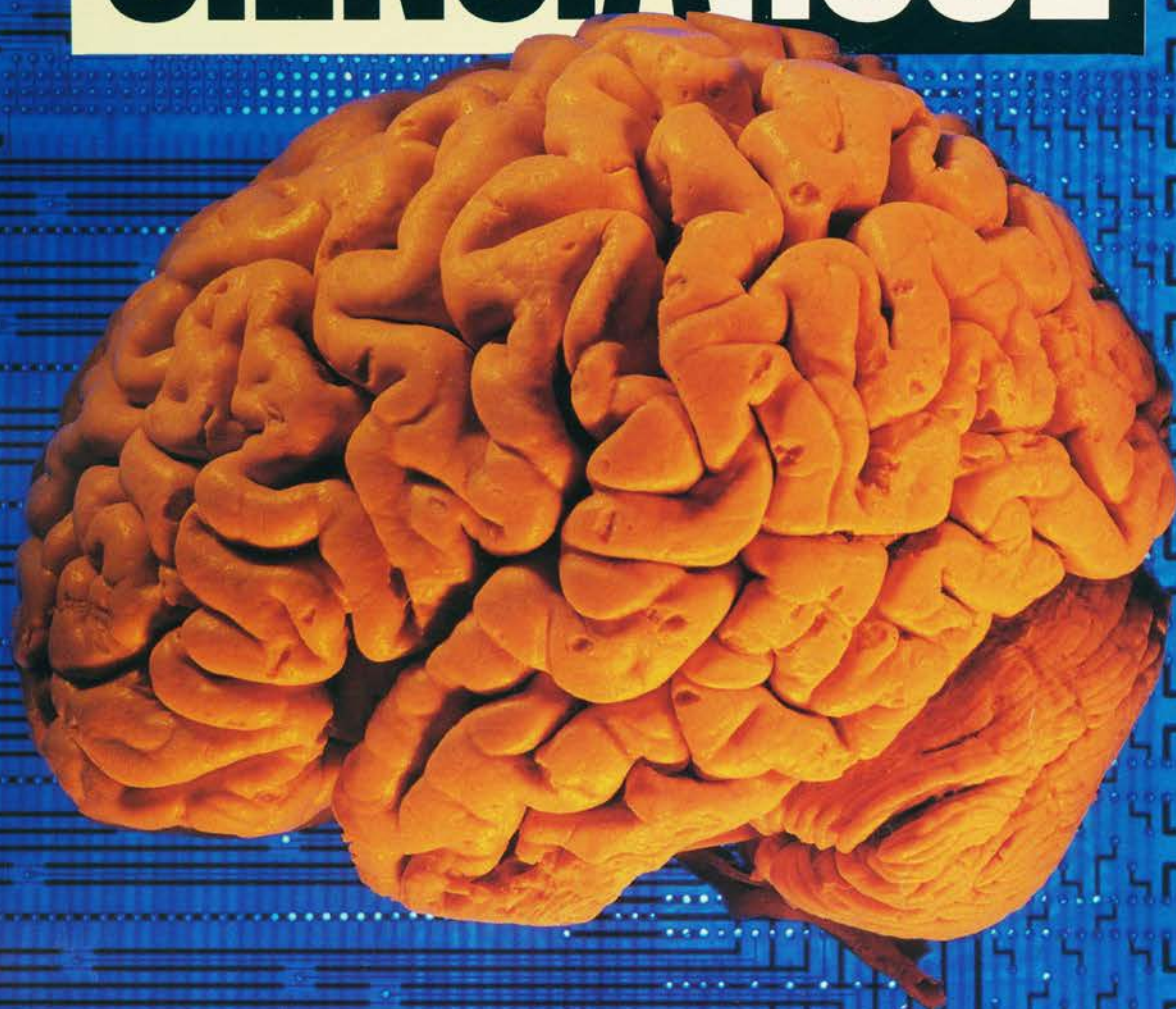


REVISTA DE DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA DA SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O PROGRESSO DA CIÊNCIA / VOLUME 16 NÚMERO 94 / CRS 800,00

CIÊNCIA HOJE



As Ciências do **CÉREBRO**

DEBATE: DOENÇAS MENTAIS

SB
PC

*A ciência e a FBB
tem algo em comum:
elas não são a solução,
são apenas o meio.*

*Mas sem um bom meio,
como chegar à solução?*



O cérebro diante dos leitores

O leitor de *Ciência Hoje* está prestes a incorporar a lenda de August Kékulé, descobridor da estrutura cíclica do benzeno, e transmutar-se na serpente que devora a própria cauda. Seu cérebro está diante da possibilidade de compreender-se um pouco mais.

Esse fantástico objetivo autodirigido é a razão do trabalho de uma legião de cientistas contemporâneos – os neurocientistas. Utilizar o próprio cérebro para compreender a estrutura e o funcionamento das minúsculas unidades biológicas que o constituem – os neurônios. Dissecar um a um os circuitos formados por essas unidades – que não são rígidas e imutáveis como até há pouco se acreditava, mas que se transformam, no horizonte temporal de existência do indivíduo. Compreender a imensa complexidade de milhões, bilhões de células nervosas associadas, capazes, em sua ação massiva, simultânea e paralela, de conferir intencionalidade e previsão a nossos atos.

Esses são apenas alguns dos ambiciosos objetivos da Neurociência, que o leitor encontrará nesta edição especial de *Ciência Hoje*. Nas páginas que se seguem encontram-se artigos preparados especialmente por neurocientistas brasileiros de diversas instituições de pesquisa, pessoas que teimam em realizar o seu trabalho científico apesar da carência desesperadora de recursos que tem caracterizado o Brasil nos últimos anos.

Já é bastante numerosa e diversificada em nosso país a comunidade de cientistas dedicados ao estudo do cérebro e do comportamento. Levantamento recente ainda não concluído indica a existência de cerca de 100 grupos de pesquisa em Neurociência no Brasil, envolvendo alguma coisa em torno de 400 profissionais de diversos níveis. Estuda-se neuroquímica e neurofarmacologia, ou seja, o funcionamento do sistema nervoso em nível molecular. Estuda-se neuroanatomia e neurofisiologia para compreender a organização estrutural e a atividade funcional das células nervosas. Trabalha-se em neurobiologia do desenvolvimento, com o objetivo de compreender de que modo se forma esse órgão tão complexo, o cérebro, a partir de um número tão pequeno de células precursoras do embrião. Estuda-se psicologia experimental e psicofísica, que abordam as capacidades complexas de animais e

pessoas. Pesquisam-se os mecanismos das doenças neurológicas e das doenças mentais. Por fim, trabalha-se em modelagem, criando-se sistemas computacionais que imitam a organização das redes de neurônios do sistema nervoso.

Todas essas linhas de pesquisa são realizadas nas universidades públicas de vários estados – destacadamente na UFRJ e na USP, onde surgiram, respectivamente, o Programa Avançado de Neurociências (PAN) e o Núcleo de Pesquisa em Neurociências e Comportamento (NeC) –,

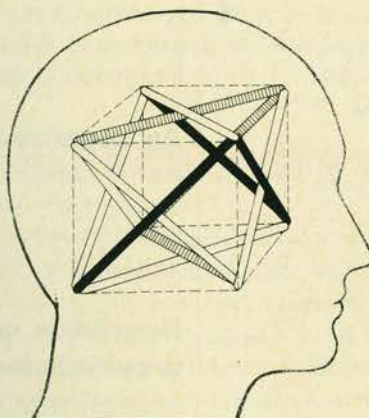
agrupamentos multidisciplinares de pesquisadores interessados nas ciências do cérebro. Em nível nacional, os neurocientistas brasileiros agregam-se na Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento (SBNeC) que promove reuniões científicas anuais, onde os resultados são apresentados e discutidos. Em 1993, a reunião da SBNeC realizou-se em Caxambu, e contabilizou mais de 300 trabalhos, 12 simpósios, cinco cursos e 11 conferências.

O leitor de *Ciência Hoje* está diante de uma amostra da produção intelectual dessa comunidade de cientistas. Produção ao mesmo tempo intensa, pois cres-

ceu rapidamente em pouco tempo, e modesta, pois não passa de fração do que se faz nos países desenvolvidos.

A amostra que agora apresentamos inclui temas como os mecanismos moleculares da ansiedade e da depressão, o processamento da informação visual do cérebro dos primatas, a especialização funcional dos hemisférios cerebrais, o papel das moléculas que garantem a sobrevivência dos neurônios, os tubos sintéticos usados no reparo de nervos seccionados, as novas descobertas sobre transplantes de tecido nervoso, e vários outros artigos.

Nossa expectativa é de que essas matérias estimulem a curiosidade dos leitores, dêem-lhes uma idéia da importância dessa moderna disciplina científica, e apresentem forte sugestão das possibilidades que a Neurociência cria para a compreensão do cérebro humano.



Roberto Lent

Editor

**EDITORIAL****UM MUNDO DE CIÊNCIA**

Dois grupos independentes de pesquisa demonstram que o óxido nítrico e o monóxido de carbono participam dos mecanismos bioquímicos da memória. Por Carlos Tomaz.

ENTREVISTA

O neuroquímico Ivan Izquierdo, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, fala de seu novo modelo para o processo de formação da memória. Por Luisa Massarani.

1 Fatores neurotróficos: moléculas de vida para células nervosas 12

Rafael Linden

- 6** A vida e a morte dos neurônios é controlada por moléculas produzidas no próprio cérebro ou pelos tecidos inervados. Serão esses, possivelmente, os medicamentos neuroativos do futuro.

Os mapas da visão 20

Ricardo Gattass

- 8** A complexidade dos mecanismos cerebrais da visão está expressa na multiplicidade de áreas corticais — cada uma contendo um 'mapa' do mundo visual.

As doenças do cérebro 26

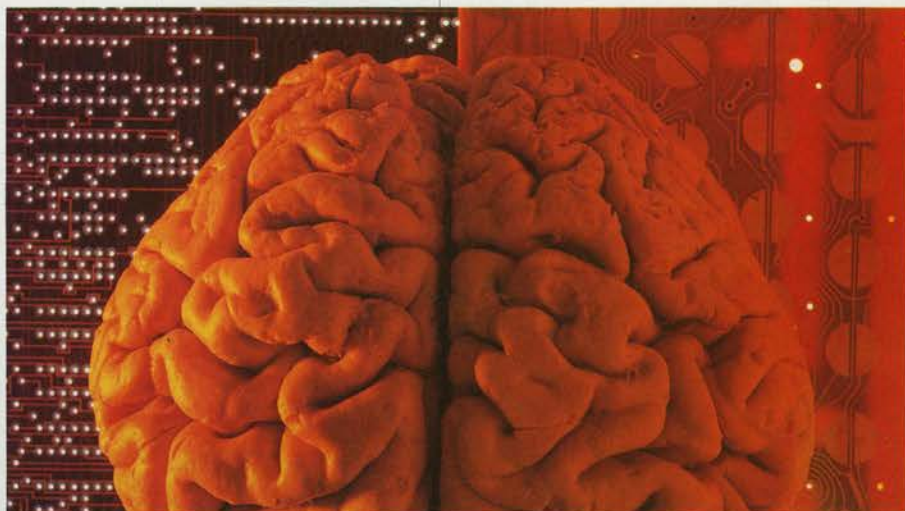
Esper A. Cavalheiro

O sistema nervoso é tão importante quanto delicado, e por isso as doenças que o atingem provocam sempre sérias consequências e grande sofrimento.

Neurônios que vêm: propriedades dinâmicas do córtex visual 34

Charles Gilbert e Torsten Wiesel

Está superada a crença de que o córtex do indivíduo adulto é rígido e imutável. Ao contrário, seus neurônios têm propriedades dinâmicas, altamente influenciadas pelo contexto da cena visual.





Nossos dois cérebros diferentes

Roberto Lent

Desde o início de sua formação, durante a vida embrionária, os hemisférios cerebrais apresentam diferenças instáveis. Pesquisas recentes sugerem que os circuitos que conectam os hemisférios são os responsáveis pela estabilização definitiva dessas diferenças.

Serotonina: a molécula da ansiedade e da depressão

Frederico G. Graeff, Francisco S. Guimarães e John F.W. Deakin

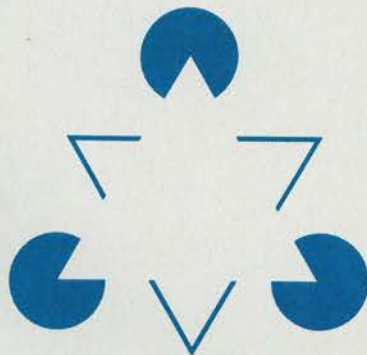
Avanços em farmacologia e neuroquímica já permitem esclarecer os mecanismos moleculares de certos distúrbios do humor, como a ansiedade e a depressão. Nesses casos, uma substância neurotransmissora — a serotonina — desempenha papel central.

DEBATE

Convidados por *Ciência Hoje* para uma mesa-redonda, dois psicanalistas, um psiquiatra e um psicofarmacologista debatem as causas e a cura das doenças mentais.

REPORTAGEM

Pesquisadores brasileiros lembram um pouco da história das neurociências no país e falam ainda dos problemas atuais e das perspectivas para essa área.



42 TOME CIÊNCIA

Grupo de pesquisadores do Pará utiliza os grandes roedores da Amazônia para decifrar a representação do mundo visual na retina e no córtex cerebral. Por Cristovam W. Picanço-Diniz, Luiz Carlos de L. Silveira e Eduardo Oswaldo-Cruz.

Testes de psicologia experimental revelam que os beija-flores distinguem vários tons de cor ultravioleta. Por Dora F. Ventura e Emílio Takase.

50

Experiências com ratos mostraram que a dieta alimentar da população nordestina diminui o peso do cérebro dos filhotes e altera certas funções do córtex cerebral. Por Rubem A. Guedes e Naide R. Teodósio.

O registro dos sinais elétricos emitidos pelos neurônios das abelhas permite decifrar como esses insetos detectam cores. Por John M. de Souza e Dora F. Ventura.

59

Transplantes de tecido nervoso são um poderoso instrumento de estudo e potencial arma terapêutica em neurologia. Por Gilberto Xavier.

68

Estudos de neurobiologia celular e molecular identificaram uma molécula envolvida no processo de migração que os neurônios jovens realizam durante a vida embrionária, para ocupar seu lugar definitivo no cérebro. Por Rosalia Mendez-Otero.

Estudos experimentais em ratos esclarecem as melhores condições para a regeneração de nervos periféricos, sugerindo o uso de tubos sintéticos para esse fim. Por Ciro F. Da-Silva.

CIÊNCIA EM DIA

Ciência em Dia traz nesta edição a cobertura do XVII Congresso Brasileiro de Neurociências e Comportamento, realizado de 25 a 28 de agosto em Caxambu (MG).

74

88



MULTI REDE DIGITAL

Finalmente, todos os meios de telecomunicações de sua empresa inteligentemente integrados.



A sua empresa pode dar um grande salto no uso de telecomunicações. Alguma coisa que muda radicalmente o conceito de movimentação da informação. A diferença é muito simples: digitalização. Para melhorar, acrescente outro detalhe: inteligência. Pronto, você começa a caminhar rumo à Integração Digital.

A integração digital

é a chave para entrar no clube dos vencedores.

As empresas buscam melhorar e manter sua posição competitiva através da qualidade de seus produtos e serviços e da produtividade operacional. As empresas que estão na vanguarda nessa busca já descobriram que seus Sistemas de Informação e de Telecomunicações devem estar intimamente relacionados com seus próprios negócios. Uma Rede Corporativa deve assegurar a integração de todos os processos que lidam com a informação na empresa. É a Integração Digital através da utilização das novas Tecnologias da Informação.

Voz, texto, dados, fax, vídeo.

Pela primeira vez, todos esses ovos numa mesma cesta, sem quebrar nenhum.

A informação na empresa pode se apresentar na forma de voz, texto, dados, fac-símile e vídeo. Todas estas formas de apresentação da informação são cada vez mais importantes. Utilizadas de modo articulado e combinado, resultam num poderoso instrumento de eficácia e de competitividade. Nas Redes Corporativas, a digitalização traz qualidade, confiabilidade e economia, e abre também um fascinante espaço de novas possibilidades. A Multi Rede Digital da EMBRATEL é uma plataforma para novas soluções de telecomunicações para as Redes Corporativas das empresas. Baseada em Gerenciadores de Banda Digital, oferece vias dedicadas de comunicação para a formação de Redes Privativas Integradas de voz, texto, dados, fax e vídeo. Trocando em miúdos, uma única rede serve para a transmissão de qualquer sinal digitalizado.

Velocidade, disponibilidade,

flexibilidade. Para terminar

- e rimar - rentabilidade.

A Integração Digital exige crescente capacidade de transmissão de informação. A Multi Rede Digital administra vias modulares de comunicação a 2 Mbps (dois milhões de bits por segundo). Tudo muito rápido e confiável. A Multi Rede Digital oferece às empresas acesso direto à supervisão e gerência dos recursos de sua Rede Privativa Integrada, além de mecanismos de detecção e

recuperação automática de falhas, atendendo aos requisitos de disponibilidade mais exigentes. Para as empresas, além da integração de informação digital numa única Rede Privativa, interessa flexibilizar dinamicamente o uso da capacidade de transmissão segundo a variação das necessidades. Através da Multi Rede Digital, pode-se, por exemplo, ao longo de um dia, ora destinar parte de uma banda de transmissão digital para suprir uma alta concentração de tráfego de um PABX, ora utilizar parte de uma banda para uma videoconferência, e assim acompanhar o dia-a-dia, o momento a momento da empresa. A rentabilidade é uma resultante do uso eficiente e econômico dos recursos da Multi Rede Digital na implementação da Rede Privativa Integrada de cada empresa. Para cada caso, um Projeto de Solução. A rentabilidade aparece também nos benefícios que a empresa certamente alcançará com a Rede Corporativa na perspectiva de seus negócios.

Entregue sua Rede Corporativa a quem

tem sempre encontrado as melhores soluções.

EMBRATEL, é claro.

Para concentrar recursos e esforços cada vez mais em seus próprios negócios, as empresas estão praticando a terceirização, isto é, entregando a um ou mais fornecedores o estudo, a execução e o controle de determinadas atividades ou serviços. Com certeza, a terceirização dos serviços e redes de telecomunicações oferece vantagens fundamentais, evitando investimentos, reduzindo despesas fixas, evitando riscos de obsolescência. A EMBRATEL está pronta para ajudá-lo a encontrar a melhor solução para a Rede Corporativa de sua empresa, colocando à sua disposição uma longa e frutífera experiência em todas as áreas de atividade na prestação de serviços de telecomunicações:

- especificando e implantando grandes redes e sistemas;
- negociando com fornecedores nacionais e internacionais;
- operando e gerenciando grandes redes e sistemas;
- prestando serviços públicos e privados em âmbito nacional e internacional;
- internalizando novas tecnologias;
- relacionando-se com operadoras de telecomunicações no Brasil e no exterior;
- dando suporte técnico a grandes Clientes.

Com a Multi Rede Digital, sua empresa ganha duas vezes: os benefícios da terceirização e as vantagens de uma rede própria. Se você desejar mais informações sobre a Multi Rede Digital, entre hoje mesmo em contato com a

**MULTI REDE
DIGITAL
MAIS UMA SOLUÇÃO
EMBRATEL**

EMBRATEL. É claro que ainda temos muito a dizer e muito a ouvir.

Memória: mecanismos celulares

Óxido nítrico e monóxido de carbono são mensageiros da memória

Memória é a capacidade de reter e recuperar informações – um processo que produz alterações no nosso comportamento, permitindo que o indivíduo se situe no presente, considerando o passado e o futuro. Ela fornece as bases para todos os nossos conhecimentos, habilidades, sonhos, planos e anseios. Memória é, portanto, um aspecto central da existência humana. Assim, o conhecimento de sua natureza e bases biológicas é essencial para se entender a psiquê humana e desenvolver terapias relacionadas com as doenças cognitivas.

A pesquisa básica que investiga a neurobiologia da memória está centrada em dois objetivos. O primeiro visa à identificação de áreas cerebrais envolvidas nesse fenômeno, bem como do papel dos sistemas cerebrais no controle do armazenamento dos diferentes tipos de memória. Exemplo desse tipo de investigação está ilustrado no artigo 'Memória e Emoções' (*Ciência Hoje* nº 83). O segundo destina-se a elucidar as alterações celulares e bioquímicas que ocorrem entre neurônios durante a aquisição da informação.

Talvez a primeira proposição da existência de alterações celulares subjacentes à formação de memórias tenha sido feita pelo psicólogo canadense Donald Hebb, no seu livro *Organization of Behavior*, publicado em 1949. Baseado nos trabalhos anatômicos de Lorente de Nó sobre a estrutura e as conexões entre os neurônios, Hebb propôs que durante a situação de aprendizagem um neurônio estimula outro, de tal forma que a sinapse entre eles se torna mais fortalecida, e isso poderia produzir alterações estruturais. De acordo com essa idéia, o armazenamento dessa informação estrutural poderia explicar o fenômeno da memória. Entretanto, ele não tinha a menor idéia dos mecanismos neurais subjacentes à sua teoria.

Em 1973, os fisiologistas Timothy Bliss e Terje Lømo demonstraram em neurônios

localizados no hipocampo (uma estrutura do cérebro intimamente relacionada aos processos de memória) que a estimulação elétrica de alta frequência num axônio pré-sináptico durante alguns segundos produz um aumento na magnitude da resposta pós-sináptica. O aumento pode durar algumas horas em animais anestesiados ou vários dias ou mesmo meses em animais acordados. Esse fenômeno foi denominado pelos pesquisadores de potenciação de longa duração (*long-term potentiation* – LTP).

