, mostrando que drogas inibidoras da síntese de proteína prejudicam a memória e a plasticidade neural, ao passo que ocorrem aumentos de síntese protéica em camadas corticais imediatamente após a exposição a ambientes enriquecidos.

Na LTP, a estimulação de alta frequência de receptores do tipo NMDA faz com que uma sinapse já passe a responder de maneira mais rápida e eficaz em poucas horas. E este efeito pode ser bastante duradouro. Como novas ramificações dendríticas se seguem à formação da LTP, talvez residam neste fenômeno algumas das bases neuroquímicas da plasticidade cerebral.

ESCULPINDO O CÉREBRO

A estampagem (*imprinting*) é um dos principais fenômenos que ilustram esta dinâmica interação entre aspectos inatos e aprendidos na determinação do comportamento. Detentor do prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia, ao lado dos também etólogos Karl von Frisch (1886-

1982) e Nikolaas Tinbergen (1907-1988), o austríaco Konrad Lorenz (1903-1989) descobriu a estampagem através da resposta de seguir um membro da mesma espécie em animais gregários, especialmente gansos, e no estabelecimento da resposta sexual desses animais. Resumidamente, ele observou que os filhotes, pouco tempo depois de eclodirem dos ovos, passavam a seguir o primeiro objeto em movimento ao seu redor, de uma maneira geral sua própria mãe. No entanto, quando esses ovos eram encubados artificialmente e, no lugar da mãe, outros objetos em movimento lhes eram apresentados, incluindo caixas de sapato ou o próprio ser humano, conforme Lorenz pôde experimentar, os filhotes passavam a seguir esses novos e inadequados objetos. Além disso, quando adultos, freqüentemente exibiam comportamentos de aproximação sexual diante dos referidos objetos.

Ainda que o estudo das bases neurais desses comportamentos bizarros não tenha sido do interesse dos primeiros etólogos, o conceito de estampagem já pressupunha uma idéia de plasticidade do cérebro graças à sua interação com o meio ambiente. Como um “molde de cera”, o cérebro seria “carimbado” (estampado) pela experiência. No entanto esse carimbo somente teria efeito em uma determinada fase do desenvolvimento, o chamado período crítico, ou período sensitivo.

Plasticidade cerebral, ou neuroplasticidade, é a habilidade vitalícia de o cérebro reorganizar suas vias neurais com base em novas experiências. Embora de maneira geral essa capacidade esteja presente ao longo de toda a vida do indivíduo, para certas habilidades ela é mais susceptível no início do desenvolvimento. Imagine os neurônios e suas ramificações como cabos de telefone que se comunicam entre si para receber e passar informação. O cérebro de um recém-nascido é inundado com informações sensoriais dos órgãos dos sentidos. A fim de serem processadas, essas informações fazem estações sinápticas, formando núcleos cerebrais. Esses núcleos, de acordo com a analogia do telefone, são os troncos das linhas telefônicas que fazem as conexões entre as cidades. A codificação genética inscrita nos genes do recém-nascido instrui o “caminho” correto que cada neurônio ou via em particular deve seguir. Por exemplo, neurônios da retina do olho enviam impulsos à área visual primária no lobo occipital do cérebro e não para a área de Wernicke, envolvida na compreensão da fala e situada no córtex temporal posterior do hemisfério esquerdo. Voltando à analogia, podemos dizer que o bebê humano, ao nascer, já possui suas linhas básicas do tronco telefônico estabelecidas, mas as conexões específicas de uma casa para outra requerem sinais adicionais. Esses sinais adicionais são fornecidos pela experiência, especialmente durante o período de crescimento rápido do cérebro. Durante o amadurecimento, cada neurônio espraia suas ramificações dendríticas, aumentando enormemente o número de sinapses. Para se ter uma idéia, ao nascimento, cada neurônio no córtex cerebral forma aproximadamente 2.500 sinapses. Aos 2 ou 3 anos de idade, cada neurônio cortical chega a formar 15.000 sinapses. Conforme veremos, são justamente essas novas sinapses que mais reagem ao meio (Black, 1998).

O contato físico após o nascimento é indispensável para o desenvolvimento normal do cérebro em animais e humanos. Estudando filhotes de macacos em contato com maquetes de arame que forjavam os formatos do corpo e da face das mães desses filhotes, Harry Harlow (1906-1981) desfez o tabu de que a ligação do filho pela mãe se dava principalmente pela nutrição decorrente da amamentação. O corpo de arame de uma dessas maquetes de macaca foi encoberto por um pano macio e de características semelhantes ao pêlo da macaca. Com exceção desse pano, a outra maquete era idêntica. Nessa maquete foi então colocada uma mamadeira na qual o filhote poderia alimentar-se, enquanto na maquete encoberta pelo

pano nenhuma fonte de alimento estava disponível. Os resultados foram claros. O filhote aproximava-se da maquete que continha a mamadeira somente para se alimentar, mas passava todo o resto do tempo abraçado à maquete de macaca encoberta com o pano. Estudos subsequentes mostraram que os macacos isolados do contato diário com suas mães verdadeiras apresentavam alterações físicas e comportamentais. Os filhotes cresciam menos e isolavam-se com expressões de depressão e medo.