Do ponto de vista funcional, a LTP corresponde a um processo de facilitação do sistema nervoso, cujo estabelecimento depende da duração e da frequência do estímulo repetitivo; ou numa analogia, depende do 'treinamento', e portanto, de um processo de 'aprendizagem'. Esses fenômenos seriam a base para a teoria neuropsicológica proposta por Hebb.

Entretanto, Bliss e Lømo haviam apenas demonstrado que a estimulação elétrica de alta frequência de alguma forma tornava os circuitos neurais mais potentes. Mas quais seriam os mecanismos neurais responsáveis por este fenômeno? No hipocampo, vários estudos têm demonstrado que o aminoácido glutamato produz LTP através da ligação com moléculas receptoras existentes na membrana pós-sináptica. Há vários tipos de receptores de glutamato: o tipo NMDA (N-metil D-aspartato) e outros que por simplicidade chamaremos de não-NMDA. A maior parte das transmissões sinápticas são feitas através dos receptores não-NMDA.

Isso ocorre através de uma cascata de eventos bioquímicos (ver figura): o neurotransmissor glutamato é liberado pelo terminal da célula A, e liga-se ao receptor da célula B. A membrana de B muda sua polaridade elétrica e isso retira o íon magnésio – uma espécie de 'tampa sináptica' – dos receptores NMDA. Em consequência, entram íons cálcio na célula B.

A entrada de cálcio na célula pós-

sináptica ativa pelo menos três diferentes tipos de proteínas quinases, enzimas que são críticas para a indução de LTP. A manutenção de LTP depende do aumento na quantidade de neurotransmissor liberada pelo terminal pré-sináptico. Assim, a indução de LTP depende de um mecanismo pós-sináptico (entrada de cálcio através dos receptores de NMDA), enquanto a manutenção de LTP requer a participação de um mecanismo pré-sináptico.

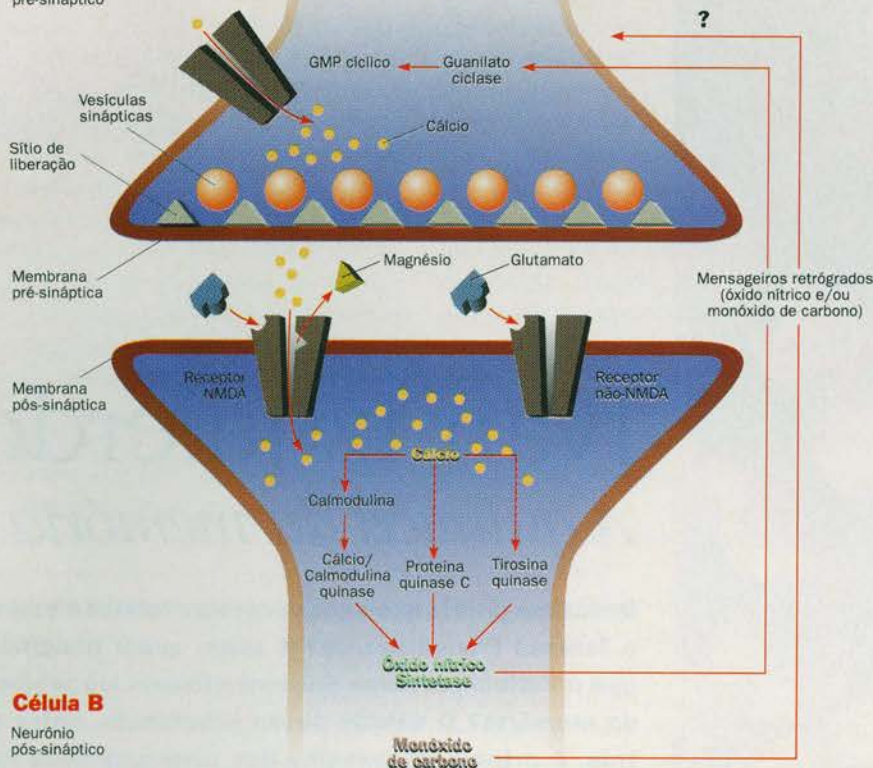
O resultado desses estudos levou à suposição de que alguma informação retroativa deveria ser enviada do neurônio pós-sináptico para o neurônio pré-sináptico. Ou seja, a entrada de cálcio deveria induzir a liberação de uma substância que atuaria de forma retrógrada sobre o neurônio pré-sináptico, facilitando a liberação do neurotransmissor e, conseqüentemente, mantendo a LTP. Entretanto, a região pós-sináptica não possui vesículas que armazenam e liberam transmissores como os terminais pré-sinápticos. Desta forma, esse mensageiro intercelular deveria ser uma substância que se difundisse rapidamente do neurônio pós-sináptico através da fenda para a célula pré-sináptica.

Recentemente observou-se que o óxido nítrico (NO) e o monóxido de carbono (CO) são importantes mensageiros intercelulares no sistema nervoso central, e assim eles se tornaram imediatamente candidatos a mensageiros retroativos na LTP. Acredita-se que o NO e o CO sejam liberados pela célula pós-sináptica e atravessem rapidamente as membranas de células vizinhas ativando diretamente uma outra enzima formadora de uma molécula sinalizadora, chamada GMP cíclico. Esse aumento da concentração de GMPc seria então responsável pela indução dos efeitos fisiológicos na primeira célula.

Recentemente, dois grupos independentes de pesquisadores obtiveram evidências de que o NO e o CO participam realmente no fenômeno de LTP no hipocampo.

Célula A

Neurônio
pré-sináptico



Célula B

Neurônio
pós-sináptico

No fenômeno de potenciação de longa duração (long term potentiation, LTP) a membrana pós-sináptica da célula B é despolarizada através da ação de receptores do tipo não-NMDA. Essa despolarização libera o bloqueio exercido pelo magnésio sobre os receptores NMDA, permitindo a entrada de cálcio para o interior da membrana pós-sináptica. O cálcio estimula quinases cálcio-dependentes levando à indução de LTP. A célula B libera um mensageiro retrógrado (óxido nítrico e/ou monóxido de carbono), que acredita-se atuar sobre o terminal da célula A aumentando a liberação do neurotransmissor (glutamato).

Robert D. Hawkins, Eric R. Kandel* e colaboradores do Centro de Neurobiologia e Comportamento da Universidade Columbia (Nova York, EUA), numa elegante série de experimentos, demonstraram que a aplicação de NO ou CO produzia um aumento rápido e duradouro nos potenciais sinápticos provocados pela estimulação elétrica repetitiva numa preparação de fatias do hipocampo de cobaias. É interessante notar que tanto o NO como o CO produziram LTP somente quando a sua aplicação foi pareada com a atividade dos neurônios pré-sinápticos. A aplicação isolada de NO ou de CO não produziu nenhum efeito sobre o potencial excitatório pós-sináptico (EPSP). Entretanto, quando a aplicação de NO ou CO foi pareada com uma estimulação repetitiva fraca, o EPSP aumentou rapidamente e

permaneceu assim pelo menos uma hora. Aplicação de NO ou CO cinco minutos após a estimulação repetitiva fraca, também não produziu nenhum efeito significativo.

Esses resultados demonstram que NO e CO produzem um aumento de longa duração dos potenciais sinápticos e que os efeitos desses gases em combinação com a estimulação repetitiva são multiplicadores e não simplesmente aditivos.

Ainda no curso desta investigação os pesquisadores descobriram que esse aumento de longa duração era espacialmente restrito às sinapses diretamente relacionadas com as fibras pré-sinápticas ativas; ou seja, o aumento induzido por NO ou CO é especialmente restrito às vias envolvidas na estimulação. Depois do aumento produzido por NO ou CO, uma

estimulação repetitiva forte não produziu nenhum efeito de longa duração, sugerindo que os mecanismos ativados pelo NO e o CO contribuem para a ocorrência normal de LTP. Verificou-se ainda que a facilitação produzida por esses mensageiros não era bloqueada na presença do ácido 2-amino-5-fosfonovalérico, substância que bloqueia os receptores NMDA e a indução de LTP pela estimulação repetitiva, sugerindo que NO e CO atuam sobre eventos celulares anteriores aos receptores NMDA, e não pelo aumento pós-sináptico da entrada de cálcio. Esses resultados reforçam a possibilidade de que NO e CO tenham um sítio pré-sináptico de ação.

Um outro trabalho desenvolvido por Charles F. Stevens e Yanyan Wang**, do Instituto Salk (Califórnia, EUA), também demonstrou que o CO atua como um sinal retrógrado no fenômeno de LTP. Usando uma preparação com fatias do hipocampo de camundongos ou ratos, esses pesquisadores observaram que a aplicação de substâncias bloqueadoras da síntese de CO – metaloporfirinas – interrompia a indução de LTP bem como eliminava a LTP que havia sido induzida pela estimulação repetitiva. Esse resultado não se devia ao bloqueio de receptores NMDA, visto que a depressão de longa duração (*long-term depression*, LTD), uma outra forma de plasticidade sináptica dependente da ativação de receptores NMDA, não era afetada.

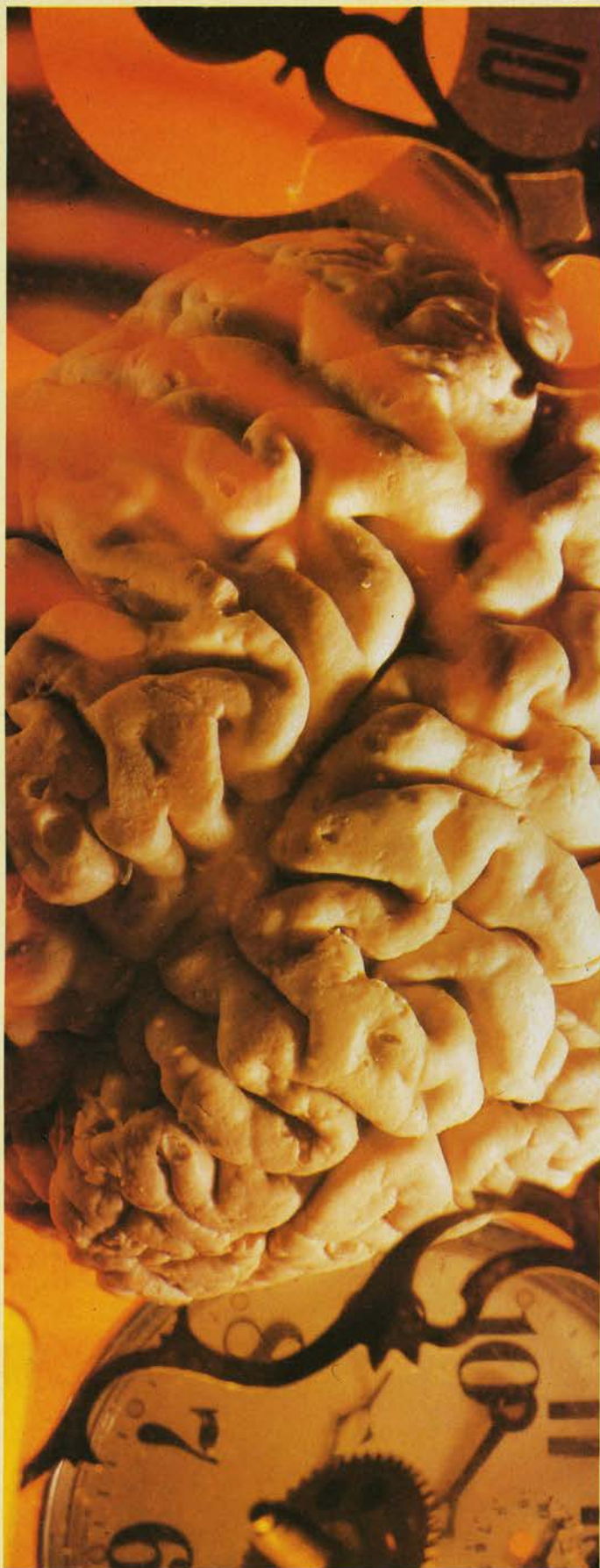
Como se pode ver, 40 anos após a histórica obra de Hebb, a sua teoria continua tendo um enorme valor heurístico, demonstrando ser uma das mais promissoras formas de se tentar combinar os princípios da realidade psicológica com as descobertas das neurociências. Kandel e Hawkins sugerem que o estudo da aprendizagem no nível molecular pode ajudar a conectar a psicologia cognitiva à biologia molecular, levando a uma rápida desmistificação do processo mental e o posicionamento do seu estudo dentro do paradigma evolucionário da biologia.

* *Science* vol. 260, pp. 1946-1950, 1993.

** *Nature* vol. 364, pp. 147-149, 1993.

Carlos Tomaz

Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.



Ivan Izquierdo

A química da memória

Quem imaginaria que o nosso cérebro fabrica o Valium, o famoso tranquilizante? E mais: quem imaginaria que o Valium participa dos mecanismos bioquímicos da memória? O estudo dessa substância, entre outras, é o tema do trabalho dos neuroquímicos Ivan Izquierdo, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e Jorge Medina, da Universidade de Buenos Aires (Argentina). Os dois pesquisadores elaboraram um novo modelo para o processo de formação da memória, que envolve um jogo entre substâncias que a formam e a inibem, entre elas o Valium natural.

Entrevista concedida a Luisa Massarani (Ciência Hoje/Rio de Janeiro).

Osenhor e outros pesquisadores observaram a existência de benzodiazepinas no cérebro. O que são essas substâncias?

Pertencem a uma família de compostos, da qual faz parte o calmante Valium vendido em farmácias. Até cinco anos atrás se pensava que as benzodiazepinas só eram produzidas pela indústria farmacêutica. Mas viu-se que há bactérias e possivelmente plantas capazes de produzi-las. Mais tarde, um pesquisador espanhol, Angel Deblas, descobriu que essas substâncias também estão presentes no cérebro. No início, ninguém acreditou, mas depois vários grupos comprovaram essa presença. Embora existam em várias partes do cérebro, as benzodiazepinas se concentram no septo, na amígdala e no hipocampo, regiões envolvidas nos mecanismos da memória. O hipocampo tem esse nome pela semelhança de seu formato com um cavalo-marinho.

Qual o papel das benzodiazepinas no cérebro?

Observamos que as benzodiazepinas são liberadas em situações que induzem memória em ratos, ou seja, em situações de aprendizado. Sabia-se que o septo, a amígdala e o hipocampo estavam envolvidos na formação de memória, mas mostramos que essas estruturas liberavam benzodiazepinas. Para saber se as benzodiazepinas desempenhavam algum papel na memória, injetamos flumazenil nessas estruturas, no momento de formação da memória. O flumazenil é um antagonista das benzodiazepinas, isto é, tem efeito contrário ao delas. Já os agonistas fazem o oposto, ou seja, mimetizam os efeitos dessas substâncias. Sabíamos que a benzodiazepina comercial impedia a formação da memória. Observamos que o flumazenil a melhorava, quando injetado no septo, na amígdala e no hipocampo de ratos, logo após a formação de vários tipos de memória. Notamos que a melhoria de certas memórias dependia do local no cérebro onde se injetava o flumazenil. Por exemplo, no hipocampo esse antagonista melhorava um certo tipo de memória, o que não ocorria no septo e na amígdala. Em outras memórias, o flumazenil precisava ser injetado simultaneamente nas três estruturas. Daí, concluímos que há memórias formadas por uma só dessas estruturas e outras que requerem a ação coordenada das três.

Qual o mecanismo de ação das benzodiazepinas?

Nas células nervosas, elas se ligam a um receptor e esse conjunto estimula a ação do GABA (ácido gama-aminobutírico), neurotransmissor que inibe a comunicação entre as células nervosas. A benzodiazepina se liga a uma parte desse receptor e facilita a ligação do GABA à outra. Assim, pensamos na possibilidade de o GABA também inibir a memória. Para testar essa hipótese, injetamos três substâncias diferentes no septo, na amígdala e no hipocampo de ratos enquanto os animais formavam algum tipo de memória. A primeira, o muscimol, imita a ação do GABA. A segunda, a bicuculina, antagoniza esse ácido, impedindo sua

A memória ocorre um pouco como um jogo entre dois fatores opostos: os receptores NMDA tendem a formá-la e os receptores do GABA tendem a inibi-la.

ligação com o receptor. A terceira, a picrotoxina, antagoniza o efeito do GABA, mas não impede sua ligação ao receptor. Vimos que, realmente, as memórias eram reguladas por receptores do GABA e este tinha sua ação facilitada pelas benzodiazepinas do cérebro.

Que são receptores e como participam da formação da memória?

Receptores são macromoléculas protéicas que 'encaixam' uma substância como uma fechadura encaixa

uma chave. Como vários deles estão embutidos na membrana, ao reagirem com o neurotransmissor provocam a ocorrência de sinais elétricos que o neurônio conduz adiante. O ácido glutâmico, por exemplo, principal neurotransmissor que excita as células nervosas do cérebro, tem vários tipos de receptores. Geralmente, eles são conhecidos pelas siglas de seus agonistas. Entre eles estão o NMDA e o AMPA, por exemplo. Vimos que o AP5, antagonista do receptor NMDA, inibe a formação de memória no septo, na amígdala, no hipocampo e no córtex entorrinal. Essa última região se comunica com as outras três e com o resto do córtex e intervém na memória alguns minutos depois que o hipocampo e a amígdala, também através de receptores NMDA. Concluímos assim que os receptores NMDA formam a memória, já que seu antagonista a inibe. Vale lembrar que os receptores do GABA são inibitórios. Assim, a memória ocorre um pouco como um jogo entre dois fatores opostos: os receptores NMDA que tendem a formá-la e os receptores do GABA que tendem a inibi-la.

Há algo que regule esse mecanismo?

Por exemplo, quando o ácido glutâmico funciona sem inibição alguma, sem que nada o pare, ele acaba matando a célula nervosa, porque a excita até a morte. É preciso um freio. Para ter um papel fisiológico, o ácido glutâmico precisa de algo que module seu efeito.

Qual a substância que faz o papel de freio?

O principal modulador, o freio principal, é o receptor do GABA. Por exemplo, se injetamos benzodiazepinas ou muscimol, substâncias que facilitam a ligação do GABA aos receptores, esse ácido impede a formação de memória e evita que a célula nervosa morra. Mas se a ação do GABA for completamente inibida e deixarmos o ácido glutâmico agir livremente, a célula nervosa morre, tenha ou não formado memória.

O senhor estudou outros neurotransmissores?

Vários. Entre eles está a noradrenalina que modula, isto é, facilita a ação do GABA e do ácido glutâmico, e a acetilcolina que modula o ácido glutâmico. Esses antagonistas têm também seus freios.

Como é o mecanismo de formação de memória pelo ácido glutâmico?

Quando estimulado repetidamente, o receptor NMDA, um dos

receptores do ácido glutâmico, desencadeia o fenômeno da potenciação de longa duração, efeito descrito pelo inglês Timothy Bliss, em 1973. Esse fenômeno foi um mistério durante muito tempo. Os receptores NMDA estão presentes em muitas sinapses, local onde se dá a comunicação química entre as células nervosas. Após uns segundos de estimulação, o receptor NMDA 'passa' a resposta ao receptor AMPA, que está do lado, e a partir daí essa resposta permanece alta, talvez para sempre. Desde que foi descoberto, pensou-se que esse fenômeno podia estar ligado à memória, porque o próprio fenômeno é uma forma de memória.

Quanto dura esse tipo de memória?

Semanas, meses. O receptor NMDA se 'lembra', não sabemos como, que alguma vez foi estimulado. É como se esse estímulo ficasse 'arquivado'. Mas, no próximo estímulo, não será mais o receptor NMDA que irá responder e sim o AMPA, outro receptor do ácido glutâmico.

Que tipos de estímulos formam a memória?

Visuais, auditivos, táteis e outros. Em algum momento, os impulsos sensoriais chegam às células do septo, da amígdala, do hipocampo e do córtex entorrinal. Há 40 anos, sabe-se que nessas estruturas há células que respondem aos estímulos visuais; outras, aos auditivos; e outras, aos táteis. O interessante é que não há duas células idênticas em cada uma dessas estruturas para que respondam a estímulos sensoriais diferentes. Parecem ser muito individuais.

Há células capazes de responder a todos os estímulos sensoriais possíveis nessas quatro estruturas?

Sim, a hipótese é que a nossa memória seja formada por vários tipos de estímulos sensoriais, que atuam nessas quatro estruturas e desencadeiam potenciação de longa duração através da ativação dos receptores NMDA. Se isso fosse verdade, a expressão da memória deveria corresponder à expressão da potenciação de longa duração que, como disse, é iniciada pelos receptores NMDA, mas expressa pelos receptores AMPA. Para testar nossa hipótese, injetamos um bloqueador de receptores NMDA, o CNQX, na amígdala, no hipocampo e no córtex entorrinal. Com isso, poderíamos bloquear a potenciação de longa duração e testar se o animal se lembraria ou não de um determinado estímulo. Observamos que o CNQX realmente inibe a expressão da potenciação de longa duração e, portanto, a expressão da própria memória.

A memória do rato é similar à humana?

Tudo indica que sim, pelo menos os mecanismos básicos. Claro que a variedade de memórias que os seres humanos formam é infinitamente maior, porque entra o lado verbal, entre outros

O interessante é que não há duas células idênticas em cada uma dessas estruturas para que respondam a estímulos sensoriais diferentes.

elementos. A memória humana não é só de experiências sensoriais. Mas a estrutura básica é a mesma: o ser humano também tem septo, amígdala, hipocampo e córtex entorrinal, com conexões semelhantes. Drogas como as benzodiazepinas têm o mesmo efeito no rato e no homem. Lesões nessas regiões levam à amnésia (perda de memória) tanto no homem como no rato. A lesão mais amnésica é a do córtex entorrinal, porque convergem sobre ele fibras nervosas que vêm do septo,

da amígdala e do hipocampo. O córtex entorrinal é um sítio de ligação. Por exemplo, os portadores do mal de Alzheimer, doença característica dos idosos na qual há grande perda de memória, têm lesão no córtex entorrinal. Outros desses doentes têm também lesão na amígdala e/ou no hipocampo. São lesões pequenas, em geral vistas só ao microscópio. As células morrem e no lugar delas se deposita uma substância protéica secretada pela célula.

Que tipo de informação processam essas quatro estruturas?

A amígdala processa informação aversiva e/ou de alerta; o hipocampo, informação espacial; o septo, dos dois tipos, além de outras memórias curtas; o córtex entorrinal, todas. O papel de cada uma dessas estruturas na memória foi investigado pela injeção de agonistas e antagonistas de neurotransmissores. A injeção foi feita zero, 90 e 360 minutos depois da aquisição da memória, ou então 10 minutos antes do teste para a formação da memória. Os dados mostraram que a amígdala e o hipocampo participam em duas etapas: imediatamente após a formação da memória e 90 a 180 minutos depois. A primeira é mediada por um receptor sensível ao NMDA e ao GABA; a outra, pelo receptor AMPA. Já o córtex entorrinal participa 90 a 180 minutos pós-treino, mediado por um receptor também sensível ao NMDA e ao GABA.

APOIO ÀS UNIVERSIDADES PELA FINEP: LIÇÃO A SER APRENDIDA

O modelo de financiamento às pesquisas visando alargar as fronteiras do saber foi desenvolvido ao longo de 25 anos. Nos países em desenvolvimento, o modelo amadurecido nestes anos tem servido de base para muitas instituições. A presença da Finep se faz sempre nos segmentos mais distintos da ciência pura e aplicada. A qualidade do grupo de pesquisas é o marco da seletividade. O apoio contínuo e a seleção para a excelência têm sido a marca registrada da Finep. Os resultados são facilmente identificáveis e mensuráveis.

As idéias e os conhecimentos não podem ficar circunscritos aos limites da academia.

É preciso criar condições para a contínua expansão do conhecimento. Porém, necessitamos alimentar a sociedade com o potencial inestimável do saber para a solução de problemas que afetam o bem-estar e a segurança do indivíduo.

O planejamento estratégico aposta na crescente valorização do conhecimento e na importância de agregá-lo aos produtos oferecidos à sociedade.

A universidade, como sua fonte, é apoiada e continuará a sê-lo de forma intensa nos anos que se seguirão. O conhecimento será a alavanca para a mudança de nosso país.

Fatores

neurotróficos:

moléculas de vida

para células

nervosas



Rafael Linden é médico formado pela UFRJ, onde atualmente exerce a função de Professor Adjunto. Chefia, no Instituto de Biofísica, o Laboratório de Neurogênese, e há vários anos têm-se dedicado a estudar o desenvolvimento do sistema nervoso em mamíferos. Nessa área, tem presença internacional destacada, sendo autor de uma importante teoria do desenvolvimento neural, denominada "teoria da competição dendrítica".

FOTO: J. N. HOKOÇ E A. M. MORAES

Em 1986, a italiana Rita Levi-Montalcini e o americano Stanley Cohen receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina pela descoberta de duas moléculas essenciais para os seres vivos: o NGF (*Nerve growth factor*) e o EGF (*Epidermal growth factor*). Ambas fazem parte de um grupo de moléculas biológicas – os fatores de crescimento – envolvidas na maturação e na manutenção da sobrevivência de células. O NGF é particularmente importante para o desenvolvimento embrionário e a manutenção dos neurônios, unidades funcionais básicas do sistema nervoso.

O trabalho pioneiro de Levi-Montalcini e seus colaboradores abriu caminho para a abordagem moderna de um problema central do estudo do sistema nervoso: a sobrevivência de neurônios normais e lesados. Este artigo destina-se a rever a evolução dessa área de pesquisa, os métodos que levaram ao conhecimento atual e as perspectivas futuras para as Neurociências, a partir do estudo de moléculas com ação semelhante ao NGF, os chamados *fatores neurotróficos*.

Nos anos 30, o embriologista alemão Viktor Hamburger, então na Universidade de Chicago, verificou que a remoção da asa no embrião da galinha provocava atrofia dos neurônios da medula espinhal que normalmente comandam os músculos da asa. Mais tarde, o mesmo cientista mostrou que o implante de uma asa extra no embrião causava uma hipertrofia daqueles mesmos grupos de neurônios. O desenvolvimento das células nervosas parecia ser controlado pelo seu alvo de inervação periférico.

Em uma proposta audaciosa para a época, Viktor Hamburger sugeriu que o estímulo para o crescimento neural, que partia da periferia em direção aos centros nervosos, fosse transmitido pelos prolongamentos das próprias células, que constituem os nervos periféricos.

No final da década de 40, Rita Levi-Montalcini associou-se a Viktor Hamburger na Universidade Washington, em St. Louis nos EUA, para estudar os efeitos da periferia sobre os neurônios. Em um artigo clássico de 1949 Hamburger e Levi-Montalcini mostraram que muitos neurônios sensitivos degeneram durante o desenvolvimento normal, e que a remoção da asa

causa um aumento nas taxas de degeneração. Assim, a atrofia provocada pela lesão periférica podia ser vista como o exagero de um processo normal da embriogênese do sistema nervoso (ver 'O desenvolvimento do sistema nervoso').

Na mesma época Elmer Bueker, um ex-aluno de Hamburger que trabalhava na Universidade de Georgetown, descobriu que a substituição da asa do embrião da galinha por um tumor originário de camundongos – o sarcoma 180 – causava hipertrofia de gânglios nervosos vizinhos ao tumor. Hamburger e Levi-Montalcini verificaram que o implante do sarcoma tinha efeito apenas sobre alguns tipos de neurônios do embrião de galinha. Enquanto neurônios sensitivos e neurônios dos gânglios simpáticos (uma divisão do sistema nervoso que controla a atividade das vísceras) hipertrofiavam, neurônios motores da medula espinhal, que comandam a ação dos músculos, não eram afetados pelos sarcomas. Os efeitos mais intensos ocorriam em células cujos prolongamentos invadiam os tumores.

Finalmente, foi descoberto que o implante de sarcomas na membrana cório-alantóica (uma das membranas que envolvem o embrião da galinha dentro do ovo) também causava hipertrofia de centros nervosos. Nesse último caso não havia contato direto entre o tumor e o embrião, e as únicas vias de comunicação entre ambos eram os vasos sanguíneos, demonstrando que o 'sinal' emitido pelos sarcomas era capaz de se difundir também pela circulação.

A seguir, Rita Levi-Montalcini desenvolveu, junto com Hertha Meyer no Instituto de Biofísica da então Universidade do Brasil, um teste em cultura de tecidos para examinar os efeitos dos sarcomas. O teste consistia em acompanhar o comportamento de fragmentos (chamados *explantes*) de gânglios nervosos mantidos em cultura nas proximidades de fragmentos de tumores, embora não em contato com estes. O efeito dos sarcomas aparecia como um halo de prolongamentos que cresciam a partir dos neurônios contidos nos explantes. Ficou claro que os sarcomas secretavam moléculas solúveis, que causavam crescimento das fibras nervosas.

Utilizando esse teste em cultura, o bioquímico Stanley Cohen, em colabora-

ção com Levi-Montalcini e Hamburger, iniciou estudos visando identificar as moléculas ativas secretadas pelos tumores. Quando Cohen conseguiu isolar um extrato de tumor com atividade sobre os explantes em cultura, começou a ser utilizada para designar o agente ativo a denominação 'fator de estimulação de crescimento neural', mais tarde abreviada para 'fator de crescimento neural' (*Nerve Growth Factor* – NGF).

Stanley Cohen descobriu acidentalmente que o veneno de cobra possuía atividade promotora do crescimento semelhante aos extratos de tumores. Mais tarde, verificou que extratos de certas glândulas salivares de camundongos (curiosamente apenas dos machos) têm atividade ainda maior. Essas descobertas impulsionaram as etapas seguintes do trabalho, levando à purificação e caracterização bioquímica do NGF. Paralelamente, Cohen descobriu o EGF, também encontrado em grande quantidade nas glândulas salivares de camundongos.

Sabe-se hoje que o NGF afeta diretamente a manutenção de determinadas células. Em ratos recém-nascidos, a lesão dos prolongamentos de neurônios simpáticos provoca a degeneração rápida dessas células, mas a administração de NGF impede a degeneração. O mesmo ocorre para certos tipos de neurônios sensitivos (mas não todos). Além disso, a injeção de NGF diminui a taxa de degeneração natural desses mesmos tipos de células durante o desenvolvimento normal.

O efeito farmacológico demonstrado pelos resultados experimentais não era necessariamente a prova de que o NGF, uma molécula encontrada em fontes distintas e curiosas como tumores, venenos de cobra e glândulas salivares de camundongos machos, fosse de fato ativo durante o desenvolvimento normal do embrião. No entanto, ao mesmo tempo em que purificavam a molécula, Levi-Montalcini preparou anticorpos contra o NGF. Quando esses anticorpos foram injetados em roedores neonatos, provocaram a degeneração dos neurônios simpáticos. Foi concluído que os anticorpos se combinavam ao NGF produzido pelo próprio animal, impedindo seus efeitos. Esse é, ainda hoje, um dos mais importantes indícios de que o NGF tem de fato uma função fisiológica no organismo normal.

O desenvolvimento do sistema nervoso

O sistema nervoso é formado no embrião a partir de células precursoras de uma estrutura chamada placa neural. Depois de um certo período de multiplicação por divisão celular, células relativamente mais maduras perdem a capacidade de se dividir e migram para seu destino definitivo. Células afins se agrupam, começando a formar os núcleos e áreas específicos do sistema nervoso que executarão diferentes funções no organismo maduro (figura 1).

Ao atingir seu destino, os neurônios imaturos começam sua diferenciação, que consiste na emissão de vários prolongamentos denominados dendritos e um único denominado axônio. Os dendritos são os canais de entrada, e o axônio é o principal canal de saída da informação, através dos quais cada neurônio se comunica com outras células.

Ao mesmo tempo, começam a aparecer nas células ainda imaturas as enzimas envolvidas na síntese dos neurotransmissores, sinalizadores químicos que serão utilizados para transmitir a informação de um neurônio para outro. À medida que os prolongamentos crescem formando as vias neurais, surgem

sítios de comunicação funcional entre neurônios, chamados sinapses. Cada neurônio pode se comunicar com muitas outras células, tanto recebendo quanto enviando informações através das sinapses. Inicia-se então um processo de regressão seletiva, em que muitos prolongamentos retraem e muitos neurônios degeneram naturalmente. Essa etapa de regressão é essencial para regular o número final de neurônios do sistema nervoso, bem como para estabelecer o padrão definitivo de conexões que determina suas funções.

A degeneração celular natural atinge uma proporção elevada, embora variável (tipicamente de 20 a 80%) dos neurônios imaturos, dependendo da população celular. Por exemplo, em 1987 Luzia Piñón estudou, em nosso laboratório na UFRJ, o desenvolvimento normal do núcleo parabigeminal, um componente do sistema visual do rato. Durante as duas primeiras semanas de vida pós-natal, foi encontrada uma perda de cerca de 40% dos neurônios existentes ao nascimento. São muito raros os casos em que não se encontrou degeneração celular natural durante o desenvolvimento neural.

Em contrapartida, existem populações transitórias de neurônios, nas quais a perda celular é total.

Estudos experimentais demonstraram que a formação de conexões controla a degeneração celular natural. Neurônios imaturos competem pela oportunidade de formar conexões de entrada e saída, através tanto de seu axônio quanto de seus dendritos. Através dessas conexões têm acesso a moléculas essenciais para sua sobrevivência.

Em 1985 Claudio Serfaty, em colaboração com o autor, demonstrou que neurônios diferentes dependem de forma distinta das conexões de entrada ou saída para sua sobrevivência. Recentemente, Luzia Piñón demonstrou uma complexa interação das diferentes conexões de neurônios imaturos no controle da degeneração celular. Assim, a sobrevivência de cada célula nervosa depende de um balanço harmonioso das influências das várias células com as quais ela se relaciona durante o desenvolvimento. Essas influências são mediadas principalmente pela troca de moléculas específicas, entre as quais predominam os fatores neurotróficos.

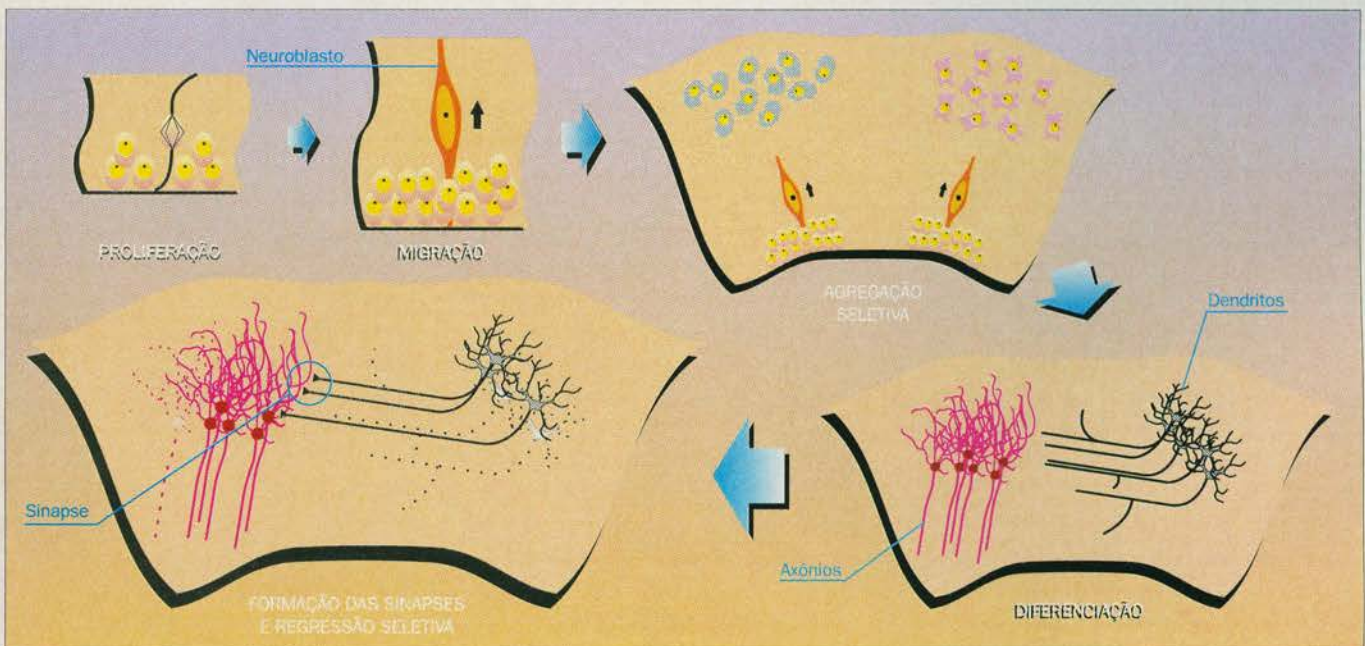


Figura 1. O desenho mostra as etapas sequenciais de desenvolvimento do sistema nervoso. Na fase de 'proliferação', células precursoras se multiplicam. Neurônios imaturos (chamados neuroblastos) deslocam-se por um processo de 'migração' (indicado pela seta vermelha) para seu destino definitivo. Através de 'agregação seletiva', células afins se agrupam formando núcleos ou áreas. Posteriormente, ocorre a 'diferenciação', com formação dos dendritos e axônios. Finalmente, ocorre a 'formação das sinapses' entre neurônios, e a 'regressão seletiva', com perda de parte dos prolongamentos e das células do estoque original.

Já na década de 80, os grupos liderados por Hans Thoenen, na Alemanha, e por Louis Reichardt, nos EUA, empregando técnicas bioquímicas de alta sensibilidade, demonstraram inequivocamente que o NGF existe normalmente em células inervadas pelos neurônios sensíveis a este fator neurotrófico.

A pele do focinho dos roedores é inervada por neurônios sensitivos, cujos prolongamentos periféricos fazem parte do nervo trigêmeo. Esses neurônios morrem quando expostos a anticorpos contra NGF, provando sua dependência à molécula. O pesquisador inglês Alun Davies, do Hospital St. Thomas de Londres, junto com o grupo de Hans Thoenen na Alemanha, mostrou que a pele só começa a produzir o NGF quando da chegada da inervação pelo nervo trigêmeo. Essa época coincide com o início do período de morte celular natural

na população dos neurônios sensitivos.

Os resultados de Davies e seus colegas são compatíveis com a chamada 'hipótese da competição'. De acordo com ela, neurônios imaturos competem pela oportunidade de formar conexões, através das quais recebem sinais necessários à sua sobrevivência durante o período embrionário (ver 'Neurogênese: morte e vida de neurônios jovens', em *Ciência Hoje*, nº 7). Tudo indica que o NGF constitui um dos sinais químicos para a sobrevivência dos neurônios durante o desenvolvimento normal. A noção de que a disponibilidade de NGF é limitada, e insuficiente para manter todos os neurônios jovens, é apoiada pelo fato de que a injeção de NGF reduz a degeneração natural de neurônios dependentes (figura 2).

A membrana dos neurônios sensíveis ao NGF possui receptores para essa

molécula, isto é, outras moléculas com as quais o NGF tem a capacidade de se combinar quimicamente. O complexo formado pelo NGF com seu receptor é transferido para o interior da célula nervosa e transportado ao longo de seus prolongamentos, o que confirma a ousada hipótese de Viktor Hamburger proposta na década de 30. A combinação do NGF com seu receptor dispara uma série de sinais químicos intracelulares que permitem a sobrevivência celular. Pelo menos um dos efeitos do fator neurotrófico parece ser o de impedir a ação de genes que teriam por função provocar a morte da célula (ver 'Proteínas e genes assassinos').

Entretanto, uma das características mais marcantes da ação do NGF é sua especificidade, ou seja, o fato de que apenas alguns tipos de neurônios são dependentes, ou mesmo sensíveis à molécula. Por exemplo, vimos acima que os neurônios motores da medula espinhal atrofiam em consequência da remoção da asa no embrião da galinha. No entanto, esses neurônios não respondem ao NGF. Mesmo dentre neurônios sensitivos, as células que inervam músculos ou tendões também não respondem ao NGF, ao contrário dos neurônios que inervam a pele. Como os neurônios insensíveis ao NGF passam pelos mesmos processos de desenvolvimento embrionário que as células sensíveis, inclusive a morte celular natural, era previsível a existência de outros fatores neurotróficos. De fato, outras moléculas neurotróficas foram identificadas e purificadas nos últimos anos.

Por cerca de quatro décadas, praticamente todas as publicações sobre o NGF são assinadas por Levi-Montalcini, Hamburger ou Cohen e seus colaboradores. Somente a partir de meados da década de 70 cresceu o interesse científico pelo NGF e pelas interações celulares de natureza neurotrófica em geral. Em pouco tempo a estrutura química da molécula foi determinada e, com o advento das técnicas de DNA recombinante, foi possível clonar e produzir em grandes quantidades o NGF.

No início da década de 80, Hans Thoenen, Yves-Alan Barde e seus colaboradores, na Alemanha, purificaram a partir de extratos de cérebro de porco, uma proteína com propriedades físico-químicas semelhantes ao NGF. Verificaram que essa

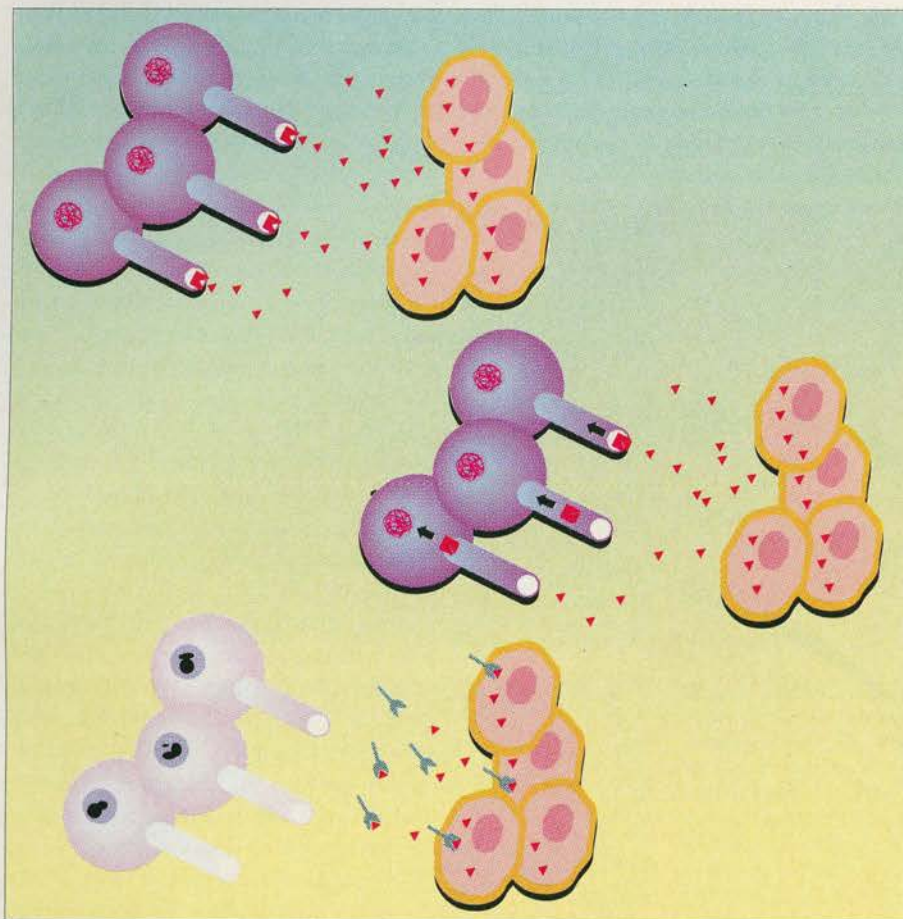


Figura 2. Ação de fator neurotrófico e bloqueio por anticorpos. Células produtoras secretam o NGF (a), que é captado por neurônios sensíveis que contêm receptores para essa molécula. Quando o NGF se combina ao receptor (b), o complexo formado pelas duas moléculas é internalizado e transportado para o corpo celular dos neurônios, provocando crescimento e mantendo as células vivas. Por outro lado, anticorpos contra o NGF (c) se combinam ao fator neurotrófico produzido normalmente e impedem sua ação. Em consequência, as células dependentes do NGF degeneram e morrem.