Observando crianças em orfanatos, Spitz chegou à mesma conclusão. Apesar da excelente infra-estrutura física do orfanato e da nutrição controlada, as crianças dos orfanatos se mantinham abaixo do peso, eram deprimidas e ansiosas. O que havia de errado era o fato de as crianças não receberem, por parte de seus cuidadores, qualquer forma de contato físico que não fosse estritamente necessária. Ao contrário das crianças do orfanato, Spitz observou sinais de perfeito desenvolvimento físico e psicológico em crianças da mesma idade, filhas de mães presidiárias, que eram mantidas em creches em um presídio onde lhes eram permitidas visitas diárias e o contato físico com suas mães.

Spitz descobriu também que crianças que jamais tiveram contato afetivo com suas mães ou qualquer substituta apresentavam sérios problemas emocionais, denominados por ele de “hospitalismo”. Em outra situação, denominada “depressão anaclítica”, a criança havia tido contato inicial com a mãe, tendo sido afastada dela em seguida. Neste último caso, os efeitos adversos da privação materna não eram tão graves como no caso do “hospitalismo”, revelando com isso o benefício de uma relação materna durante o período crítico. Na verdade, o “hospitalismo”, em virtude de a criança ter sido afastada da mãe durante o período crítico, tem o poder de produzir várias conseqüências duradouras e mesmo irreversíveis, enquanto a “depressão anaclítica” pode cessar quando a criança volta a encontrar a mãe (Pinneau, 1955).

Entretanto, como o cérebro responde à falta de contato físico? Analisemos o hipotálamo, estrutura prosencefálica que compreende apenas 1% do volume total do cérebro, mas que regula diversas funções biológicas importantes. Uma de suas funções básicas é regular, por meio de um circuito altamente integrado com o sistema límbico, a liberação de hormônios do crescimento que atuarão em várias fases do desenvolvimento. O que tem sido mostrado a partir de modelos animais e observações clínicas com humanos, é que a falta de contato físico no início do desenvolvimento altera drasticamente essa função hipotalâmica. A conseqüência imediata é uma falha na regulação exercida por essa estrutura cerebral sobre as glândulas responsáveis pela liberação dos hormônios do crescimento, de maneira que esses hormônios não são liberados de forma satisfatória e o crescimento normal é comprometido.

O oposto também é verdadeiro. Filhotes de ratos e bebês humanos que são acariciados ganham peso mais rapidamente e tornam-se mais calmos. O hipotálamo, neste caso, mostra-se mais desenvolvido e com maiores ramificações dendríticas. Quanto a se tornarem mais calmos, observa-se que o contato físico aumenta o número de sinapses GABAérgicas no cérebro, notadamente na amígdala. Este efeito é mais exacerbado nas fases iniciais do desenvolvimento, mas também ocorre em adultos. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC e está intimamente envolvido na ação farmacológica dos ansiolíticos benzodiazepínicos. Essas drogas potencializam a ação do GABA e diminuem a ansiedade. A amígdala é quem comanda nossas principais sensações de medo e ansiedade. A ativação dessa estrutura induz estados de ansiedade, enquanto lesões nela abolem tais sensações. Nesse sentido, podemos dizer que o contato físico favorece o desenvolvimento de filhotes mais calmos porque aumenta o número de sinapses GABAérgicas, muito provavelmente na

amígdala. A Figura 1.2 demonstra o processo do contato físico em ratos ainda na infância em um de nossos laboratórios.

Na Copa do Mundo de Futebol de 1994, o gesto de “ninar” do jogador de Bebeto, após fazer segundo o gol do Brasil contra a Holanda, para homenagear seu filho recém-nascido, foi universalmente entendido por milhões de torcedores. A necessidade de contato físico do recém-nascido encontra, por parte de qualquer adulto, mecanismos que garantem esse tipo de comportamento. Vê-se aí um exemplo de mecanismos que seguramente operaram através de processos evolutivos, capaz de garantir o desenvolvimento de um indivíduo e conseqüentemente a adaptação de toda uma espécie.