Proteínas e genes assassinos

A metamorfose do girino, transformando-se em sapo, depende da ação do hormônio da tireóide e inclui fenômenos regressivos como a degeneração da cauda. Em 1966, J.R. Tata mostrou que os antibióticos actinomicina-D, puromicina e cicloheximida impediam a degeneração da cauda do girino. Esses antibióticos bloqueiam etapas distintas da sequência de reações químicas de produção das proteínas (figura 3). Essa experiência demonstrou que um fenômeno regressivo, como a morte das células da cauda do girino, dependia de processos ativos como a síntese de proteínas.

Em 1988, Eugene Johnson e seus colaboradores da Universidade Washington, em St. Louis nos EUA, mostraram que a degeneração de neurônios simpáticos em cultura, induzida pela privação de NGF, podia ser impedida pela actinomicina-D ou pela cicloheximida. Em 1990, Ronald Oppenheim e seus colaboradores, na Carolina do Norte, demonstraram que o bloqueio da síntese proteica reduz a dege-

neração natural de neurônios motores da medula espinhal durante o desenvolvimento do embrião da galinha, além de impedir a degeneração induzida por lesão direta dos prolongamentos dos neurônios. Recentemente, Stevens Rehen, em nosso laboratório, mostrou que a cicloheximida bloqueia a degeneração de células ganglionares em explantes da retina de ratos neonatos mantidos em cultura.

Esses resultados mostram que a morte celular no sistema nervoso, assim como em vários outros sistemas orgânicos, resulta da ação de certos genes que dirigem a síntese de proteínas responsáveis pela degeneração. Esses genes fazem parte de um programa intrínseco de morte celular que pode ser acionado por substâncias naturais, como hormônios, e impedido pela ação de fatores neurotróficos em épocas críticas do desenvolvimento neural. Assim, as células vivas estão programadas geneticamente para morrer em circunstâncias definidas, dependendo de sinais químicos externos.

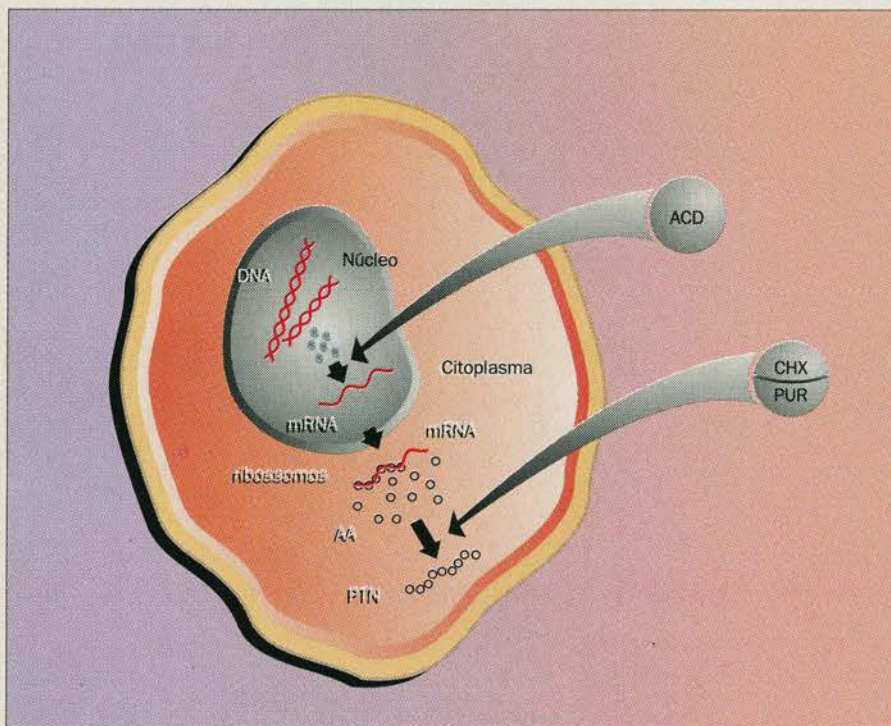


Figura 3. Mecanismo de síntese de proteínas. Os genes são formados pelo DNA contido no núcleo da célula. A partir da informação de um determinado gene, é sintetizada uma molécula de RNA mensageiro (mRNA) que se desloca até estruturas chamadas ribossomos, localizadas no citoplasma. O mRNA serve como um molde para a combinação química de aminoácidos (AA) em uma sequência predeterminada pelos genes, formando as proteínas (PTN). A actinomicina-D (ACD), a cicloheximida (CHX) e a puromicina (PUR) bloqueiam a síntese de proteínas agindo em etapas distintas do processo.

molécula era capaz de impedir a degeneração de certos neurônios em cultura de células, e batizaram-na 'fator neurotrófico derivado de cérebro' (*Brain derived neurotrophic factor* – BDNF). Em 1989, a molécula do BDNF foi clonada e sua estrutura química determinada.

O BDNF é distinto do NGF sob vários aspectos, particularmente na sua especificidade de ação. Por exemplo, neurônios de gânglios simpáticos são sensíveis ao NGF, mas não ao BDNF. Já neurônios do gânglio nodoso, uma estrutura também envolvida em inervação de vísceras, são sensíveis ao BDNF, mas não ao NGF. Apesar dessas diferenças, as moléculas de BDNF e NGF são muito parecidas. Cerca de metade dos aminoácidos componentes do BDNF são idênticos aos componentes do NGF.

A semelhança química dos dois fatores neurotróficos permitiu, já em 1990, a identificação de outras moléculas parecidas. Utilizando a técnica da 'reação em cadeia da polimerase', um método que permite a produção de grandes quantidades de DNA a partir de fragmentos com sequência conhecida, quatro grupos de pesquisa independentes na Alemanha e nos Estados Unidos descobriram uma proteína semelhante ao BDNF e ao NGF, mas que tinha uma especificidade de ação distinta dessas duas moléculas. A terceira proteína neurotrófica foi denominada NT-3. Em pouco mais de um ano duas outras proteínas, chamadas NT-4 e NT-5, foram também clonadas. Há controvérsias sobre se NT-4 e NT-5 são de fato dois fatores neurotróficos diferentes, ou apenas formas de uma mesma molécula encontrada em espécies animais distintas (NT-4 no sapo e NT-5 no homem).

Essas cinco (ou quatro) moléculas são hoje conhecidas como as 'neurotrofinas', uma família de proteínas com grande homologia entre as suas sequências de aminoácidos componentes. Cada uma tem a sua especificidade, mas os mecanismos de ação parecem ser comuns a todas. É notável o progresso que a tecnologia do DNA recombinante permitiu na detecção de fatores neurotróficos. Enquanto o NGF foi identificado na década de 50, e o BDNF apenas no início da década de 80, as demais neurotrofinas foram identificadas e caracterizadas em menos de dois anos a partir da clonagem molecular do BDNF.

Mas existem outras moléculas com ação

neurotrófica. Um exemplo é o 'fator neurotrófico ciliar' (*Ciliary neurotrophic factor* - CNTF), uma proteína identificada no final dos anos 70 pelos argentinos Rubem Adler e Silvio Varón e seus colegas na Universidade da Califórnia. O CNTF é encontrado em diversos tecidos e tem ação sobre tipos celulares distintos das neurotrofinas. Tem ainda uma característica importante que o diferencia dessas últimas. Enquanto as neurotrofinas são secretadas normalmente pelas células produtoras, o CNTF parece não ser secretado em condições normais. A análise da molécula sugere que a mesma seja uma proteína intracelular que só seria liberada para agir em outras células quando houvesse lesão das células produtoras. Nesse caso, o CNTF poderia agir como um fator neurotrófico, por exemplo, após traumatismos do sistema nervoso, mas não durante o desenvolvimento normal.

Fatores de crescimento típicos de outros tecidos têm também ação sobre células nervosas. Os fatores de crescimento de fibroblastos (FGF), o fator inibidor de leucemia (LIF - também conhecido como fator de diferenciação colinérgica), o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e outros têm efeitos protetores

sobre neurônios em preparações experimentais. No entanto, ainda não estão claros seus papéis no organismo íntegro.

Enquanto muitos pesquisadores estudam hoje a especificidade e os mecanismos de ação de moléculas conhecidas, outros grupos de pesquisa abordam as interações celulares de natureza neurotrófica a partir de estudos do desenvolvimento do sistema nervoso no organismo íntegro. Em uma série de trabalhos iniciados em 1980, Hugh Perry e o autor deste artigo, na Universidade de Oxford, na Inglaterra, demonstraram a existência de interações competitivas entre neurônios da retina. Estas interações celulares regulam a sobrevivência das células ganglionares, que são os neurônios responsáveis pelo envio das informações visuais do olho para o cérebro (ver 'Neurogênese: morte e vida de neurônios jovens', em *Ciência Hoje*, nº 7).

Nos últimos anos, Elizabeth Giestal de Araujo, Ricardo de Ary-Pires e Stevens Kastrop Rehen, em colaboração com o autor no Laboratório de Neurogênese do Instituto de Biofísica da UFRJ, no Rio de Janeiro, mostraram que células da retina mantidas em cultura secretam moléculas com ação neurotrófica sobre as células ganglionares. Os primeiros testes bioquí-

micos indicam que as moléculas secretadas são proteínas. Essas moléculas neurotróficas têm efeito tanto em culturas de células dissociadas quanto em explantes, que mantêm uma organização celular semelhante à retina intacta. Esse trabalho, que ora prossegue em nosso laboratório, visa caracterizar interações locais típicas da retina embrionária, e identificar os fatores neurotróficos envolvidos bem como seus papéis no desenvolvimento neural (figura 4).

A motivação da pesquisa nessa área vem se diversificando nos últimos anos. Nos anos 40, os trabalhos pioneiros de Viktor Hamburger e Rita Levi-Montalcini destinavam-se a compreender mecanismos de desenvolvimento do sistema nervoso. Com o progresso da pesquisa básica, ficaram patentes as semelhanças entre os mecanismos de morte celular natural durante o desenvolvimento e os processos de degeneração de neurônios vitimados por traumatismos ou doenças degenerativas. Percebendo o potencial terapêutico dessas moléculas, vários laboratórios e empresas de biotecnologia se interessaram pela possibilidade de utilizar fatores neurotróficos no tratamento de doenças degenerativas do sistema nervoso (ver 'Fatores neurotróficos e a neurologia do século XXI').

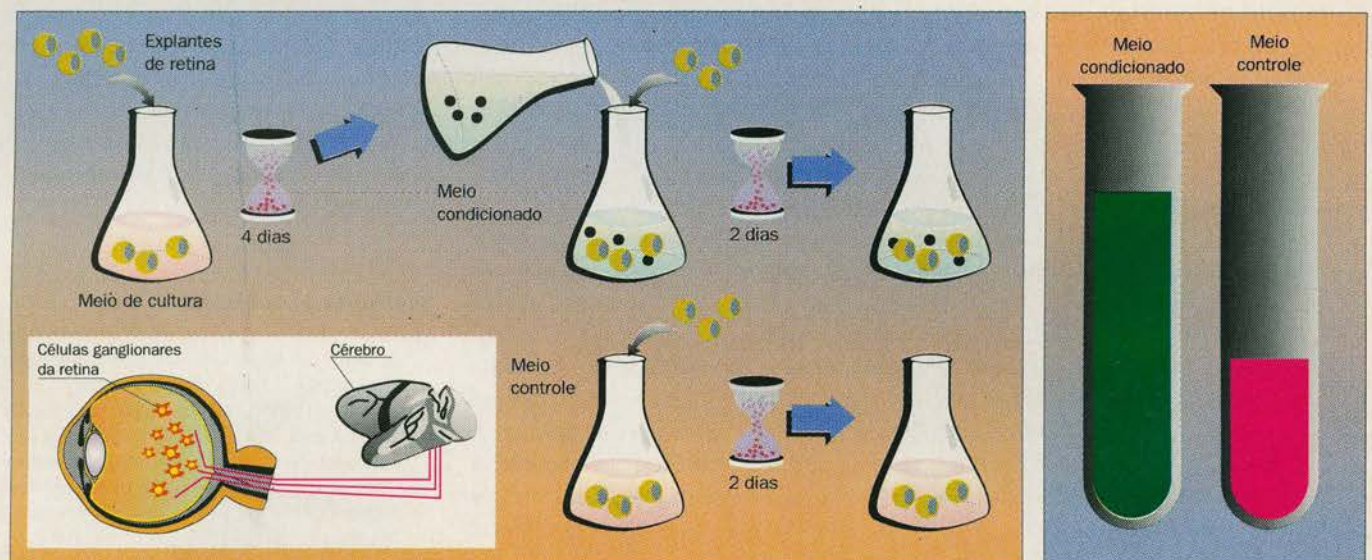


Figura 4. Demonstração de fatores neurotróficos intra-retinianos. Fragmentos da retina (chamados explantes) de ratos neonatos ou de embriões de pinto foram mantidos num frasco por quatro dias em uma solução de nutrientes denominada 'meio de cultura'. Ao final desse período, o meio de cultura contém moléculas secretadas pelos explantes, e passa a ser denominada 'meio condicionado'. Explantes frescos de retina de ratos neonatos foram então mantidos por dois dias em meio condicionado. Outros explantes recém-preparados foram mantidos em meio fresco que não contém as moléculas secretadas, denominado 'meio controle'. Após dois dias, foi avaliada a taxa de sobrevivência das células ganglionares, que são os neurônios responsáveis pelo envio das informações visuais do olho para o cérebro no organismo íntegro (no detalhe). Esses neurônios degeneram rapidamente quando as retinas são isoladas ou sofrem lesões. O gráfico à direita mostra que a sobrevivência das células ganglionares nos explantes mantidos em meio condicionado foi maior que nos explantes mantidos em meio controle. Essa experiência demonstra que a própria retina secreta moléculas com ação trófica sobre as células ganglionares. Outras experiências indicaram que essas moléculas são proteínas.

Fatores neurotróficos e a neurologia do século XXI

Muitas doenças neurológicas deixam seqüelas incuráveis como consequência da incapacidade de multiplicação dos neurônios maduros. O sistema nervoso que sofre um traumatismo ou é atingido por uma patologia degenerativa, é incapaz de repor os neurônios mortos.

Um dos principais desafios da Neurologia moderna é a descoberta de tratamentos que impeçam a degeneração e morte de neurônios lesados. O progresso recente nos estudos sobre fatores neurotróficos motivou testes de novos tratamentos para doenças neurológicas. O trabalho é movido pela idéia de reativar ou estimular mecanismos naturais interrompidos pelas doenças, através do suprimento de moléculas produzidas normalmente pelo organismo.

Por exemplo, a Esclerose Lateral Amiotrófica (conhecida como ALS) é uma doença causada pela degeneração dos neurônios motores da medula espinhal e do tronco cerebral, que se manifesta por uma paralisia generalizada dos músculos (ver 'As Doenças do Cérebro', neste número). A causa dessa degeneração ainda não foi determinada, embora estudos recentes apontem para a importância de um gene reponsável pela produção da enzima chamada superóxido-dismutase.

A doença é progressiva, fatal e, hoje, considerada incurável. O tratamento atual da ALS consiste apenas em medidas para diminuir o sofrimento causado pela paralisia de músculos envolvidos, por exemplo, na respiração ou no ato de engolir. Recentemente a Regeneron, uma empresa americana de biotecnologia, começou a testar um tratamento da ALS com o fator neurotrófico CNTF humano, produzido em grandes quantidades por técnicas de engenharia genética.

Atualmente há 700 pacientes em tratamento experimental com CNTF em diversos centros nos Estados Unidos. Outra empresa, a Cephalon, está desenvolvendo um fator neurotrófico conhecido como Miotrofina, que é semelhante ao IGF-1. A expectativa é de que a administração do CNTF ou da Miotrofina impeça a degeneração dos

neurônios motores da mesma forma que nos estudos experimentais realizados em laboratório, retardando ou bloqueando o progresso da doença.

Também estão em estudo tratamentos experimentais à base de fatores neurotróficos para outras doenças. Na Suécia, Lars Olson, Ted Ebendal e seus colegas estão estudando os efeitos de dispositivos de injeção permanente de BDNF implantados diretamente no cérebro de pacientes portadores de estágios avançados da doença de Parkinson, uma doença degenerativa do sistema nervoso central que afeta os sistemas motores. Esse estudo é baseado na propriedade que tem o BDNF de impedir a degeneração de neurônios que usam um neurotransmissor chamado dopamina, típico das células que degeneram na doença de Parkinson.

Há diversos obstáculos a vencer antes que tratamentos desse tipo venham a ser utilizados na rotina médica. Por exemplo, os fatores neurotróficos *in natura* injetados na circulação sanguínea não chegam ao cérebro, por causa de uma barreira celular que normalmente impede a invasão do sistema nervoso por grande parte das moléculas circulantes no sangue. Assim, o seu uso como medicamento para doenças do sistema nervoso central (como a doença de Parkinson) depende de injeção direta no cérebro, até que sejam descobertas drogas análogas ou sejam modificados os fatores neurotróficos naturais, de modo a permitir a sua administração por vias convencionais. Por outro lado, a sensibilidade de muitas populações de células a cada fator neurotrófico pode provocar efeitos colaterais que impeçam o uso terapêutico. Finalmente, são ainda pouco conhecidos os mecanismos de ação dos fatores neurotróficos.

Existe no entanto uma grande expectativa de que, uma vez superados esses obstáculos, fatores neurotróficos, seus análogos, ou drogas que interferem com as interações celulares de natureza neurotrófica tornem-se importantes elementos do arsenal terapêutico da Neurologia do século XXI.

Há um longo caminho a percorrer. A abordagem biotecnológica da degeneração neuronal é feita através de técnicas modernas de engenharia genética para detecção e clonagem de novos fatores neurotróficos e seus receptores. Estuda-se predominantemente os efeitos dessas moléculas em tubo de ensaio, usando linhagens celulares mantidas em laboratório, além de culturas primárias de células nervosas. No entanto, são ainda desconhecidos os fatores neurotróficos que afetam a maioria das células do sistema nervoso.

Além disso, muitas células respondem a duas ou mais moléculas distintas, indicando que a manutenção dos neurônios no organismo íntegro é complexa e distinta da situação simplificada dos experimentos em tubo de ensaio. Ainda não está claro como diferentes moléculas com ação neurotrófica, produzidas por diversas fontes, interagem no controle do desenvolvimento ou da manutenção das células nervosas. Também é obscuro o papel de outras moléculas, como os neurotransmissores, na ação de fatores neurotróficos.

Esses problemas continuam a ser estudados intensamente em laboratórios de pesquisa básica. O investimento em estudos de interações celulares de natureza trófica, e sua correlação com os eventos do desenvolvimento e da manutenção dos neurônios no organismo íntegro, são essenciais para compreender a ação destas moléculas vitais no sistema nervoso, e permitir sua utilização de forma responsável na Medicina do futuro.

Sugestões para leitura

- Linden, R. *Dinâmica de populações celulares no sistema nervoso em desenvolvimento*. Monografia, Editora da UFRJ, 1988.
- Linden, R. e Piñón, L.G.P. "Dual control by targets and afferents of developmental neuronal death in the mammalian central nervous system: a study in the parabigeminal nucleus of the rat". *Journal of Comparative Neurology*, vol. 266, pp. 141-149, 1987.
- Perry, V.H. e Linden, R. Evidence for dendritic competition in the developing retina. *Nature* vol. 297, pp. 683-685, 1982.
- Rehen, S.K., Ary-Pires, R.A. e Linden, R. Intraretinal neurotrophic activity prevents the degeneration of ganglion cells in retinal explants. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, no prelo, 1993.
- Thoenen, H. The changing scene of neurotrophic factors. *Trends in Neurosciences* vol. 14, pp. 165-170, 1991.

No ar, *Ciência Hoje*



A primeira revista de divulgação científica do Brasil é também o primeiro BBS dedicado a esse assunto no país.

Com seus 11 anos de existência, Ciência Hoje investe agora em uma nova tecnologia: os Bulletin Board Systems (BBS).

Para entrar em contato com Ciência Hoje-BBS, basta ter um computador e uma placa de modem (2.400 bps, no mínimo). Você disca para 021-295 6198, das 20 h às 8 h, de 2ª a 6ª, e 24 horas nos finais de semana, encontra:

— Ciência Hoje versão hipertexto: todo mês, o melhor de Ciência Hoje estará disponível na forma

de revista para computador.

A versão eletrônica é inteiramente gráfica e fácil de ler, criada com tecnologia de hipertexto, que permite ao leitor 'navegar' pela edição, seguindo um roteiro inteiramente pessoal;

— Textos de Ciência Hoje em formato Word, para que você possa copiar e editar as matérias que mais chamaram sua atenção na edição da revista;

— Gráficos de Ciência Hoje, com as principais ilustrações da revista impressa;

— Videogames educativos;

— O Índice Geral de Ciência

Hoje, autor por autor, assunto por assunto;

— Notícias de política científica e tecnológica do Jornal da Ciência Hoje;

Tudo isso gratuitamente. E mais: você terá um canal aberto para dialogar diretamente com a revista, podendo tirar dúvidas, dar sugestões, fazer assinaturas, solicitar revistas e cópias avulsas etc.

Ciência Hoje-BBS, no ar a partir de 20 de novembro.

CIÊNCIAHOJE

Os mapas da **visão**

Numa tarde de primavera em 1893, um aristocrata inglês levava seu filho adolescente a um consultório na Baker Street para uma consulta com o Dr. O'Kirck, famoso frenologista de Londres. O objetivo da visita era o estudo do crânio do menino, visando a determinar o potencial de seu cérebro para um bom desempenho na sociedade como profissional liberal. O crânio era então palpado e medido para determinar elevações e reentrâncias 'causadas' por expansões e retrações de áreas funcionais

do cérebro. Viviam-se a fase áurea de uma profissão (a 'frenologia') baseada empiricamente na noção simples de que cada porção do córtex cerebral estaria relacionada a uma função cognitiva ou afetiva.



Ricardo Gattass é Professor Titular do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, da UFRJ. Chefia o Laboratório de Neurobiologia III, que se dedica ao estudo eletrofisiológico do córtex visual dos primatas.

FOTO ILUSTRAÇÃO PEDRO LOBO

O conhecimento da localização de funções no córtex cerebral do homem evoluiu de forma sinuosa, passando por períodos em que se atribuía uma função a cada região do córtex cerebral (época dos frenologistas) e por outros em que se considerava não haver nenhuma localização: as funções emergiriam de circuitos neurais envolvendo várias áreas corticais.

Na década de 1940 ficou estabelecida a existência de representações sensoriais e motoras no córtex cerebral. Para cada sensação haveria um verdadeiro mapa da superfície sensível (o corpo, a retina) na área cortical 'primária' correspondente, aquelas que primeiro recebem a informação sensorial codificada vinda da superfície receptora. Mapas parciais existiriam em áreas secundárias e representações complexas existiriam nas regiões restantes, denominadas então de 'áreas associativas', uma expressão imprecisa que implicava haver nessas áreas alguma associação de sensações ou idéias.

No início da década de 70, o neurobiologista chileno Vicente Montero estudava o córtex do rato, e os americanos John Almann e Jon Kaas o do macaco-da-noite. Ambos os grupos demonstraram haver múltiplas representações do campo visual nas regiões que circundavam a área visual primária. Posteriormente esses estudos foram ampliados para outras espécies. No macaco Cebus (o macaco-prego, dos cegos de realejo) nosso grupo da Universidade Federal do Rio de Janeiro mostrou haver uma representação na área secundária e múltiplos mapas do campo visual na área até então considerada como associativa (ver 'A cartografia do córtex').

O significado dessa multiplicidade de mapas do campo visual no córtex é ainda obscuro. Os dados provenientes do estudo da atividade elétrica dessas áreas mostram que as células de cada uma delas têm propriedades características e peculiares.

O córtex visual primário (córtex estriado ou V1), por exemplo, possui células que codificam os atributos básicos do estímulo visual. Assim, existem células que respondem ao piscar de um estímulo parado; se este for alongado, não importa a sua orientação no espaço visual. Outros neurônios preferem que o

A cartografia do córtex

Neurocartógrafos. Essa seria uma boa designação para os neurobiologistas que se dedicam a 'mapear' a superfície do córtex cerebral dos mamíferos.

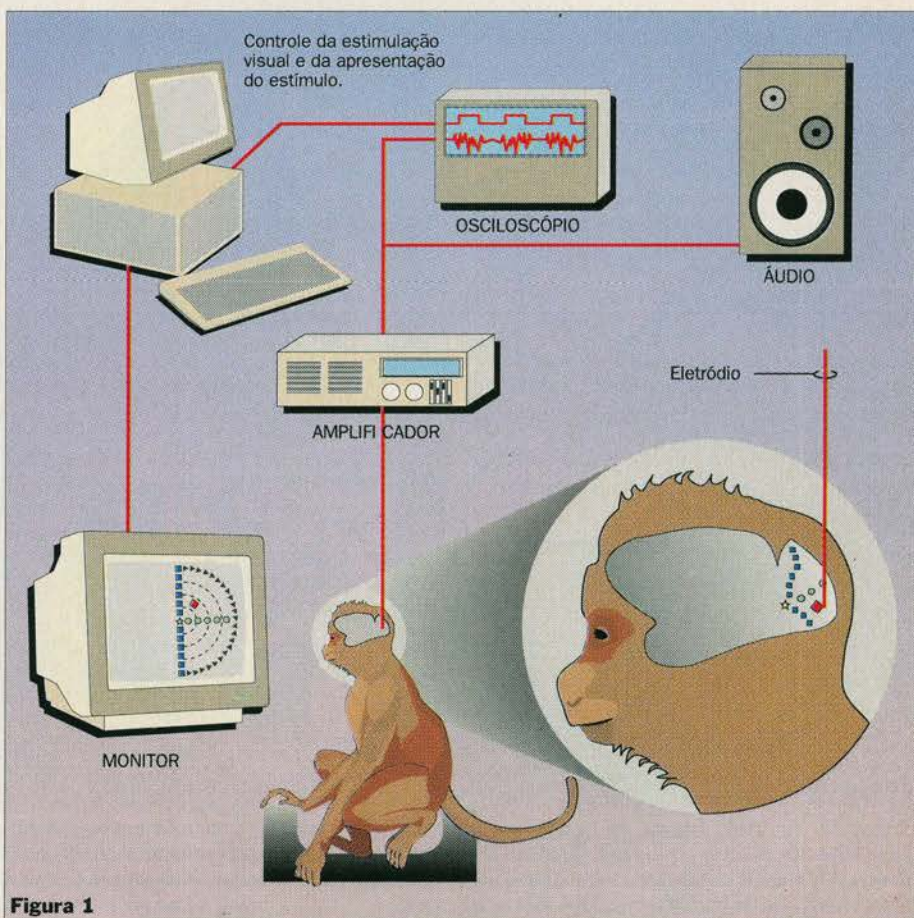
O estudo experimental dos neurocartógrafos começa com a preparação do animal, que é anestesiado e colocado numa mesa especial com os olhos abertos, defronte a um hemisfério de acrílico, ou a um monitor de vídeo. Os pesquisadores utilizam finíssimas agulhas metálicas – os eletrodos, lentamente inseridos no cérebro para que não haja lesão – como poderosas antenas que captam a atividade elétrica dos neurônios de cada local (figura 1).

No caso dos neurônios visuais, os estímulos são formas luminosas projetadas no monitor de vídeo ou hemisfério de acrílico. Quando o estímulo preferido de um grupo de células é projetado no local adequado, o microeletrodo registra o aumento da atividade elétrica das células.

Os pesquisadores assinalam então no cérebro o *mapa-mundi* que representa o

mundo visual do animal. Subseqüentemente assinalam num desenho do córtex cerebral cada ponto ativado pelo estímulo luminoso. Após muitos pontos registrados no córtex, os neurocartógrafos constroem um verdadeiro mapa: com meridianos, paralelos e outras coordenadas, réplica precisa da representação do mundo visual no córtex cerebral.

O mapa ilustrado na figura 1 é uma representação polar, na qual os meridianos aparecem como raios e os círculos concêntricos indicam a excentricidade, ou seja, o afastamento do centro do mapa. Nessa representação, as linhas tracejadas assinalam regiões com a mesma excentricidade (linhas de isoexcentricidade), e os círculos indicam as regiões com o mesmo ângulo polar (linhas isopolares), que neste caso coincidem com o horizonte visual e por isso são denominadas meridiano horizontal. As regiões assinaladas com quadrados correspondem ao meridiano vertical, a linha que divide o campo visual em duas metades.



estímulo tenha uma certa inclinação angular. Outros ainda respondem melhor a estímulos em movimento, às vezes numa determinada direção. Outros são sensíveis à cor e assim a muitas características dos objetos visíveis.

Utilizando estímulos luminosos de vários tipos em diferentes porções do campo visual observamos a existência de múltiplos mapas no córtex, cada um deles definidores de uma área visual. As áreas visuais conhecidas receberam nomes ou siglas, como a área visual primária ou V1, área visual secundária ou V2, V3, V4, MT (ou V5), PO e outras (figura 2).

As informações que chegam à área visual primária são distribuídas para as demais de modo a concentrar em cada uma delas um conjunto de propriedades analisadas por suas células. Assim, por exemplo, neurônios unidirecionais (ou seja, aqueles que respondem melhor a estímulos que se movem em uma determinada direção) são encontrados principalmente na área MT, enquanto que os

bidirecionais estão em V1 e V2. No macaco Rhesus, a área V4 possui uma grande concentração de células sensíveis à cor do estímulo.

Assim, as antigas áreas associativas, na verdade, parecem conter os circuitos neurais necessários para a análise de informações essenciais à discriminação de conjuntos de qualidades da sensação visual. Por exemplo, a área V4 seria a área cortical responsável pela percepção de cor, a área V2 seria responsável pela visão de profundidade, enquanto a área MT analisaria movimento.

A existência de múltiplas representações do campo visual no córtex pode ser considerada uma evidência indireta da distribuição de trabalho no processamento da informação visual. Nesse caso, áreas que circundam o córtex primário teriam um caráter analítico no processamento de uma ou mais dimensões ou atributos do estímulo visual. Esse processo pode ser descrito como processamento em paralelo de atributos da informação sensorial (figura 3).

Os diferentes atributos da imagem como cor, movimento, textura e forma são analisados pelas diferentes áreas analíticas e essas informações são então passadas para outras áreas, sintéticas, que reconstroem a cena mais provável que é descrita por esses atributos.

Além de um processamento paralelo, distribuído, no qual as áreas analíticas 'interpretam' ao mesmo tempo diferentes atributos da imagem, ocorre também um processamento serial e hierárquico, no qual a área V1 é a mais inferior e as áreas sintéticas detêm posições hierárquicas superiores.

As conexões da área primária com as áreas analíticas seguem um padrão topográfico no qual neurônios que processam atributos de uma mesma região do campo visual estão conectados entre si. Essas conexões não são entretanto em um só sentido, como seria de esperar em um esquema exclusivamente serial ou hierárquico. São conexões recíprocas, ou seja, de 'ida-e-volta' e existem em vários níveis do sistema visual como se vê na figura 3. As conexões recíprocas exercem uma função modulatória importante no processamento visual.

Nosso grupo tem se preocupado em identificar áreas analíticas no córtex visual do *Cebus apella*. Já estudamos a representação do campo visual em oito áreas visuais e determinamos seus limites e correlatos anatômicos. Essas áreas estão envolvidas com aspectos específicos da percepção visual. Cada uma delas possui uma representação total ou parcial do mundo visual com características próprias.

Os mapas topográficos do campo visual nas diversas áreas corticais representam um arranjo que permite o processamento de informação visual em paralelo, e refletem ainda especializações de processamento particulares a cada área. Nosso grupo descreveu pela primeira vez uma pequena falta de homogeneidade (anisotropia) no mapa de V1, sugerindo que localmente ele fosse composto por dois mapas, um para cada olho, superpostos parcialmente.

Na área visual secundária (V2) fomos também pioneiros em demonstrar uma falta de homogeneidade que faz com que cada ponto do mapa tenha um 'astig-

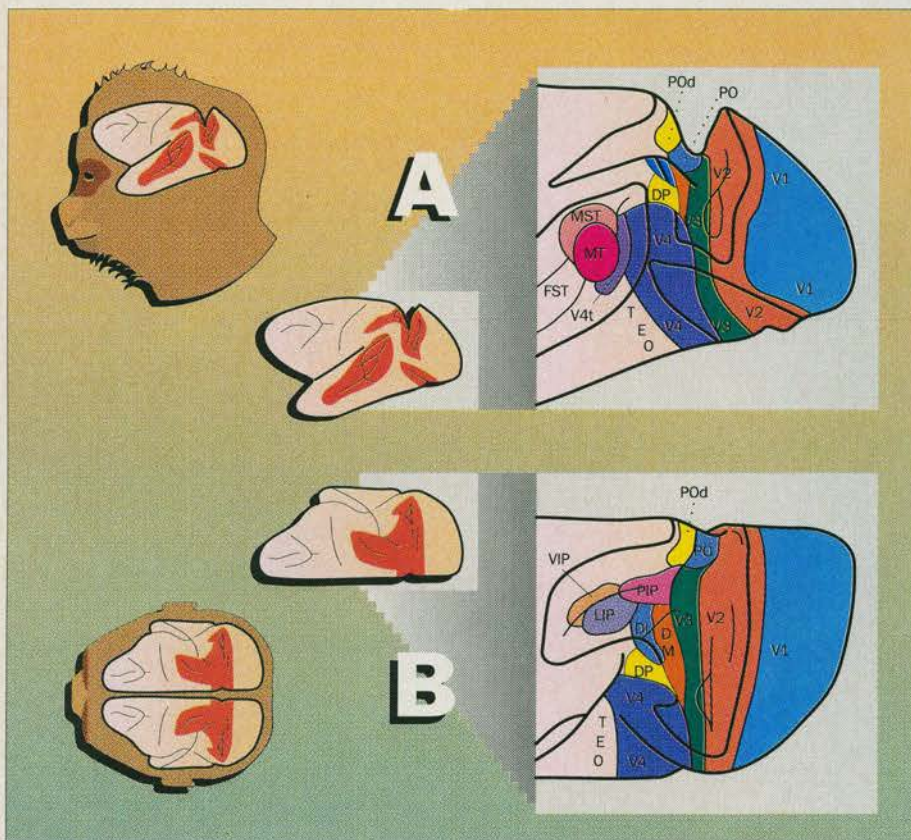


Figura 2. A: Vista lateral do hemisfério cerebral esquerdo do Cebus, com os sulcos parcialmente abertos (áreas pontilhadas). À direita, ampliação da parte posterior do cérebro ilustrando a localização das áreas visuais estudadas. As letras designam as siglas de cada área visual. B: As mesmas regiões vistas de cima.

VIAS DE PROCESSAMENTO DA INFORMAÇÃO VISUAL



Hipocampo e Amígdala

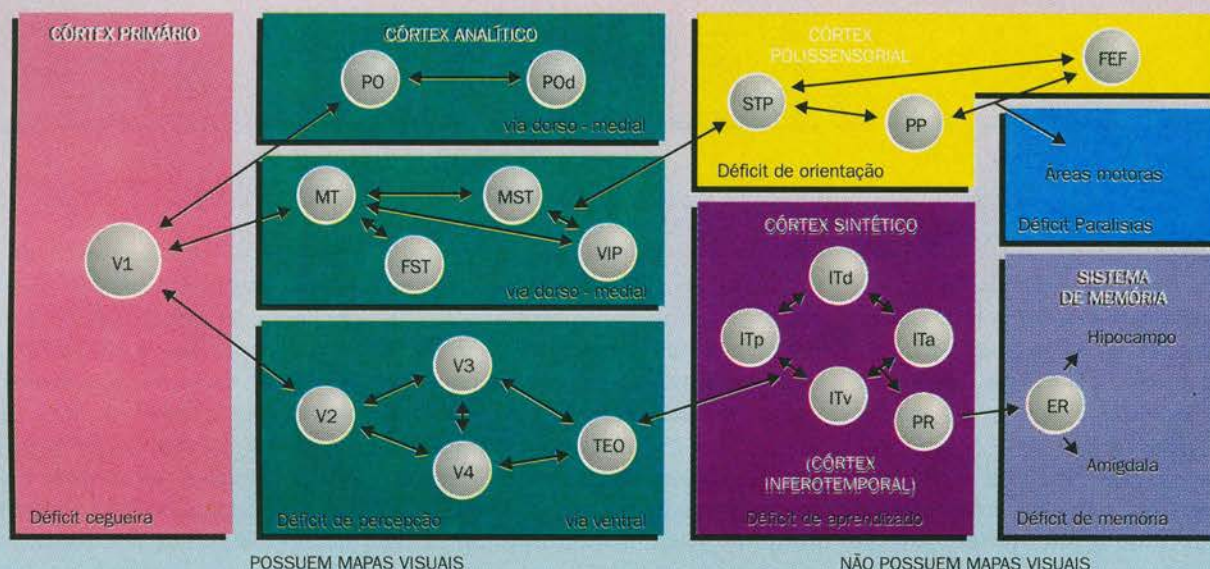


Figura 3. Vias de processamento da informação visual. As informações que chegam ao córtex primário (V1) são distribuídas para pelo menos três vias de processamento do córtex analítico (vias dorso-medial, dorso-lateral e ventral) que decodifica ou extrai as informações da qualidade da sensação visual. Essas informações convergem sobre o córtex sintético infero-temporal (áreas ITd, ITp, ITa, ITv) que está ligado a processos de memória de curta duração e aprendizado visual. Do córtex infero-temporal as informações são levadas através do córtex perirrinal (PR) e entorrinal (ER) ao hipocampo e à amígdala que estão ligados aos mecanismos de memória e emoção. Paralelamente, essas informações são fornecidas ao córtex polissensorial do sulco temporal superior (STP), do córtex parietal posterior (PP) e dos campos oculares frontais (FEF) que desempenham funções ligadas à atenção e à orientação do organismo ao estímulo visual. As cores dos quadros correspondem às áreas corticais mostradas abaixo.

matismo' com a representação maior na dimensão polar do mapa do que na dimensão excêntrica. Isso significa que cada ponto do campo visual seja representado como uma elipse no cérebro, com o eixo maior paralelo à borda de V2. Essa distorção do mapa de V2 é relacionada com a existência de módulos, isto é, setores menores, definidos por bandas ricas e pobres na enzima citocromo-oxidase, dispostos perpendicularmente à sua borda com V1.

Esses módulos fazem com que o mapa seja composto localmente por três ou quatro mapas adjacentes, um mais ligado ao sistema de processamento de movimento dos estímulos, e os outros mais relacionados ao processamento de forma, textura e cor. Essas distorções, ou a modularidade do mapa visual no

córtex, não são exclusivas de V2, pois existem evidências anatômicas que sugerem a existência de módulos também nas áreas V3, V4 e inferotemporal.

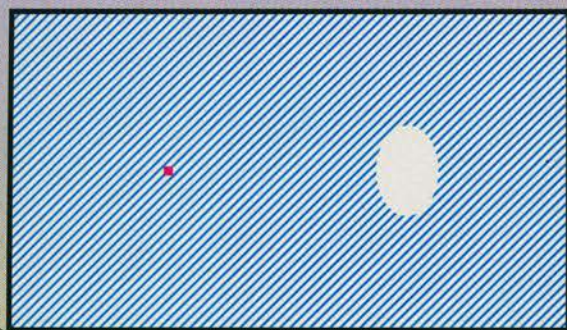
Mas nem todas as regiões visuais têm campo visual representado de maneira organizada, formando um mapa na superfície cortical. Até recentemente, a maioria das áreas descritas tinham seus mapas organizados com linhas regulares de mesma distância em relação ao centro (excentricidade) (ver 'A cartografia do córtex'). Essa regra de regularidade foi quebrada quando descrevemos recentemente uma nova área visual, chamada PO. Nessa área o arranjo do mapa não era tão regular na dimensão das linhas de excentricidade, mas pela primeira vez mostrou-se bem mais regular na dimensão das linhas polares. Essa

mudança na estrutura ou na 'montagem' do mapa está certamente ligada à função dessa nova área visual.

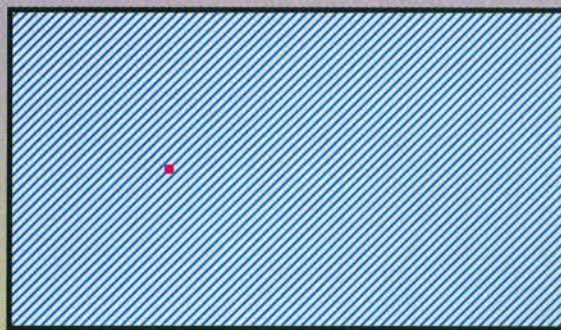
Atualmente estamos sugerindo que a área PO está relacionada ao processamento do movimento de imagens no sentido radial, ou seja, no fluxo centrífugo de imagens que ocorre, por exemplo, durante a marcha. Quando andamos para frente, as imagens dos objetos no ambiente se movimentam no sentido radial, para fora, lentamente na porção central, e com acelerações crescentes ao longo de raios em direção à periferia. Essa interpretação procura relacionar a existência de módulos dispostos radialmente no campo visual com o mapa da área PO.

Existe ainda um grande número de áreas que respondem a estímulos vi-

COMPLETAMENTO PERCEPTUAL



Informação no nervo óptico



Informação no córtex visual primário

Figura 4. Completamento perceptual.

suais, mas não são definidas quanto a seus limites, ao seu arranjo topográfico ou sua função. Na hierarquia do processamento visual, essas áreas estão cada vez mais afastadas da área V1 e suas células respondem a setores cada vez mais extensos do campo visual. A nossa expectativa é de que nelas a organização topográfica, que sempre resultou de um arranjo em módulos funcionais dentro da área, não mais respeite a continuidade do campo visual, mas tenha um arranjo não ordenado resultante de um arranjo de módulos funcionais, dinâmicos, isto é, com características de adaptabilidade ao contexto do estímulo visual.

O conhecimento dos mapas corticais e de seu arranjo topográfico constituem a base científica necessária para a construção de próteses corticais destinadas à estimulação artificial capaz de restabelecer a visão em pacientes com lesões retinianas ou em regiões precedentes ao córtex.