Muitos outros exemplos ilustram a enorme capacidade do cérebro de modificar-se funcional e estruturalmente. Por exemplo, espécies de pássaros que armazenam comida em diferentes locais para uso eventual no futuro apresentam uma formação mais densa de núcleos hipocampais em comparação com espécies que não armazenam alimento, o que parece estar relacionado à experiência ambiental e espacial. O hipocampo participa ativamente na formação de novas memórias e está intimamente envolvido no que chamamos de memória espacial (ver Capítulo 7). Além disso, a porção que compreende o giro dentado dessa estrutura em mamíferos se desenvolve não só durante a gestação, mas também por um período considerável após o nascimento. Em roedores e primatas, a proliferação de precursores de células granulares pode ser observada mesmo em grandes intervalos do desenvolvimento ontogenético. Tal característica faz desta região do hipocampo uma das mais susceptíveis de reorganização e plasticidade em função da experiência do organismo com o ambiente. De



Fig. 1.2 ◆ Ilustração de como o contato físico durante a infância pode aumentar o número de sinapses GABAérgicas.

maneira pouco surpreendente, técnicas de neuroimagem indicam uma ativação significativamente maior na porção dorsal do hipocampo, justamente aquela que está mais diretamente envolvida no processamento neural de habilidades espaciais, em taxistas londrinos quando comparados a motoristas não-profissionais daquela mesma cidade. Padrão semelhante de hiperatividade hipocampal também foi observado recentemente em adolescentes que jogavam pelo menos seis horas diárias de *videogames*, atividade que demanda grande habilidade espacial. Animais treinados em tarefas específicas também apresentam maiores ramificações dendríticas em estruturas cerebrais relacionadas às funções requeridas pela tarefa (Garrahy e Muja, 1995).

O córtex somatossensorial também se mostra altamente plástico. Ele é formado por diversas camadas e é topograficamente mapeado em toda sua extensão. Nos primeiros anos de vida, essa topografia pode ser bastante alterada como efeito da experiência. Até 20 anos atrás acreditava-se que a organização topográfica de partes muito sensíveis do corpo, como os dedos das mãos e a língua, já estivesse indelevelmente atribuída no cérebro adulto. No entanto, o emprego de técnicas mais sofisticadas de avaliação da atividade neural em preparações laboratoriais com anestésias e lesões em nervos, ou observações de casos clínicos em amputados, tem indicado enorme plasticidade de reorganização topográfica nas diversas camadas do córtex somatossensorial de adultos. Por exemplo, esse tipo de reorganização parece participar da assim chamada sensação do membro fantasma, na qual amputados relatam sensações subjetivas de grande intensidade quanto à presença do membro amputado (Ramachandran, 2000). Da mesma forma que o córtex somatossensorial se reorganiza como efeito da ausência de uma informação sensorial, o uso especializado e repetido de uma modalidade sensorial, a dos dedos das mãos, por exemplo, é capaz de alterar essa topografia em poucos dias (Gage, 2003).

PSICONEUROIMUNOLOGIA

O termo psiconeuroimunologia foi introduzido na literatura em 1974, por Robert Ader. Este pesquisador pareceu sacarina, algo de que ratos gostam muito, com a administração de uma droga indutora de mal-estar estomacal passageiro e inofensivo. A idéia era a de que os animais desenvolvessem aversão pela solução de sacarina. Em apenas uma sessão de treino CS (sacarina)–US (droga), os animais passaram a ingerir menos sacarina do que antes do condicionamento. Na sequência do estudo também deveria ser produzida uma curva de extinção na qual era previsto que os animais voltassem a ingerir a sacarina quando esta fosse apresentada sozinha, na ausência da droga. Para surpresa de Ader, no curso da curva de extinção, alguns ratos morreram. E ainda mais, o índice de mortes estava diretamente relacionado ao volume de sacarina ingerido. O que havia acontecido de errado?

Ader descobriu que, além de estar produzindo a aversão condicionada pelo sabor da sacarina, a aprendizagem estava também interferindo no sistema imunológico. Isto porque a droga utilizada no condicionamento tinha a capacidade de inibir os linfócitos T. Mesmo apresentando essa capacidade, esse efeito não deveria ocorrer na curva de extinção, uma vez que a droga supressora já não estava mais presente e a taxa de linfócitos T deveria ter sido endogenamente restabelecida ao seu nível basal pouco tempo depois. As associações CS–US durante o treino de condicionamento produziram, então, não apenas a aversão condicionada de sabores, mas também a supressão do sistema imunológico. Os animais

aprenderam a ficar doentes, de maneira que o CS, por si, passou a ser capaz de manter o sistema imunológico perigosamente suprimido, deixando os animais indefesos a infecções oportunistas (Ader, 1982).