Nesse ponto, podemos questionar: Será que somos iguais? Nossos cérebros são construídos da mesma maneira? Claro que não. Cada um de nós tem talentos diferentes que refletem especializações distintas de áreas e redes neurais em nosso cérebro. Meu cérebro é certamente bem diferente do cérebro de Mozart, especialmente nas áreas de processamento de sons musicais. Seria absurdo postular que o cérebro de alguém que nunca tocou um instrumento musical fosse semelhante ao de um gênio que

aos cinco anos fez sua primeira composição musical.

O ser humano nasce com um cérebro bastante imaturo, porém geneticamente único, ou seja, diferente dos demais. A imaturidade do cérebro da criança faz com que ela seja totalmente dependente do suporte materno. O seu desenvolvimento e especialização dependerão de uma boa alimentação e educação. Talentos cultivados provavelmente promovem especializações corticais e a formação de redes neurais particulares que definem nossas habilidades. Experimentos com macacos adultos jovens mostram que ao se treinar um animal para discriminar dois sons musicais diferentes, o setor do córtex que processa esses sons se expande.

Assim, mapas corticais sensoriais mudam com a experiência, mostrando que a plasticidade do córtex permite o desenvolvimento de novas aptidões (ver 'Neurônios que vêem: propriedades dinâmicas do córtex visual', neste número). A imaturidade do córtex e a imensa plasticidade durante o desenvolvimento e a maturação do cérebro fazem com que as diferenças genéticas sejam menos importantes.

Vivenciamos a experiência visual, rica em cor, textura, forma, profundidade e movimento, de maneira estável e contínua, a despeito de nossos movimentos dos olhos e da cabeça. Essa percepção é egocêntrica, centrada na posição do indivíduo no ambiente. Normalmente nem reparamos nisso, mas seria terrível

se a percepção fosse oculocêntrica, construída a partir da posição do olho em relação ao ambiente, pois a imagem do mundo se moveria com o movimento dos olhos. No entanto, num aparente paradoxo, as áreas visuais que fazem os primeiros estágios da análise de atributos da percepção visual possuem exatamente esse arranjo oculocêntrico. Mesmo assim, ao movermos os olhos sentimos que o mundo exterior é estável, e a imagem visual apresenta a propriedade chamada 'constância de posição'.

Esse é apenas um exemplo do fato de que a percepção visual humana depende não apenas de fatores físicos (a óptica do olho) ou do tipo de superfície fotodetectora (a retina). A imagem captada pelos olhos é, de diversas formas, trabalhada e modificada pelo conjunto das áreas visuais do cérebro. Com todas essas áreas corticais, poderíamos indagar: onde começa a percepção visual? Procurando responder essa pergunta e compreender a função dos mapas e das conexões do córtex, estudamos o fenômeno chamado completamento perceptual (figura 4). Esse fenômeno é responsável pela uniformidade na percepção do ambiente quando visto por cada olho, a despeito da existência de regiões retinianas desprovidas de fotorreceptores, isto é, cegas.

Num indivíduo normal, há uma região da retina que não possui células sensíveis à luz, trata-se do sítio de saída das fibras nervosas da retina, em direção aos centros nervosos. Essa região é denomi-

nada disco óptico ou ponto cego.

A denominação 'ponto cego' foi dada por Edme Mariotte, no século XVII, com base em experimentos simples que permitem mapear a região cega correspondente no campo visual, quando o indivíduo está com apenas um dos olhos abertos. O experimento de Mariotte era muito apreciado por Charles II da Inglaterra, que se divertia em fazer desaparecer no ponto cego a cabeça de seus inimigos.

Nesse experimento, mantendo fixo o globo ocular, pode-se perceber no campo visual do lado das têmporas uma região cega de forma elíptica com dimensões de 6 e 4 graus, distando 15 graus do ponto de fixação do olho. Esta posição corresponde exatamente ao disco óptico. Mas, paradoxalmente, mesmo fechando um dos olhos, não percebemos a presença de um 'buraco' ou descontinuidade na cena visual. Isso se deve ao fenômeno de completamento perceptual, através do qual o cérebro 'completa' a imagem a partir da informação proveniente das regiões retinianas próximas às regiões cegas. Assim, por exemplo, se olharmos para uma parede azul com um dos olhos abertos, e tentarmos demarcar o ponto cego, encontraremos dificuldade pois ele estará preenchido perceptualmente pela textura e cor da parede azul. Por outro lado, se o teste é feito sobre uma superfície com listras finas, o completamento será feito de forma semelhante, ou seja com listras finas coerentes. Existe, portanto, um mecanismo básico e automático que promove o completamento perceptual dos pontos cegos como mostrado na figura 4.

Um número enorme de objetos da cena visual está sendo processado constantemente por nossas retinas. Através de mecanismos de atenção seletiva, filtramos as imagens concentrando-nos em alguns aspectos da cena visual, importantes para orientar nosso comportamento. Nesse processo de focalizar a atenção, imagens irrelevantes são suprimidas enquanto objetos situados no foco de nossa atenção são interpretados e trazidos à consciência. Grande parte do processo que envolve filtragem atencional e processamento de forma é feito

automaticamente pelo córtex.

Nesse processo, a representação neural de um objeto é feita mesmo na presença de uma imagem parcial ou parcialmente deteriorada do objeto. Por exemplo, a visão de uma cadeira atrás da mesa é inferida cognitivamente ao analisarmos uma pequena porção da imagem da cadeira, que aparece por trás do bordo da mesa. Na leitura a percepção de letras é feita sem nenhuma dificuldade, mesmo que grande parte da imagem da letra esteja deteriorada. No contexto de uma palavra, uma representação neural correta da letra é formada mesmo quando uma imagem parcial dela dá margem a mais de uma interpretação. Esse processo de completamento é feito automaticamente pelo córtex durante a percepção.

A percepção compara a informação neural originada em nossa retina com representações neurais previamente aprendidas, trazendo essas representações para um nível de consciência. Nesse processo, as imagens parciais são reconstruídas e a representação neural resultante é completa.

Estudando a área visual primária do *Cebus apella*, demonstramos que algumas células da primeira estação cortical de processamento da informação visual já mostram propriedades de completamento. Além disso, observamos correlatos neurais do fenômeno de completamento perceptual em neurônios da porção do córtex visual primário que correspondem à representação do ponto cego da retina.

Na condição monocular, células nessa região são ativadas quando um estímulo longo passa sobre o ponto cego. A resposta da célula é semelhante à de um sistema que interpola posição dentro da área cega a partir da extensão do estímulo sobre áreas da retina situadas em volta do ponto cego. Observamos ainda que em condição de estimulação monocular a seletividade da resposta (por exemplo, a seletividade à orientação do estímulo), para o olho que apresenta o ponto cego, é semelhante à do outro olho que não possui uma região cega naquele mesmo ponto do campo visual. Em condições de estimulação monocular, portanto, a resposta da célula é equi-

valente à de um sistema que completa a percepção de uma barra quando parcialmente obstruída por um outro objeto na área visual.

Esse mecanismo não é particular ao ponto cego, pois serve também para completar regiões retinianas mascaradas por vasos sanguíneos ou temporariamente mascaradas pela imagem de um objeto. Esse mecanismo também é de considerável importância clínica, pois existem patologias comuns, como o diabetes, que resultam no aparecimento de novas regiões cegas na retina, por lesão vascular. Nem sempre estas lesões são perceptíveis para seus portadores.

Sugestões para leitura

- GATTASS, R. et alii. 'Cortical streams of visual information processing in primates', in: *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, vol. 23, pp. 375-394, 1990.
- HUBEL, D. & WIESEL, T. 'Brain mechanisms of vision', in: *The Brain*, W.H. Freeman & Co., pp. 84-96, 1979.
- FRISBY, J.P. *Seeing*, Oxford University Press, 1980.

As doenças do cérebro

O progresso recente das Neurociências, que culminou com a declaração dos anos 90 como a 'Década do Cérebro', permitiu que o conhecimento das funções do sistema nervoso avançasse a uma velocidade muito grande. Aliado às novas descobertas, o progresso tecnológico tem permitido uma abordagem mais precisa das estruturas que compõem o sistema nervoso, desde o nível microscópico ao molecular. Com isso, as doenças neurológicas podem ser melhor conhecidas quanto às suas causas e aos processos patológicos que provocam os sintomas. As consequências desse progresso são o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas de grande precisão e a criação de meios terapêuticos eficazes. A neurologia deixa assim de ser uma especialidade médica de instrumentos paliativos para se tornar uma disciplina de grande poder curativo.

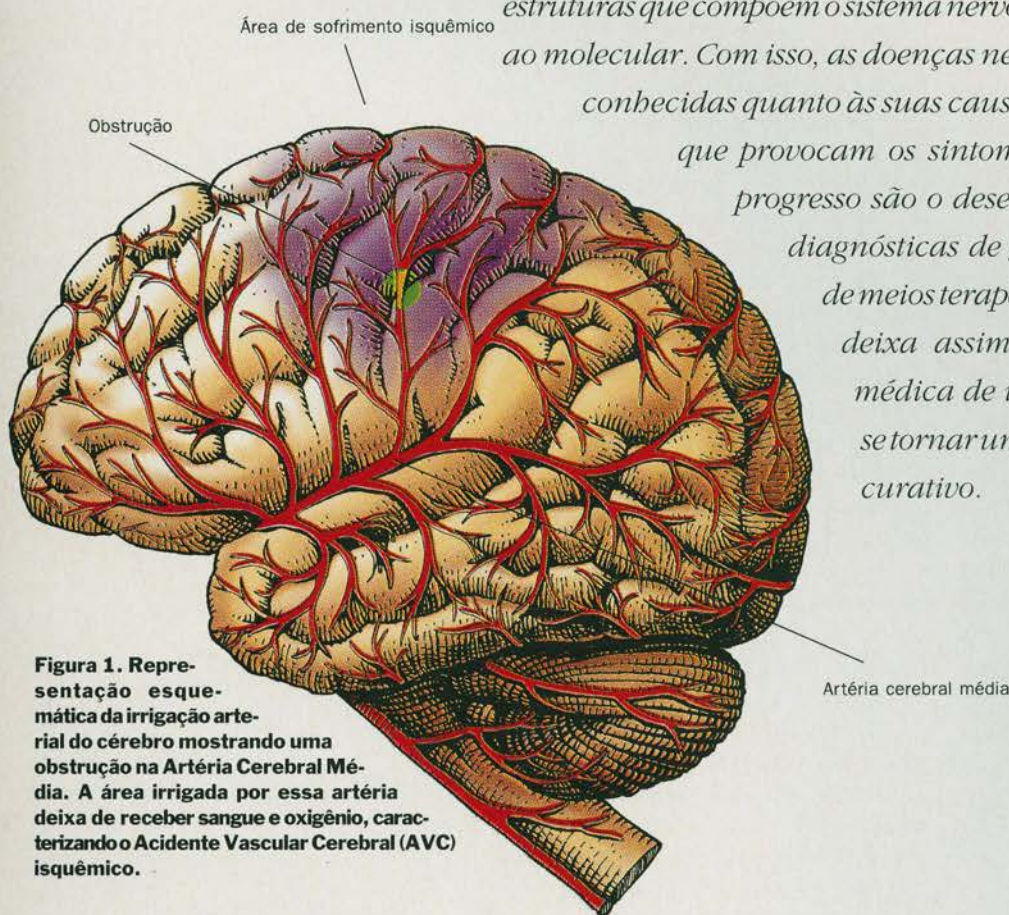


Figura 1. Representação esquemática da irrigação arterial do cérebro mostrando uma obstrução na Artéria Cerebral Média. A área irrigada por essa artéria deixa de receber sangue e oxigênio, caracterizando o Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico.

Esper A. Cavalheiro é Professor Titular da Escola Paulista de Medicina, onde chefia o Laboratório de Neurologia Experimental. Sua área de pesquisa envolve o estudo dos mecanismos neurais subjacentes às epilepsias. É destacado defensor da integração científica entre os setores clínicos e a área de pesquisa básica em Neurociências.

Técnicas associadas à tomografia computadorizada e, mais recentemente, a ressonância magnética nuclear, têm permitido – no indivíduo vivo – a visualização de detalhes anatômicos tão precisos quanto aqueles obtidos com a inspeção direta do cérebro após a morte. A tomografia por emissão de pósitrons é uma ferramenta de extrema utilidade, pois permite a observação do metabolismo das regiões cerebrais, tanto em situações normais quanto patológicas. Os avanços na eletrofisiologia clínica, com os estudos de potencial evocado, eletroneuromiografia e magnetoencefalografia, aliados às informações obtidas com o nosso velho conhecido, o eletrencefalograma, têm permitido o diagnóstico precoce de várias patologias que afetam o sistema nervoso.

A neuroquímica, a biologia molecular e a microscopia eletrônica trouxeram o avanço mais espetacular no conhecimento das bases fisiopatológicas subjacentes às diversas afecções que atingem o sistema nervoso. Dessa forma, a classificação das doenças neurológicas e os conceitos básicos quanto às suas diferentes causas, até há pouco insuspeitadas em muitos casos, têm sido modificados e atualizados constantemente.

A abordagem que faremos a seguir sobre os distúrbios que acometem o sistema nervoso é ampla, mas não exaustiva. Ela agrupa as principais patologias de acordo com seus aspectos comuns. Em alguns casos, apenas a doença mais freqüente ou característica de cada grupo é considerada.

Doenças vasculares

O acidente vascular cerebral (AVC), conhecido popularmente como derrame cerebral, é um dos quadros mais dramáticos que atingem o sistema nervoso central. A mortalidade pode chegar a 20-30%, mas o mais importante nesses quadros refere-se à incapacitação física que segue o AVC. Vale a pena mencionar que, aproximadamente, 30% dos pacientes permanecem com problemas de marcha e outros 15% com problemas de fala.

Os AVCs podem ser do tipo isquêmico ou hemorrágico. Os do primeiro grupo (isquêmico) ocorrem por obstrução das principais artérias que levam sangue ao cérebro. Assim, as áreas cerebrais normal-

mente irrigadas por essas artérias deixam de receber o sangue oxigenado (daí o nome 'isquêmico', que significa pouco sangue). Aproximadamente 80% dos AVCs são do tipo isquêmico. Os AVCs hemorrágicos ocorrem por ruptura de uma dessas artérias, levando ao sangramento intracerebral (donde vem o termo 'derrame cerebral'). O AVC isquêmico é, por vezes, denominado de infarto cerebral, e o AVC hemorrágico de hemorragia intracerebral.

Vários fatores de risco têm sido identificados como precipitadores ou facilitadores dos AVCs. Entre eles merecem destaque: a hipertensão arterial, o aumento do colesterol plasmático, o fumo, o uso de contraceptivos hormonais, a obesidade e o diabetes. Assim, é fácil depreender por que o controle desses fatores tem recebido ênfase especial na prevenção dos AVCs.

Os sintomas (aquilo que o indivíduo sente) e os sinais (aquilo que o médico observa) apresentados pelo paciente com AVC dependem, basicamente, se o mesmo é do tipo isquêmico ou hemorrágico e da artéria comprometida. Como cada uma das artérias cerebrais irriga uma área mais ou menos delimitada do encéfalo, o quadro clínico tem relação direta com as funções das áreas afetadas.

Como mencionado acima, o tipo mais comum de AVC é o isquêmico e, dentre esses, merece destaque aquele decorrente da obstrução da artéria cerebral média (figura 1), que é de ocorrência comum na clínica neurológica. Nesses pacientes, o quadro clínico compreende a perda de movimentos do lado oposto do corpo (hemiplegia) com aumento dos reflexos (hiperreflexia). Podem, também, ocorrer distúrbios da fala. Mas o quadro pode ser bem mais complexo (com perda de consciência, distúrbios visuais ou auditivos, alterações na sensibilidade, perda de memória etc.) caso a obstrução ocorra em outras artérias cerebrais.

Uma vez detectados os fatores de risco, o tratamento tem se voltado mais especificamente à prevenção do AVC. Esse tipo de abordagem tem valor especial quando se sabe que pouco pode ser feito em prol do paciente quando ocorre morte das células cerebrais. Entretanto, pesquisas mais recentes têm levado à descoberta dos mecanismos íntimos relacionados à morte neuronal. Dessa forma, existe uma grande expectativa baseada no potencial protetor de drogas

antagonistas dos agentes mediadores da morte celular durante a ocorrência do AVC.

Distúrbios paroxísticos

Sob esse termo estão agrupados os distúrbios nos quais o sintoma principal ou característico tem início e término abruptos. Como exemplo típico desses distúrbios encontramos as epilepsias, onde a ocorrência das crises tem caráter eminentemente paroxístico. Devido às suas características clínicas, as enxaquecas têm sido incluídas neste grupo de distúrbios por alguns autores.

Epilepsias • Por definição, a epilepsia é um distúrbio crônico caracterizado pela ocorrência de crises recorrentes (ver "Epilepsia", em *Ciência Hoje*, nº 45). Dessa forma, os pacientes que apresentam crises desencadeadas por drogas ou associadas a alterações transitórias da função cerebral não devem ser considerados como pacientes epiléticos.

A epilepsia é um 'sintoma', não uma doença, e pode ocorrer com formas clínicas diferentes. Além disso, as causas que levam à epilepsia são muito variadas, desencadeando sintomas também diversos, daí alguns autores preferirem usar o plural 'epilepsias'. Devido à maior susceptibilidade às descargas epiléticas que o sistema nervoso apresenta durante o seu desenvolvimento, as epilepsias se iniciam, em mais de 75% dos casos, antes dos 18 anos de idade. São as seguintes as suas causas mais comuns: as anomalias congênitas, as infecções, os tumores, as doenças vasculares, as doenças degenerativas, e as lesões decorrentes de traumatismos diversos, inclusive aqueles que ocorrem durante o parto. Em um grande número de pacientes a causa das crises epiléticas permanece sem identificação.

As epilepsias podem ser classificadas segundo vários critérios, mas uma das classificações, bastante simples, está baseada nas características do início da crise e tem grande utilidade na escolha do tratamento com medicamentos:

Epilepsias parciais (locais, focais): as crises epiléticas têm início numa determinada área do cérebro e, conseqüentemente, o sintoma ou sinal inicial está relacionado à função dessa área.

Epilepsias generalizadas: as crises não têm início localizado e o cérebro é acometido por inteiro. Geralmente, nesses casos a crise se

inicia com perda da consciência.

Em determinados pacientes, as crises podem ter início localizado e, posteriormente, progredir até a generalização. Para esses casos, a classificação reserva o nome de 'epilepsias generalizadas secundárias'.

O nosso conhecimento sobre os mecanismos básicos das epilepsias é ainda muito limitado. A pesquisa específica tem se dedicado, mais diretamente, às epilepsias focais. As razões dessa escolha parecem estar relacionadas com a maior incidência deste tipo de epilepsia na espécie humana, ou pela facilidade em se acompanhar a descarga elétrica focal (figura 2).

Assim, na epilepsia experimental focal foi observada uma alteração do potencial elétrico característico dos neurônios, que foi denominada de "desvio paroxístico da despolarização" (em inglês, *Paroxysmal Depolarization Shift*, PDS). Durante o PDS ocorre uma despolarização anormalmente prolongada e ampla, sobre a qual ocorrem vários potenciais agudos. Após essa fase, segue-se uma hiperpolarização (inibição) que interrompe o processo. A ocorrência do PDS parece depender da entrada "excessiva" de íons cálcio do meio extracelular para o interior do neurônio. A entrada maciça de cálcio está relacionada, no PDS, a uma grande ativação de certas moléculas

receptoras específicas do neurotransmissor excitatório mais comum, chamado ácido glutâmico ou glutamato.

A liberação de glutamato nas epilepsias focais depende de uma série de fatores, relacionados ao próprio neurônio ou ligados ao ambiente extracelular. No primeiro caso podemos identificar as patologias da membrana neuronal, de caráter herdado ou adquirido (ex., infecções). Por outro lado, as alterações do ambiente extracelular estão relacionadas a vários fatores, tais como a concentração de glicose, de hormônios, de ácidos etc.

Trabalhos recentes têm relacionado a formação de um 'foco epiléptico' com a reorganização de circuitos que ocorre após a perda de grupos de neurônios, quer por infecções, traumatismos, tumores etc. Essa reorganização foi detectada, pela primeira vez e mais especificamente, numa estrutura chamada 'hipocampo'. Embora não haja comprovação definitiva, a ocorrência de PDS nesse circuito neoformado é muito facilitada, o que resultaria no surgimento das crises epiléticas. Sendo o hipocampo uma estrutura situada no lobo temporal humano, parece muito provável que esta reorganização hipocampal seja a causa das epilepsias do lobo temporal. Seria ótimo se, no futuro, conseguíssemos controlar esta

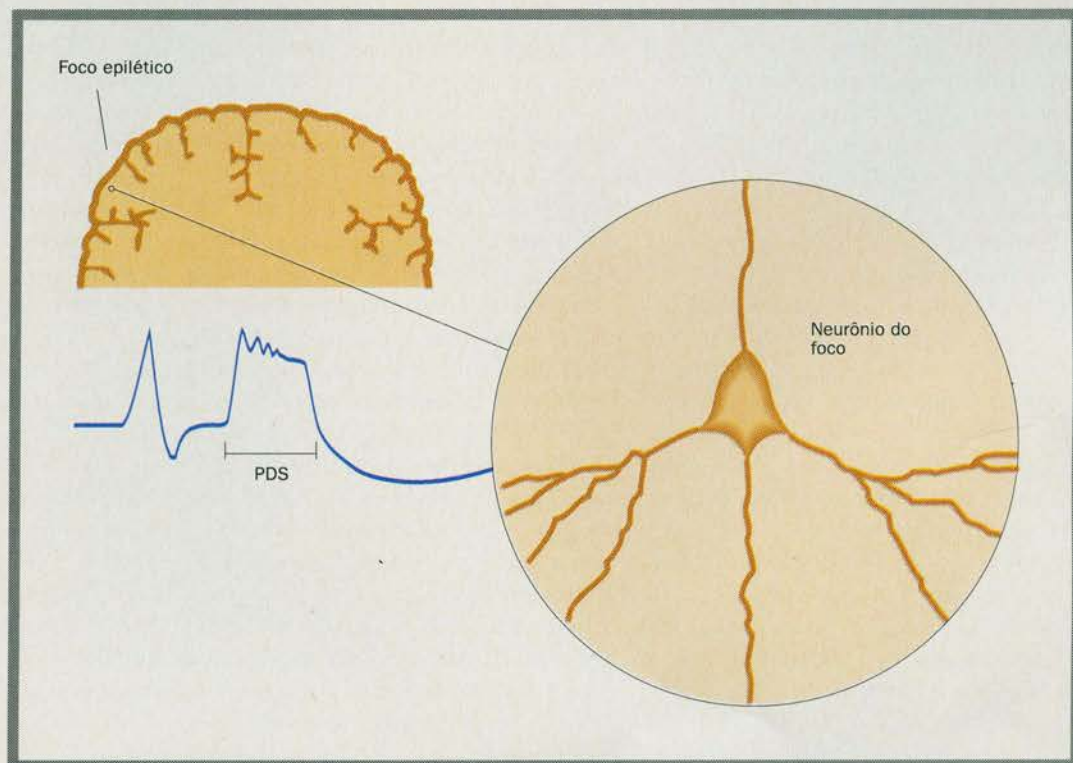
reorganização neuronal de forma a impedir a formação de 'focos epiléticos'.