RESPOSTA NEURO-HORMONAL AO ESTRESSE

De acordo com o endocrinologista canadense Hans Selye (1907-1982) situações da vida cotidiana tais como trânsito, barulho intenso, excesso de atividade, redução na quantidade e qualidade do sono e apreensão constituem fontes crônicas e usualmente inevitáveis de estresse. Além de reações comportamentais, esses estímulos ativam uma complexa reação hormonal que também é controlada pelo cérebro. A ativação desse sistema, em um primeiro momento, tem funções adaptativas, porém cronicamente é bastante prejudicial (Vedhara, Fox e Wang, 1999). O circuito neural responsável por esse sistema é bem conhecido e envolve o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (Cruz e Landeira-Fernandez, 2001). Resumidamente, os sinais de perigo provenientes da amígdala em direção ao hipotálamo paraventricular ativam a liberação do fator de liberação de corticotropina (CRF), que, por sua vez, induz a liberação pela hipófise do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) na corrente sangüínea. O destino do ACTH é a porção cortical das glândulas supra-renais. Nelas, o ACTH promove a liberação de glicocorticóides e outros hormônios esteróides no sangue. Tais substâncias induzem várias reações fisiológicas, do aumento dos níveis de glicose no sangue até efeitos sobre os sistemas cicatricial e imunológico, que parecem preparar o organismo para o pior: ser atingido por estímulos nocivos e sofrer algum dano físico.

Se, de fato, o pior ocorrer, os sistemas cicatricial e imunológico desempenharão seu papel, aumentando as chances de sobrevivência do organismo. Do contrário, se o dano não ocorrer e a ameaça não mais se manifestar, o sistema será inibido. Parte desta inibição se dá por um mecanismo mediado por glicorreceptores no hipocampo. Os glicocorticóides, liberados pelas supra-renais na corrente sangüínea, ligam-se a esses receptores e dão início a um processo de *feedback* negativo que informa ao hipotálamo para não mais liberar CRF. Com a gradativa diminuição de CRF, a hipófise deixa de lançar o ACTH na corrente sangüínea. Conseqüentemente, os níveis de glicocorticóides lançados pela supra-renal na corrente sangüínea diminuem gradativamente até alcançarem os níveis basais anteriores à deflagração deste sistema de defesa.

Apesar do papel adaptativo dessas reações em cadeia, o sistema todo parece falhar quando o indivíduo é exposto cronicamente a situações inescapáveis de perigo ou estresse. Até então não se tinha idéia das razões dessa falha. Pesquisas laboratoriais em animais e observações clínicas em humanos mostravam apenas que, sob tais circunstâncias, os indivíduos apresentavam taxas elevadas de glicocorticóides, eram mais susceptíveis a doenças oportunistas e apresentavam amnésia anterógrada. Como uma das principais funções do hipocampo é justamente processar memórias recentes, repassando-as para outras áreas do cérebro, suspeitava-se que alguma falha no hipocampo estivesse envolvida nesses efeitos. Essa suspeita foi confirmada pela descoberta de que o estresse crônico e inevitável destrói os neurônios hipocampais. Dessa forma, o mecanismo de *feedback* negativo deixa de atuar satisfatoriamente e a liberação de CRF pelo hipotálamo paraventricular se mantém. Por fim, a hipófise não cessa a liberação de ACTH e as supra-renais continuam liberando glicocorticóides na corrente sangüínea.

CÉREBROS MASCULINOS E CÉREBROS FEMININOS

Embora diferenças entre homens e mulheres devam ser sempre analisadas com muito cuidado, não se pode negar que elas existam. Essas diferenças não são exclusivas entre seres humanos. Por exemplo, estudos recentes parecem indicar que ratos machos e fêmeas reagem diferentemente a fontes agudas e crônicas de estresse. Enquanto algumas formas de estresse agudo aumentam o número de ramificações dendríticas e facilitam o desempenho em tarefas de aprendizagem e memória nos machos, esta mesma situação promove efeitos deletérios nas fêmeas. No entanto, sob estresse crônico, os neurônios hipocampais das fêmeas se degeneram em menor magnitude que os dos machos. As razões que tornam as fêmeas mais susceptíveis que os machos ao estresse agudo e os machos mais susceptíveis que as fêmeas ao estresse crônico ainda necessitam ser desvendadas (Conrad, Jackson & Wise, 2004).

Homens e mulheres também apresentam especificidades em seus cérebros. Analisemos este experimento, reproduzido em diversos laboratórios. Homens e mulheres, com a atividade de seus cérebros monitorada por PET scan, foram expostos a filmes com cenas variadas de violência e ameaça. Semanas mais tarde foram testados a fim de se avaliar o que lembravam. Tanto nos homens quanto nas mulheres, o que se mostrou foi que o grau da lembrança estava diretamente relacionado à magnitude de ativação da amígdala durante a exposição das cenas. Até então nenhuma novidade, pois (ver Capítulo 11) a amígdala é a principal estrutura que comanda nossas reações de medo e ansiedade. No entanto, estudos posteriores realizados na Universidade de Stanford, revelaram que nos homens essa ativação se dava predominantemente no hemisfério direito, enquanto nas mulheres isso ocorria exclusivamente no hemisfério esquerdo. Embora estruturalmente idênticos, os dois hemisférios cerebrais são funcionalmente distintos (Canli, Desmond, Zha & Gabrielli, 2002). O hemisfério direito processa aspectos mais globais, a essência da situação emocional, enquanto o hemisfério esquerdo processa mais os detalhes. Quando argüídos sobre detalhes das cenas, apenas as mulheres eram capazes de responder adequadamente a estas perguntas. Realizando o mesmo procedimento sob o efeito farmacológico de drogas ansiolíticas que atenuam a ativação da amígdala, os homens esqueceram mais dos aspectos essenciais da situação, enquanto as mulheres se esqueceram mais dos detalhes.

Estes são apenas alguns exemplos que ilustram alguns possíveis mecanismos neurais responsáveis pelas inúmeras diferenças que existem entre pessoas de sexos diferentes.

PSICOTERAPIA COMO INTERVENÇÃO PSICOBiolÓGICA: A PRÓXIMA FRONTEIRA

Quando se fala em psicologia, a primeira imagem que vem a cabeça é a da psicologia clínica. A maior parte das psicoterapias baseia-se no diálogo. Enquanto um som ainda sem significado, a palavra é convertida em impulso nervoso por meio de receptores específicos situados no interior do ouvido, mais especificamente na cóclea. Através do nervo coclear, esses impulsos têm acesso ao SNC e fazem sua primeira sinapse no núcleo coclear. A partir daí surge um novo sistema de fibras que se projetam para diversas estruturas no tronco encefálico, cerebelo e diencefalo. O corpo geniculado medial é uma dessas estruturas. Por meio dele os impulsos nervosos se projetam no córtex auditivo primário, completando o trajeto da via sensoria auditiva. É nesse momento que o sujeito toma consciência da presença de um som. Entretanto palavra não é apenas som, é, sobretudo, significado. A interpretação do significado da palavra

ocorre apenas quando a informação neural proveniente do córtex auditivo primário é repassada para a chamada área de Wernicke, localizada no hemisfério esquerdo.

Neuroimagens obtidas por PET scan e ressonância magnética funcional têm revelado a existência de uma alta especialização cortical envolvida no reconhecimento, na compreensão de seu sentido semântico e na habilidade de converter pensamentos em palavras. Trata-se de um circuito altamente plástico que mantém íntimas conexões com circuitos relacionados a percepção, emoção, memória e cognição. Ainda que o modo de interação entre esses sistemas necessite ser desvendado, acumulam-se evidências de que as psicoterapias e as práticas de interação social promovem mudanças funcionais e estruturais em tecido cerebral. Conforme ilustramos anteriormente, essas mudanças podem atuar nos dois sentidos, facilitando ou inibindo o funcionamento de uma determinada estrutura.

Um dos primeiros estudos mostrando que a psicoterapia promove alterações nas sinapses cerebrais de maneira semelhante às drogas psicotrópicas foi descrito pelo psiquiatra Lewis Baxter e cols. (1992), em pacientes com transtorno obsessivo compulsivo (TOC). Por meio de exames de neuroimagens, Baxter e seu grupo identificaram um funcionamento anormal (hiperfuncionamento) no núcleo caudado do hemisfério direito desses pacientes. Em seguida, selecionaram 66 pacientes com TOC e os alocaram em três grupos distintos. O primeiro grupo foi tratado exclusivamente com fluoxetina (Prozac), inibidor seletivo de recaptação de serotonina bastante eficaz no tratamento farmacológico do TOC, enquanto o segundo grupo foi tratado somente com psicoterapia de base cognitivo-comportamental. O terceiro grupo serviu de controle e não recebeu qualquer tratamento. Após um período de aproximadamente 10 semanas, cerca de 80% dos pacientes tratados exclusivamente com a fluoxetina ou com a psicoterapia apresentaram melhoras significativas dos episódios de TOC. No entanto, o mais surpreendente foi a constatação de que a eficácia clínica das duas formas de terapia estavam associadas à habilidade que ambas tiveram em restaurar o funcionamento normal das estruturas neuroanatômicas que se mostravam mais ativadas antes dos tratamentos (ver Figura 1.3). Deve-se ressaltar que o restabelecimento dos níveis normais de funcionamento do núcleo caudado do hemisfério direito desses pacientes, que também foi observado por outros pesquisadores (Schwartz e cols., 1996; Nakatani e cols., 2003), pode não ter sido consequência da inibição destes neurônios induzida pelas duas terapias. O cérebro funciona por intermédio de circuitos excitatórios e inibitórios que atuam dinamicamente na regulação de uma função. Dessa forma, pode ser que as terapias tenham promovido a ativação de um determinado circuito que envia projeções inibitórias para o núcleo caudado.