Cefaléia • É uma dor que ocorre na parte superior da cabeça que pode se propagar à face, aos dentes e, até, ao pescoço. Ela pode ter muitas origens e está associada a situações acompanhadas de tensão emocional, problemas visuais, sinusite, infecções em geral e do sistema nervoso, hipertensão arterial, alterações no metabolismo do açúcar, distúrbios hormonais etc. Entre as cefaléias, merece destaque a **enxaqueca**, quer por suas características paroxísticas, quer pelo desconforto que causa a seus portadores.

O termo enxaqueca ou migrânea descreve um distúrbio paroxístico periódico acompanhado de dor pulsátil e lateralizada (em uma metade da cabeça, daí outro nome: hemicrânia), fotofobia (a luz piora os sintomas e o paciente evita lugares claros), náuseas e vômitos. Alguns pacientes podem referir outros sintomas, tais como: distúrbios visuais (manchas escuras no campo visual, denominadas de escotomas), vertigens, dificuldade na concentração etc.

Vários subtipos de enxaquecas são reconhecidos (com aura, sem aura etc.) e a diferenciação entre eles é feita através de análise cuidadosa da história do paciente, da presença de sinais característicos, e da presença ou não de alterações neurológicas

Figura 2. Representação esquemática de um foco epiléptico cortical (epilepsia parcial). Durante a crise epilética, os neurônios do foco passam a emitir sinais elétricos alterados, chamados de PDS.



As ferramentas do neurologista

Já são muitas e sofisticadas as ferramentas de que o neurologista se utiliza para examinar o cérebro de pacientes, sem a abertura do crânio e antes, muito antes, de sua morte. Agrupam-se elas em dois conjuntos principais: as 'técnicas de neuroimagem' e as 'técnicas eletrofisiológicas'.

No primeiro grupo, a velha radiografia do crânio foi substituída pela tomografia computadorizada (TC), na qual os raios X não atravessam o crânio por inteiro, mas em sucessivos planos. A imagem é digitalizada e levada a um computador que reconstrói cada plano e acentua os detalhes de contraste e brilho (figura 3a).

Mais recentemente apareceu a ressonância magnética nuclear (RMN). Essa não faz uso de radiação, mas sim de um forte campo magnético que 'arruma' as moléculas de água no interior do cére-

bro e capta a energia que elas utilizam nessa 'arrumação'. Aqui também a imagem é gerada em planos sucessivos, e reconstruída por computador (figura 3b). Tanto a TC quanto a RMN fornecem imagens da morfologia cerebral, mas pouco informam sobre o funcionamento do cérebro.

Imagens funcionais são fornecidas pela tomografia de emissão de pósitrons (elétrons positivos), conhecida pela sigla inglesa PET. Nesse caso, o paciente ingere um isótopo que emite pósitrons. Esse isótopo distribui-se no cérebro de acordo com o fluxo sanguíneo nesse órgão, que é maior nas regiões funcionalmente mais ativas. A mínima radiação emitida é captada e analisada por um computador, que a transforma em imagem (figura 3c).

O segundo grupo, das técnicas eletro-

fisiológicas, baseia-se no registro da atividade elétrica produzida pelas células nervosas. A atividade de uma grande população de neurônios pode ser captada por fios metálicos aderidos ao crânio em posições padronizadas: é o eletrencefalograma (EEG) (figura 3d). Mas também se pode captar a atividade de uma população menos numerosa, geralmente com uma função comum: neurônios visuais, por exemplo. O paciente recebe um estímulo luminoso e os neurônios visuais do seu córtex disparam sinais captados por fios no crânio. Esse é o chamado potencial evocado visual. Potenciais evocados auditivos e táteis (figura 3e) podem também ser registrados. Além disso, o eletrofisiologista clínico pode também registrar a atividade de nervos periféricos da perna e do braço.

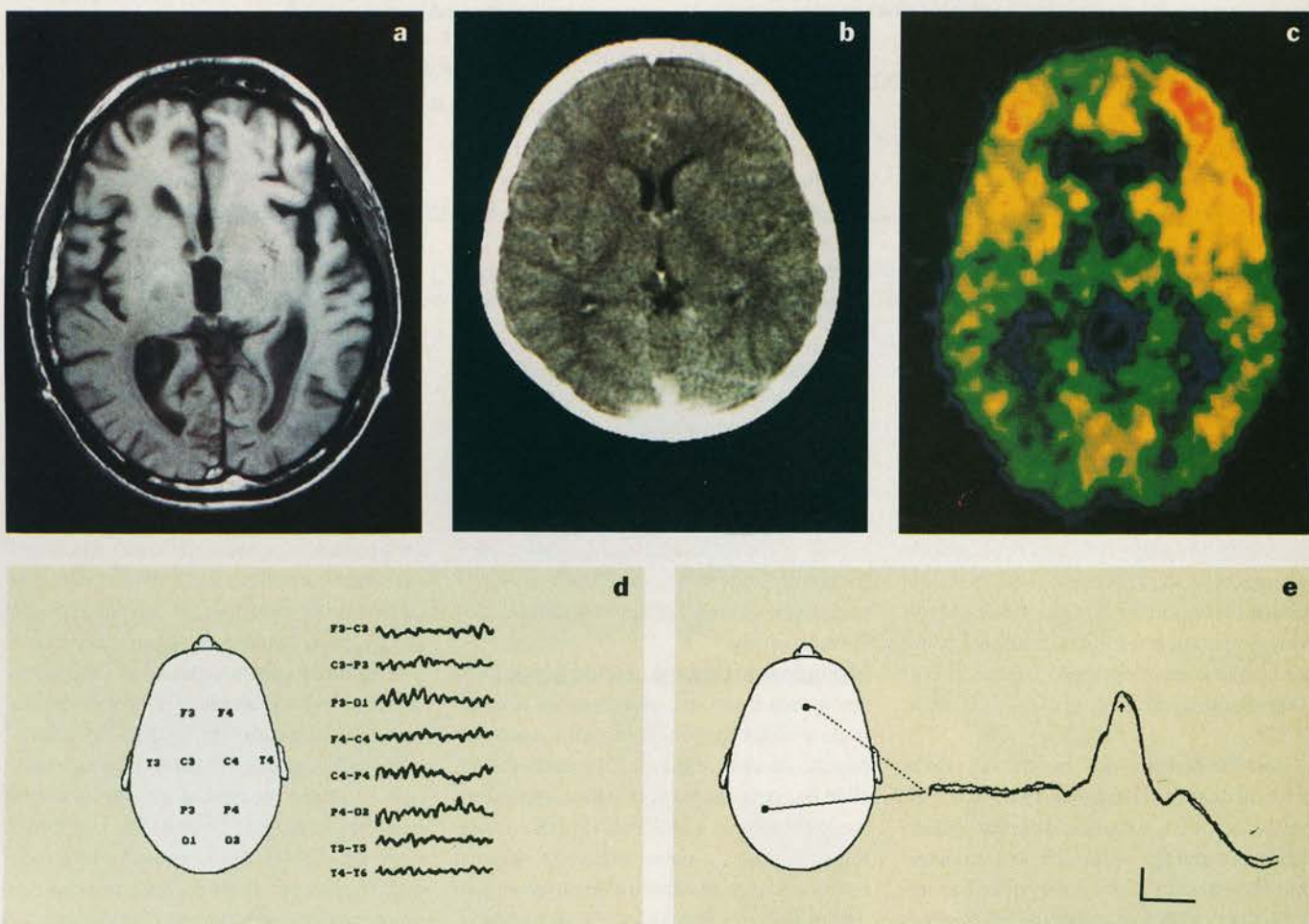


Figura 3. As três imagens acima (a-c) representam um mesmo plano horizontal através do cérebro humano: tomografia computadorizada (a), ressonância nuclear magnética (b) e tomografia por emissão de pósitrons (c). Abaixo vêem-se as posições cranianas de registro do EEG, cujos traçados aparecem ao lado (d), e de um potencial evocado tátil, cujo traçado aparece à direita (e).

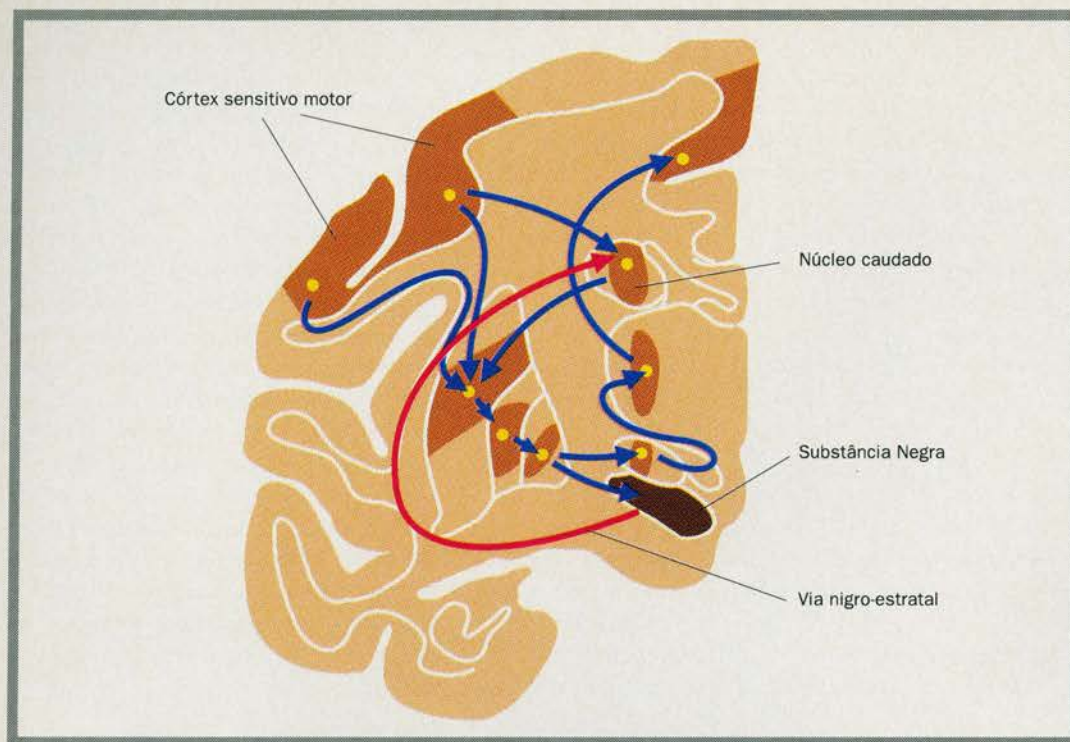


Figura 4. Desenho dos Núcleos da Base e de suas conexões com o Córtex Sensitivo-Motor. Em destaque, a conexão entre a Substância Negra e o Núcleo Caudado (via nigro-estriatal) que utiliza dopamina como neurotransmissor. A destruição dessa conexão leva à doença de Parkinson.

mais graves que, às vezes, são reveladas por exames complementares (radiografia ou tomografia, análise do sangue ou do líquido cefalorraquiano etc.).

Os estudos têm mostrado que existe uma série de fatores chamados de precipitantes ou desencadeantes de uma crise de enxaqueca. Os mais freqüentemente mencionados pelos pacientes são: estresse e preocupação, menstruação, uso de contraceptivos orais, fadiga, atividade física intensa, jejum etc.

As enxaquecas podem estar relacionadas às seguintes alterações funcionais cerebrais:

Distúrbios associados à depressão alastrante de Leão • Aristides Leão, grande neurofisiologista brasileiro, descreveu, na década de 40, um fenômeno que ocorre no córtex cerebral e que ficou mundialmente conhecido como 'depressão alastrante' (ver "Depressão alastrante" em *Ciência Hoje*, nº 37).

Esse fenômeno, que ocorre no córtex cerebral de todos os mamíferos e, provavelmente, dos seres humanos, está relacionado a uma diminuição da função de uma determinada região do cérebro (depressão), acompanhada por alterações circulatórias semelhantes àsquelas observadas na enxaqueca, e que se alastram em várias direções a partir de uma zona central (como as ondas provocadas

por uma pedra jogada em um lago). Como os distúrbios vasculares que ocorrem na enxaqueca caminham com velocidade semelhante à da depressão alastrante, sugeriu-se que mecanismos similares pudessem ocorrer nas duas situações, isto é, na enxaqueca e na depressão alastrante.

Alterações do fluxo sanguíneo cerebral regional • Vários estudos têm evidenciado que, na enxaqueca clássica, existe uma diminuição da perfusão do córtex cerebral, a qual pode persistir por horas, e que está associada a perturbações na regulação vasomotora local. Embora não estejam completamente esclarecidas as razões desse distúrbio circulatório localizado, há evidências de que ele seja secundário a alterações da função neuronal, desencadeadas por mudanças no metabolismo da glicose, dos hormônios etc.

Alterações do sistema serotoninérgico • A serotonina é um neurotransmissor relacionado a várias funções cerebrais (sono, percepção da dor, regulação do humor etc.), além de participar na regulação vasomotora (ver 'Serotonina, a molécula da ansiedade e da depressão', neste número). Alguns estudos têm relacionado a enxaqueca com distúrbios na liberação da serotonina, resultando nas alterações metabólicas e circulatórias presentes nessa patologia. Além disso, drogas com ação no sistema seroto-

ninérgico, tais como, a metisergida, a ciproheptadina e a ergotamina, são ativas no combate à enxaqueca.

Doenças degenerativas

As doenças degenerativas são caracterizadas pela presença de graves alterações em populações específicas de células nervosas em diferentes regiões do cérebro. Embora o mecanismo da morte neuronal não seja ainda completamente compreendido, as infecções virais, certas toxinas e drogas psicotrópicas, alguns metais presentes na alimentação, a poluição e a predisposição genética são considerados os principais agentes responsáveis por estas alterações. Os sintomas e os sinais presentes nas doenças degenerativas são decorrentes dos grupos de neurônios afetados e de sua participação nas diversas funções do sistema nervoso.

Durante as últimas décadas, uma grande variedade de técnicas neurobiológicas têm sido utilizadas na análise das alterações estruturais e químicas que ocorrem nos cérebros de portadores de doenças degenerativas que acometem o sistema nervoso central. Estes estudos têm sido particularmente úteis na investigação das doenças degenerativas que se iniciam na vida adulta, tais como a esclerose lateral amiotrófica, as ataxias hereditárias, a esclerose múltipla, a doença de Parkinson, a

doença de Huntington e a doença de Alzheimer.

Esclerose lateral amiotrófica • Trata-se de uma doença que, geralmente, se inicia ao redor da quarta década de vida e se acompanha de fraqueza e atrofia muscular, fasciculações, hiperreflexia, espasticidade etc. Sua duração média é de três a quatro anos. A principal alteração degenerativa se encontra nos neurônios motores, tanto no nível da medula espinhal (neurônio motor periférico) como no nível cortical (neurônio motor central).

Ataxias hereditárias • Esse grupo de doenças compreende aproximadamente 60 síndromes, cujo sinal inicial se caracteriza por distúrbio da coordenação motora associado a lesão do cerebelo e de estruturas associadas. Atualmente, essas doenças são classificadas com base na idade do início, na evolução do quadro clínico e na distribuição e característica dos achados patológicos. A mais freqüente é a ataxia cerebelar cortical que se inicia de forma bastante discreta entre os 40 e 50 anos de idade. Nesses pacientes a marcha é instável e há certa disartria (dificuldade na articulação das palavras). A maioria dos casos é familiar e independente do sexo, e sabe-se que basta a presença do gene da doença em um dos cromossomos do par, para que ela se manifeste. O principal achado patológico consiste na atrofia simétrica do córtex do cerebelo decorrente da morte de certas células nervosas dessa região, as quais são substituídas por células de suporte e nutrição, não nervosas.

Esclerose múltipla • A esclerose múltipla é uma doença na qual o principal achado patológico está ligado à degeneração da bainha de gordura (mielina) que reveste os prolongamentos axonais de inúmeros neurônios, daí ser conhecida como doença desmielinizante. Os sinais e sintomas auxiliam na localização das vias neuronais em que ocorreu a desmielinização. Essa atinge mais freqüentemente a medula espinhal, os nervos ópticos, o tronco cerebral e o cerebelo. A esclerose múltipla começa a se manifestar ao redor dos 25-30 anos de idade e atinge mais mulheres do que homens.

Os sintomas iniciais mais freqüentes são a parestesia (alteração da sensibilidade) e a fraqueza muscular das extremidades, causados pela desmielinização da medula espinhal. Quando o nervo óptico é afetado,

o paciente se queixa de diplopia (visão dupla). Com o progredir da doença pode haver comprometimento do andar, alterações na emotividade, fadiga e sintomas vegetativos (incontinência urinária, quedas de pressão, suores etc). O principal achado patológico inclui a presença de placas inflamatórias nos locais desmielinizados sugerindo causas alérgicas (autoimunes) para a esclerose múltipla. Assim, o tratamento atual está baseado na utilização de agentes imunodepressores.

Doença de Parkinson • Essa doença, que se inicia mais comumente na sexta década de vida, começa insidiosamente e progride lentamente. Os indivíduos acometidos exibem lentidão na execução de movimentos voluntários (bradicinesia), rigidez e tremor. A alteração patológica mais freqüente é observada em um sistema de fibras nervosas (figura 4) que conecta duas regiões importantes para a função motora: a chamada 'substância negra' e o 'corpo estriado' com conseqüente diminuição na quantidade de dopamina na região estriada dos parkinsonianos. Outras alterações são também encontradas em sistemas que empregam outros neurotransmissores: noradrenalina, serotonina e acetilcolina. Aproximadamente 30% dos pacientes parkinsonianos desenvolvem sinais de demência, os quais estão, provavelmente, relacionados a lesões de outros neurônios não motores.

Doença de Huntington • Os sinais iniciais da doença de Huntington aparecem ao redor da quarta década de vida, e se apresentam sob a forma de movimentos involuntários incoordenados (coréia) associados à perda progressiva das capacidades intelectuais e da memória (demência). A patologia principal da doença de Huntington está presente em uma região cerebral encarregada de coordenar os movimentos, o corpo estriado. O tamanho dessa região torna-se bastante reduzido devido à morte de vários tipos de neurônios. Essa alteração é, provavelmente, a causa da coréia. Além disso, ocorre, também, atrofia do córtex frontal e parietal, responsável pelos distúrbios cognitivos.

Doença de Alzheimer • Ocorre em idosos em torno dos 60 anos e se caracteriza pela perda progressiva da memória. Ela se inicia de forma discreta, mas os distúrbios da memória, da cognição e da linguagem tornam-se progressivamente mais incapacitan-

tes. Cabe ao médico diferenciar a doença de Alzheimer de outras formas de demência, como aquelas causadas por infartos múltiplos ou hematomas cerebrais. A doença de Alzheimer afeta várias populações neuronais do cérebro, desde o córtex até inúmeras regiões subcorticais.

Distúrbios neuro-musculares

Sob o termo 'distúrbios neuro-musculares' estão agrupadas várias doenças que atingem os nervos periféricos, as conexões destes nervos com os músculos e as doenças musculares propriamente ditas. Elas podem ter origem genética ou podem ser a conseqüência de doenças originadas em outros órgãos ou sistemas.

Doenças que afetam os nervos periféricos • Os nervos periféricos conduzem as informações do organismo para o sistema nervoso central, que resultam na percepção sensorial, e os comandos do cérebro para o organismo, que resultam nos movimentos. Assim, os principais sinais e sintomas das doenças que afetam os nervos periféricos estão relacionados às alterações da sensibilidade (parestias) e da motricidade (paresias ou paralisias).

As doenças desse grupo podem acometer apenas um (mononeuropatia) ou vários nervos periféricos (polineuropatia). Em sua grande maioria, as mononeuropatias têm origem traumática. Assim, os pacientes queixam-se de parestias e paralisias na região do corpo inervada pelo nervo atingido. Por outro lado, as polineuropatias mais comuns têm origem metabólica (como no diabetes mellitus e no alcoolismo), tóxica (por agrotóxicos) ou infecciosa (como na hanseníase e na doença de Guillain-Barré). Existem, também, quadros de polineuropatia de origem degenerativa, como na esclerose lateral amiotrófica descrita acima.