Recentemente, o Departamento de Biologia e Psicologia da Universidade Friedrich-Schiller, na Alemanha, criou um centro de pesquisa para investigar o papel da psicoterapia no cérebro. A exemplo desse centro, pesquisadores de outras instituições vêm se empenhando nessa mesma tentativa. Os resultados têm mostrado que não apenas no TOC, mas também em outros transtornos comportamentais, a psicoterapia parece atuar em tecido cerebral. A Tabela 1.1 ilustra alguns desses estudos. Por exemplo, pacientes com fobias específicas exibem padrões de neuroimagem indicativos de maior metabolismo no córtex cingulado direito e de regiões frontotemporais, incluindo a ínsula, quando presenciam ou imaginam os estímulos fóbicos (Wik e cols., 1993; Rauch e cols., 1995). A terapia cognitivo-comportamental, extremamente eficaz no tratamento de fobias específicas, restabeleceu o metabolismo dessas estruturas a padrões normais de ativação apresentados por voluntários sadios (Paquette e cols., 2003; Straube e cols., 2005). Na fobia social, essa mesma abordagem psicoterapêu-

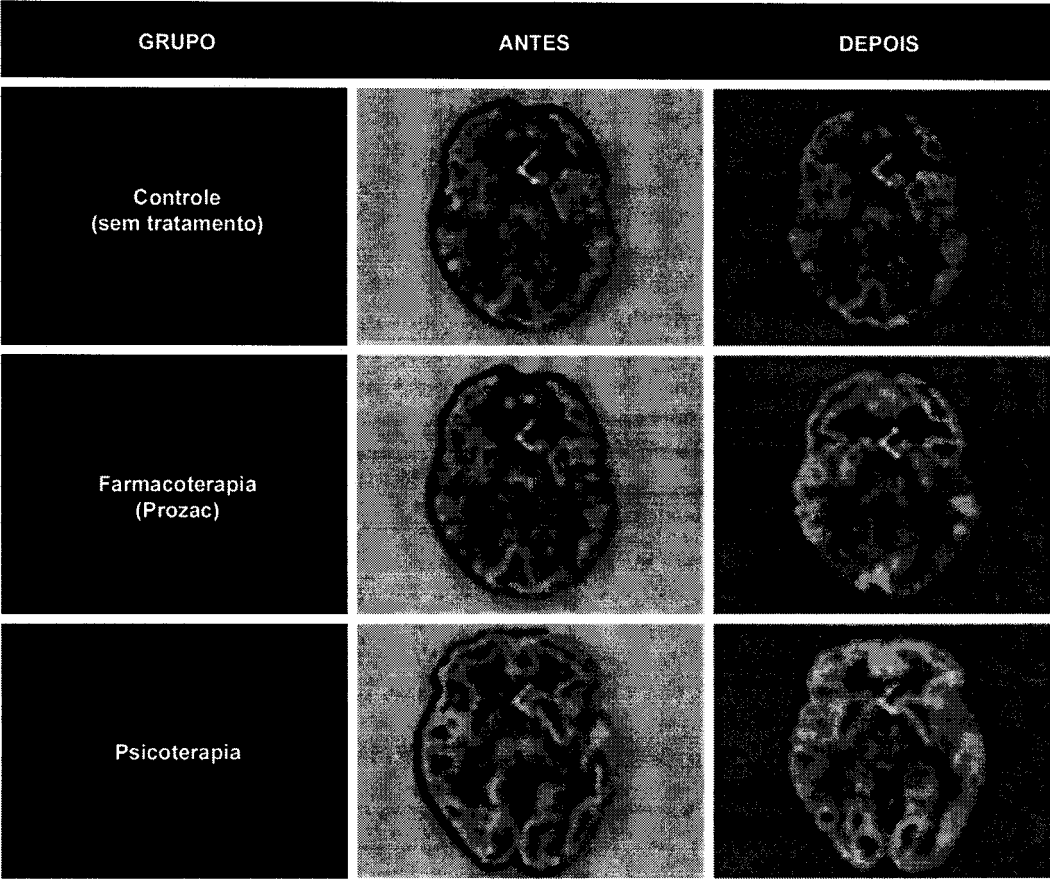


Fig. 1.3 Ilustração do estudo com pacientes obsessivo-compulsivos que demonstrou que tanto a psicoterapia como a farmacoterapia produzem alterações nas mesmas regiões cerebrais. (Retirada de Cruz e Landeira-Fernandez, 2001.)

tica diminuiu, em níveis comparáveis aos da farmacoterapia, as funções da amígdala e do giro para-hipocampal que se encontravam exacerbados nesses pacientes (Furmack e cols., 2002). No estresse pós-traumático, a terapia cognitivo-comportamental teve a capacidade de aumentar a atividade do lobo frontal e do córtex cingulado (Levin e cols., 1999).

No tratamento da depressão maior, a terapia interpessoal também tem sido capaz de promover alterações neurais muito semelhantes àquelas observadas pelo uso crônico de antidepressivos inibidores seletivos de recaptção da serotonina (Brody e cols., 2001). De forma similar ao que se observa nos transtornos de ansiedade, essas alterações funcionais na depressão apresentam também uma alta correlação com a diminuição dos sintomas depressivos. Outros estudos também demonstraram que a intervenção psicológica foi capaz de alterar o funcionamento cerebral em pacientes deprimidos (Goldapple e cols., 2004; Martin e cols., 2001). Por sua vez, a abordagem psicodinâmica parece aumentar o metabolismo do córtex frontal de pacientes com transtorno bipolar (Viinanmaki e cols., 2004). Transtornos de personalidade (Schnell e cols., 2006) e esquizofrenia (Penades e cols., 2002; Wykes e cols., 2002) também demonstraram alterações neurais após a intervenção de psicoterapia.

Tabela 1.1 ♦ Efeitos da psicoterapia na atividade cerebral.

Transtorno psicológico	Forma de psicoterapia	Técnica de neuroimagem	Alterações neurobiológicas	Referências bibliográficas
Obsessivo-compulsivo	Cognitivo-comportamental	PET	Diminuição da atividade do núcleo caudado do hemisfério direito	Baxter <i>et al.</i> (1992)
		rCBF		Schwartz <i>et al.</i> (1996) Nakatani <i>et al.</i> (2003)
Fobia específica	Cognitivo-comportamental	fMRI	Redução da atividade do giro para-hipocampal e do córtex pré-frontal dorso lateral	Paquette <i>et al.</i> (2003)
		fMRI	Diminuição da atividade da insula e do córtex cingulado anterior direito	Straube <i>et al.</i> (2006)
Fobia social	Cognitivo-comportamental	rCBF	Diminuição da atividade da amígdala, córtex para-hipocampal e outras estruturas límbicas	Furmark <i>et al.</i> (2002)
Estresse pós-traumático	Dessensibilização e reproprocessamento dos movimentos oculares	SPECT	Aumento da atividade do lobo frontal e do córtex cingulado	Levin <i>et al.</i> (1999)
Depressão	Psicoterapia interpessoal	SPECT	Redução da atividade do córtex pré-frontal e aumento da atividade da insula	Brody <i>et al.</i> (2001)
	Cognitivo-comportamental	PET	Redução da atividade do córtex frontal medial	Goldapple <i>et al.</i> (2004)
	Psicoterapia interpessoal		Aumento da atividade dos gânglios da base e do córtex cingulado posterior direito	Martin <i>et al.</i> (2001)
Bipolar	Psicodinâmica	SPECT	Aumento da atividade do córtex pré-frontal	Viinamaki <i>et al.</i> (1998)
Transtorno de personalidade	Terapia comportamental dialética	fMRI	Redução da atividade do giro cingulado anterior direito e da insula esquerda	Schnell <i>et al.</i> (2006)
Esquizofrenia	Terapia de grupo Terapia cognitiva	SPECT fMRI	Aumento da atividade do lobo frontal Aumento da atividade do córtex frontal inferior direito	Penades <i>et al.</i> (2002) Wykes <i>et al.</i> (2002)

O conjunto dessas evidências aponta claramente para o fato de que a psicoterapia, mesmo que por mecanismos ainda não suficientemente esclarecidos, atua no cérebro de maneira semelhante à terapia medicamentosa – modificando o padrão de comunicação sináptica em determinados circuitos cerebrais (Liggan e cols., 1999; Linden, 2006; Roffman e cols., 2005).

PRÓXIMOS PASSOS

Quase quatro séculos se passaram e o legado dualista proposto por René Descartes (1596-1650) ainda prevalece. Tal concepção não só se perpetua nos meios acadêmicos, mas também se fortalece nos desdobramentos da profissão psicólogo clínico. Não é raro alunos, ou mesmo colegas da profissão, afirmarem que psiquiatras tratam do físico, enquanto psicólogos tratam do mental. Para muitos também parece inimaginável psicólogos clínicos participarem do mesmo conselho profissional de psiquiatras e neurologistas em função da sua atividade clínica estar associada ao cérebro. Da mesma forma, pode parecer inaceitável psiquiatras e neurologistas participarem do mesmo conselho profissional de psicólogos.

Entretanto, dados atuais indicam que a(s) psicoterapia(s) atua(m) em tecido cerebral, promovendo modificações funcionais semelhantes àquelas induzidas agudamente pelas drogas psicotrópicas. Psicólogos clínicos ainda permanecem alheios ou contrários aos avanços das neurociências do comportamento talvez por negligenciarem que a psicoterapia também atua em tecido cerebral. O mesmo argumento deve ser considerado no campo da psiquiatria biológica, que em alguns casos também negligencia o poder das psicoterapias.

Serão ainda necessárias mais algumas “décadas do cérebro” como foi proposto na década de 1990 pelo Congresso Norte-americano, para que tenhamos clareza do funcionamento dos mais variados processos psicológicos da mente humana. Somente então poderemos compreender melhor as diferentes formas de psicopatologias e seguramente entender como intervenções clínicas produzem seus efeitos. Afinal, a primeira década do cérebro encerrou-se há meros sete anos, e a psicologia enquanto ciência é ainda um pequeno “bebê recém-nascido” com pouco mais de 100 anos. Se a própria descoberta do neurônio, bem como dos mecanismos neurais envolvidos na ação de drogas psicotrópicas, começaram a ficar claras ao longo do século XX, é bem possível que os mecanismos neurais envolvidos na ação da psicoterapia venham a ficar claros neste novo século.

Agradecimentos

Os autores desejam agradecer ao CNPq (processos inúmeros 305968/2006-8 e 305212/2006-0) pelos auxílios concedidos.

REFERÊNCIAS

- Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science* 1982; 215:1534-1536.
- Alvarez-Buylla A, Lim DA. For the long run: Maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron*, 2004; 41:683-686.
- Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS *et al.* Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:681-9.
- Black JE. How a child builds its brain: Some lessons from animal studies of neural plasticity. *Prev Med* 1998; 27:168-71.

- Briones TL, Klintsova AY, Greenough WT. Stability of synaptic plasticity in the adult rat visual induced by complex environment exposure. *Brain Research* 2004; 1018(1):130-5.
- Brody AL, Saxena S, Stoessel P *et al.* Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetina or interpersonal therapy. *Arch Gen Psych* 2001; 58:631-40.
- Cruz APM, Landeira-Fernandez J. A ciência do medo e da dor. *Ciência Hoje*, 2001; 29(174):17-23.
- Cruz APM, Pinheiro G, Alves SH *et al.* Behavioral effects of systemically administered MK-212 are prevented by ritanserin microinfusion into the basolateral amygdala of rats exposed to the elevated plus-maze. *Psychopharmacology* 2005; 182:345-54.
- Francis RC, Soma K, Fernald RD. Social regulation of the brain-pituitary-gonadal axis. *Proc Natl Acad Sci*, 1993; 90(16):7794-98.
- Furmark T, Tillfors M, Marteinsdotir I *et al.* Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psych*, 2002; 59:425-33.
- Gage F. Brain, repair yourself. *Scientific American* 2003; 289(3):87-95.
- Garraghty PE, Muja, N. Possible use-dependent changes in the adult primate somatosensory cortex. *Brain Research* 1995; 686(1):119-21.
- Goldapple K, Segal Z, Garson C *et al.* Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psych* 2004; 61:34-41.
- Greenough WT, West RW, De Voogd TJ. Sub-synaptic plate perforation: changes with age and experience in rats. *Science* 1978; 202:1096-8.
- Hebb DO. The effects of early experience on problem-solving at maturity. *American Psychologist* 1947; 2:306-7.
- Hebb DO. The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory. Londres: Wiley, Chapman and Hall, 1949.
- Landeira-Fernandez J, Cruz APM. A interpretação psicobiológica da clínica psicológica: Por que a psicoterapia funciona? Por que psicoterapeutas devem ter o direito de prescrever drogas psicotrópicas? *Cadernos de Psicologia* 1998; 9:120-43.
- Levin P, Lazrove S, van der Kolk B. What psychological testing neuroimaging tell us about the treatment of posttraumatic stress disorder by eye movement desensitization and reprocessing. *J Anxiety Disord* 1999; 13:159-72.
- Lorenz K. The Foundation of Ethology/Os Fundamentos da Etologia. São Paulo: EDUNESP, 1995.
- Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royal, R. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride. *Arch Gen Psych* 2001; 58:641-8.
- Naisberg Y. Biophysical body-brain-mind unity: theory and practice. *Medical Hypothesis* 2000; 54:385-91.
- Paquette V, Levesque J, Mensour B *et al.* Change the mind and you change the brain: Effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage* 2003; 18:401-9.
- Pinneau R.S. The infantile disorders of hospitalism and anaclitic depression. *Psychol Bull* 1955; 52(5):429-52.
- Ramachandram VS, Rogers-Ramachandram, D. Phantom limbs and neural plasticity. *Arch Neur* 2000; 57:317-20.
- Rosenzweig MR., Krech D, Bennett EL, Diamond, M. Effects of environment complexity and training on brain chemistry and anatomy: A replication and extension. *J Comparative Physiol Psychol* 1962; 55:429-37.
- Seri B, Garcia-Verdugo JM, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci* 2001; 21:7153-60.
- Spitz RA. Anaclitic depression. *Psychoanalytic Study of the Child* 1946; 2:313-42.
- Straube T, Glauer M, Dilger S, Mentzel H-J, Miltner W. Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation by specific phobia. *Neuroimage*, 2005, *in press*.
- Vedhara K, Fox J, Wang, E. The measurement of stress-related immune dysfunction in psychoneuroimmunology. *Neurosci Biobehav Reviews* 1999; 23:699-715.
- Wik G., Fredrikson M, Ericson K *et al.* A functional cerebral response to frightening visual stimulation. *Psych Res* 1993; 50:15-24.