Os primeiros sintomas têm características sensitivas e consistem de adormecimento, queimação ou pontadas, que podem atingir a ponta dos dedos e a sola dos pés. Estes sintomas aparecem, geralmente, nos dois lados do corpo, mas pode acontecer que essas sensações se iniciem ou sejam mais acentuadas em um deles. Com o progredir da doença, que se faz geralmente da periferia para o centro do corpo, podem aparecer fraqueza muscular e dor.

Doenças que afetam a conexão neuro-muscular • A região de contacto entre um

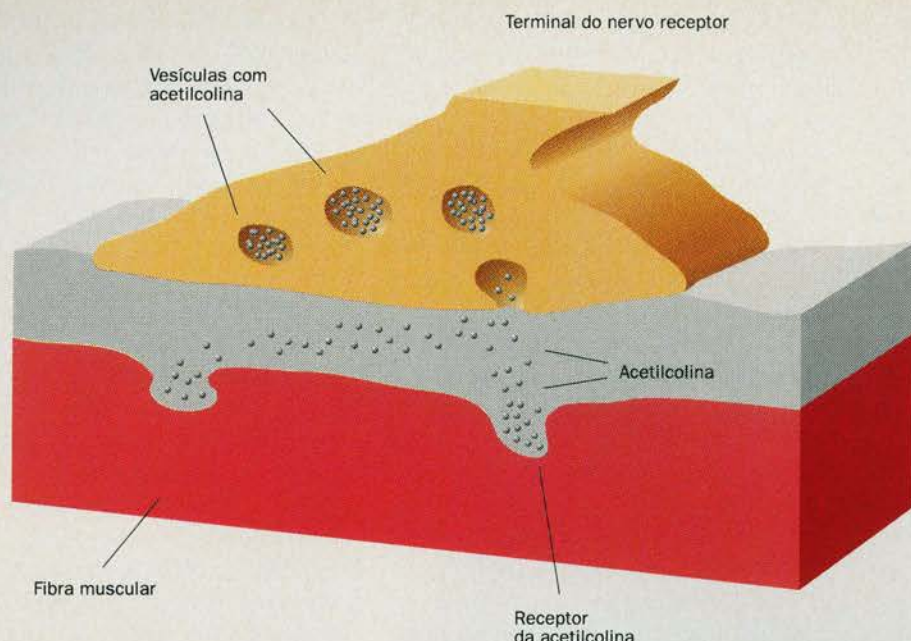


Figura 5. Representação de uma conexão entre o nervo motor e o músculo esquelético. Quando uma ordem de contração muscular é dada pelo Sistema Nervoso, as vesículas liberam o neurotransmissor acetilcolina, que irá estimular os receptores presentes na membrana muscular. Na miastenia grave, o organismo produz anticorpos contra o receptor de acetilcolina, impedindo a ação estimuladora do neurotransmissor, levando à fraqueza muscular.

nervo periférico e um músculo tem extrema importância pois é aí que a informação nervosa é transmitida ao músculo e se transforma em contração muscular, evento fundamental na organização dos movimentos.

A doença mais importante que afeta a transmissão neuro-muscular é chamada de **miastenia grave**. Trata-se de uma doença adquirida e que pode aparecer em qualquer idade. A causa da miastenia grave é ainda desconhecida, mas há grandes evidências de que se trata de uma doença de caráter imunológico. De uma maneira geral, quando os impulsos nervosos chegam à conexão neuromuscular, eles promovem a liberação de um neurotransmissor, a acetilcolina, que irá ativar moléculas receptoras específicas na membrana muscular. A interação da acetilcolina com seus receptores irá transmitir a mensagem dos nervos aos músculos, dando a ordem de contração. Nos pacientes miastênicos, existe uma diminuição no número de receptores de acetilcolina na conexão neuro-muscular. Essa diminuição de receptores de acetilcolina é provocada pela presença de anticorpos contra eles. Havendo menos receptores, a resposta do músculo ao nervo estará diminuída, produzindo a fraqueza muscular característica da miastenia (figura 5).

Doenças que afetam os músculos • As **miopatias** podem ter origem genética ou serem adquiridas. À sua principal característica é a fraqueza muscular, que pode levar

à incapacitação total do paciente. Dentre as genéticas merece destaque a **distrofia muscular de Duchenne**. – uma patologia ligada ao cromossomo sexual (cromossomo X), sendo, portanto, transmitida pelas mulheres e que acomete, exclusivamente, os homens. Tem início precoce (dois a seis anos de idade) e se caracteriza por fraqueza muscular, a qual se manifesta ao subir escadas, ao andar e ao correr. No grupo de miopatias adquiridas encontram-se as de origem inflamatória (causadas por vírus ou bactérias) e as de origem endócrina (que aparecem nos distúrbios tireoidianos e da supra-renal).

Doenças infecciosas

As doenças infecciosas que acometem o sistema nervoso podem ser causadas pelos mesmos agentes que produzem infecção em qualquer outra parte do organismo, isto é, vírus, bactérias, protozoários (animais unicelulares) e metazoários (animais pluricelulares). Na maioria das vezes, esses agentes são responsáveis por quadros agudos acompanhados por sintomas inespecíficos, como febre alta, náuseas, vômitos, indisposição e fraqueza. Entretanto, algumas doenças infecciosas podem ter longos períodos de incubação antes que os sinais neurológicos apareçam, como acontece, por exemplo, na neurosífilis e na neurocisticercose (uma invasão de ovos de um verme – a solitária – no cérebro).

Infecções virais • A maioria das infecções

virais do sistema nervoso têm caráter agudo e os principais sintomas neurológicos aparecem após horas ou dias. A gravidade do quadro clínico está condicionada a uma série de fatores, tais como a natureza do agente viral, a idade do paciente e seu estado imunológico (isto é, suas defesas biológicas).

As infecções virais podem atingir as meninges, membranas que recobrem o cérebro (meningites; termo que se aplica tanto às infecções virais ou bacterianas das meninges, ou podem atingir todo o encéfalo (encefalites) ou a medula espinhal (poliomielite). Os sintomas estão associados com a região atingida pelo processo infeccioso e incluem febre, dor de cabeça, náuseas e vômitos, rigidez da nuca (na meningite), e até paralisia (na poliomielite).

Alguns estudos recentes têm encontrado quadros neurológicos, de progressão lenta, associados a infecções causadas por vírus chamados 'convencionais', isto é, aqueles causadores do sarampo, da rubéola ou da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Aqui, também, os sintomas são bastante variados, podendo aparecer distúrbios da marcha ou da sensibilidade, associados, às vezes, com confusão mental.

Infecções bacterianas • As infecções bacterianas mais comuns em nosso meio são as meningites. Elas atingem mais frequentemente as crianças, mas podem ocorrer em adultos. As bactérias responsáveis pelo maior número de casos de meningite são:

Neisseria meningitidis e *Hemophilus influenzae*. As grandes epidemias são causadas pela *N. meningitidis*. Os sintomas incluem: febre, dor de cabeça, rigidez da nuca, vômitos e sedação que pode progredir ao coma. Nos recém-nascidos podem surgir sinais indicativos de infecção generalizada, tais como cianose, aceleração do ritmo respiratório (taquipnéia), icterícia e letargia. Nos pacientes idosos o quadro de meningite pode começar com uma convulsão.

Outras infecções bacterianas que acometem o sistema nervoso, mas menos frequentes, podem levar à formação de abscessos que são resultantes de traumatismos crânio-encefálicos com ferida aberta ou por contigüidade a outros processos supurados (sinusite, otite ou abscesso dentário) ou, ainda, oriundos de focos infecciosos distantes que atingem o sistema nervoso pelo sangue.

Infecções parasitárias • As infecções parasitárias causadas por protozoários ou vermes têm papel significativo no conjunto das doenças neurológicas. Elas apresentam grande variedade clínica com manifestações patológicas também diversas. No Brasil, merecem destaque as infecções causadas pelo protozoário causador da malária (*Plasmodium falciparum*) e o verme causador da solitária (*Taenia solium*). A malária cerebral é uma complicação da malária generalizada e se acompanha de confusão mental que pode, rapidamente, levar ao coma. Podem aparecer convulsões generalizadas. Dos pacientes infectados pelo *P. falciparum*, 2-10% podem desenvolver a malária cerebral, com alta taxa de mortalidade (25%).

A neurocisticercose é a mais comum infecção parasitária que ocorre no mundo e está associada a baixas condições de higiene. O ovo da *T. solium* (solitária), presente nas fezes, pode ser ingerido diretamente por outro ser humano. Mas o mais comum é que ele seja ingerido por animais (na maioria das vezes, suínos), infectando o ser humano quando este come carne ou verduras mal lavadas e pouco cozidas. Ingerido, o ovo da solitária pode se alojar em qualquer tecido, como músculo, retina, coração. No cérebro, ele se aloja, provavelmente, dentro dos pequenos vasos sanguíneos e pode formar pequenos cistos. Normalmente, estes cistos causam pouca reação inflamatória e podem

permanecer silenciosos por toda a vida do indivíduo. A epilepsia por neurocisticercose ocorre quando o cisto se localiza no córtex cerebral, o que é, infelizmente, bastante comum em nosso meio. Outras vezes, o cisto pode se localizar em áreas de produção ou escoamento do líquido cefalorraqueano levando à hidrocefalia (aumento das cavidades internas do cérebro, com a compressão deste contra a face interna do crânio).

Tumores do cérebro

A ocorrência de tumores primários do Sistema Nervoso Central é bastante comum em adultos e, particularmente, em crianças. Na maioria das vezes, eles são classificados de acordo com o tipo de célula que apresenta desenvolvimento anormal.

Dessa forma, pode-se observar que a maioria desses tumores ocorre na linhagem das células da glia, consideradas como células de suporte e de manutenção do sistema nervoso, e que dão origem aos gliomas. Dentre estas células merecem destaque os astrócitos, que formam os astrocitomas. Outro tipo celular que pode levar à formação de tumores é a célula endimária, que reveste os ventrículos cerebrais, e que pode formar os ependimomas. Os tumores formados por neurônios neoplásicos são raros.

Os sinais e sintomas dos tumores que afetam o Sistema Nervoso Central dependem do local de ocorrência do tumor e da velocidade de seu crescimento. As manifestações mais gerais estão relacionadas ao crescimento do tumor, com o conseqüente aumento da pressão intracraniana que, dependendo da intensidade, produz fortes dores de cabeça, tonturas, vômitos e diminuição da consciência. As alterações relacionadas à localização do tumor podem incluir crises convulsivas parciais, perda localizada da sensibilidade, distúrbios visuais, problemas de fala e distúrbios motores variados.

O objetivo principal do tratamento dos tumores do Sistema Nervoso Central é diminuir o tamanho do tumor, de forma a permitir que o próprio sistema de defesa do organismo possa inibir seu crescimento ulterior. Dependendo da localização, grande parte desses tumores podem ser retirados cirurgicamente com sucesso. Depois, a radioterapia e a quimioterapia completam a

eliminação do tumor e dificultam o seu reaparecimento. Esta atual associação dos diversos tratamentos tem permitido aos pacientes viverem mais e melhor.

Como mencionado no início deste artigo, esta revisão não esgota as doenças que afetam o sistema nervoso, mas apresenta aquelas que ocorrem mais comumente na espécie humana. A ampliação do conhecimento atual do sistema nervoso coloca uma série de patologias, antigamente consideradas sob o ângulo de outras disciplinas médicas, no domínio da neurociência. Entre elas merecem destaque a esquizofrenia, os distúrbios afetivos (depressão e mania), o autismo, certos distúrbios neuroendócrinos e neuroimunológicos. Seguramente, estes assuntos merecem um artigo exclusivo.

A maioria das doenças aqui apresentadas, devido ao fato de acometerem diretamente o sistema nervoso, têm características dramáticas e, as vezes, desoladoras. Mas o progresso científico no campo da neurociência, do qual somos testemunhas, espera obter respostas às grandes indagações sobre o sistema nervoso e colocar à disposição das pessoas abordagens preventivas, diagnósticas e terapêuticas de alta precisão e eficácia, ainda nesta década.

Sugestões para leitura

- Asbury, A.K.; Guy M. McKhann, M.D. & McDonald, W.I. (editores) – *Diseases of the Nervous System*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986.
- Cintra do Prado, F.; Ramos, J. & Ribeiro do Valle, J. (editores) – *Atualização Terapêutica*, Artes Médicas, 1993.
- Gilroy, J. & Holliday, P.L. – *Neurologia Básica*, Interamericana, Rio de Janeiro, 1985.
- Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. & Jessell, T.M. (editores) – *Principles of Neural Science*, Elsevier, Amsterdam, 1991.

Charles Gilbert
Torsten Wiesel

Neurônios que vêm: propriedades dinâmicas do córtex visual

Conhecer os mecanismos pelos quais o córtex cerebral recebe e transforma a informação dos sentidos exige um exame das relações entre o hardware cortical, ou seja, os circuitos estabelecidos pelos neurônios, e o software com que trabalham, isto é, as propriedades que os neurônios exibem quando respondem aos estímulos. Ao final, este tipo de análise forneceria a base neurobiológica da percepção. Assim, tem-se tornado cada vez mais possível relacionar a especificidade de resposta das células corticais com as capacidades perceptuais do sistema visual realizando experimentos em células isoladas de animais, análogos aos realizados em psicofísica humana, a disciplina que aborda de modo quantitativo a percepção.



Charles Gilbert (americano) e Torsten Wiesel (sueco) são Professores da Universidade Rockefeller, em Nova York, e colaboram há muitos anos em estudos morfológicos e eletrofisiológicos do córtex visual. Wiesel foi um dos ganhadores do Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia, e atualmente é o presidente da Universidade Rockefeller.

Os circuitos do córtex visual

Os circuitos formados pelos neurônios do córtex visual podem ser divididos em seus componentes excitatórios, gerados por células piramidais e por estelares espiculadas, e seus componentes inibitórios, formados por células estelares lisas (ver 'Neurônios e circuitos do córtex visual').

As propriedades funcionais das células em qualquer camada cortical são bem adequadas às funções das regiões cerebrais para as quais elas projetam, e refletem as características das projeções que chegam à camada em que residem.

As células da camada 4, assim como as da parte superficial da camada 6, recebem projeções do núcleo geniculado lateral, e têm propriedades de campos receptores do tipo simples (ver 'O minimundo dos neurônios sensoriais'), o que apóia a idéia de que as células simples representam o primeiro estágio no processamento visual cortical.

As células da camada 2+3 têm campos receptores complexos, de pequenos diâmetros e inibição nas bordas, o que é adequado à maior resolução e à análise de forma dos estímulos luminosos que as áreas corticais superiores veiculam.

Os neurônios da camada 5 têm campos receptores maiores, tendem a ser seletivos quanto à direção em que se move o estímulo luminoso, e são sensíveis ao movimento de pequenos objetos dentro do campo receptor. Já que estas células projetam a uma região do cérebro que direciona os olhos a objetos em movimento (colículo superior), elas provavelmente fornecem ao colículo informação sobre o movimento dos objetos.

Células na camada 6 constituem uma importante projeção de retroalimentação (*feedback*) ao núcleo geniculado lateral, mas o seu papel permanece praticamente desconhecido. Elas também projetam à camada 4, e desempenham função importante na gênese da propriedade de detecção de contorno, que por sua vez, junto com a seletividade à orientação dos estímulos luminosos, desempenha importante papel na análise da curvatura e da forma dos objetos.

Circuitos horizontais longos

Em qualquer coluna vertical no córtex, as

Neurônios e circuitos do córtex visual

As células do córtex visual dos mamíferos dividem-se em três tipos principais, de acordo com a sua forma. O primeiro é o das células piramidais, que levam esse nome porque o seu corpo tem a forma de uma pirâmide (P, na figura 1). As piramidais emitem uma rede de prolongamentos ramificados em torno do corpo celular – os dendritos basais – e um longo tronco dendrítico 'vertical' que se ramifica no topo do córtex – o dendrito apical. Como os dendritos é que recebem as informações provenientes de outros neurônios, é vantajoso aumentar a sua 'área de recepção': por isso os dendritos são 'rugosos', apresentando milhares de pequenos espinhos (as espículas) onde terminam as fibras de outras células.

O segundo tipo celular é o das estelares espiculadas, isto é, células cujo corpo apresenta forma de estrela, com dendritos radiais ramificados e cobertos de espículas (EE, na figura 1). Finalmente, o terceiro tipo é o das estelares lisas, que diferem das espiculadas pela ausência das espículas dendríticas (EL, na figura 1).

Sabe-se que as células rugosas – piramidais e estelares espiculadas – são excitatórias, ou seja, têm a capacidade de ativar outros neurônios. Em contraste, as células estelares lisas são inibitórias, isto é, 'freiam' a ação dos neurônios com os quais se conectam. Essas influências antagônicas se dão através dos axônios ou

fibras nervosas, que emergem do corpo celular e se prolongam ('projetam') para regiões próximas ou distantes até encontrar as células-alvo com a qual estabelecem um circuito.

E como são complexos os circuitos do córtex visual! As células excitatórias formam uma série de conexões que atravessam as camadas corticais, como se vê na figura 1. As fibras provenientes do núcleo geniculado lateral (um estágio intermediário entre a retina e o córtex visual) arborizam dentro da camada 4 e na parte superior da camada 6.

As células estelares espiculadas da camada 4 projetam para as camadas superficiais do córtex, as células piramidais das camadas superficiais projetam à camada 5, esta para a camada 6 e as células da camada 6 projetam de volta à camada 4, fechando o circuito de conexões excitatórias intrínsecas.

Além desses neurônios espiculados há uma população de células estelares lisas que compreende cerca de 20% dos neurônios corticais, responsáveis pela inibição no córtex. Em cada estágio do circuito cortical as células espiculadas produzem saídas para outras áreas: as células das camadas superficiais projetam para outras áreas corticais, as da camada 5 projetam para o colículo superior (CS), e as da camada 6 para o núcleo geniculado lateral (GL).

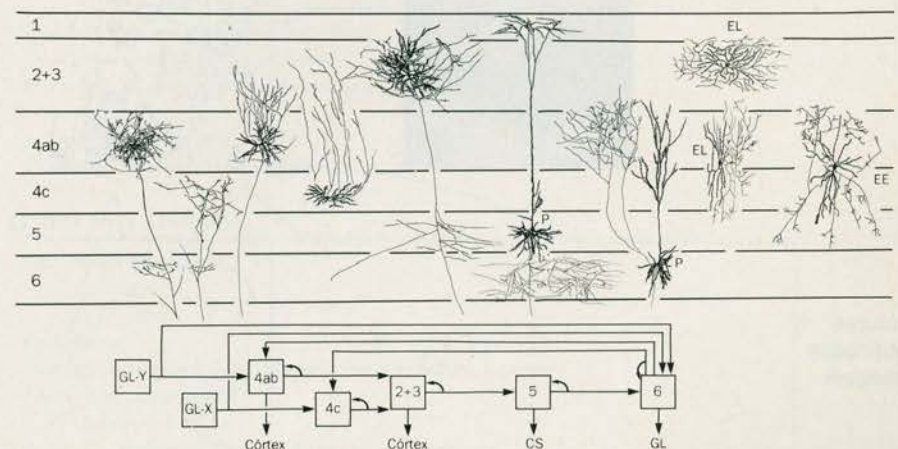


Figura 1. Desenho esquemático das células principais existentes no córtex visual do macaco. O diagrama de blocos abaixo deve ser acompanhado no alinhamento das células representadas acima. À esquerda estão mostradas as fibras dos dois tipos de neurônios do núcleo geniculado lateral (GL-Y e GL-X) que projetam ao córtex. Ao centro e à direita estão os neurônios corticais nas suas respectivas camadas (indicadas pelos números à esquerda, e pelos números dos blocos de baixo).

O minimundo dos neurônios visuais

Todo neurônio visual tem um campo receptor. Isso quer dizer que ele só percebe um fragmento do enorme mundo visual que cerca o indivíduo, essa rica cena de quase 180° que vemos defronte dos olhos. Cada célula do córtex 'vê' apenas uma diminuta região de poucos graus. Esse minimundo é chamado 'campo receptor'.

No córtex visual existem campos que têm uma forma circular concêntrica (figura 2). Quando se incide luz sobre o centro do campo receptor, a célula dispara seus sinais elétricos em maior quantidade. Quando isso acontece na periferia do campo, o neurônio diminui seus disparos espontâneos. Ou então ocorre o inverso: o centro é inibitório e a periferia excitatória. Esses campos concêntricos são idênticos aos estágios anteriores do sistema visual.

O antagonismo entre o centro e a periferia desses campos torna as células sensíveis a bordas de contraste existentes no mundo visual.

Como é típico do sistema nervoso em geral, grande parte da atividade dos neurônios dedica-se a detectar contrastes ou mudanças. A principal transformação dos campos receptores pelo córtex visual primário consiste no aparecimento de seletividade à orientação dos estímulos. Os campos receptores se tornam então alongados. Essencialmente, no córtex as bordas dos objetos são 'fragmentadas' em uma série de linhas curtas orientadas, que em algum outro local do córtex devem ser reagrupadas para se obter um percepto unificado do objeto como um todo.

células têm campos receptores que ocupam a mesma região do mundo visual, com semelhante especificidade à orientação dos estímulos e a mesma preferência por um ou outro olho (ver 'As colunas e bandas do córtex visual').

A partir de considerações sobre a arquitetura funcional faria o maior sentido que houvesse, apenas, dentro de cada coluna, uma série sistemática de conexões verticais entre as camadas, relacionando neurônios com propriedades funcionais semelhantes. Por isso, foi surpreendente encontrar conexões horizontais que atravessam longas distâncias paralelamente à superfície cortical, relacionando regiões corticais que representam locais diferentes do mundo visual. Essas conexões são colaterais axônicas de células piramidais do córtex, identificadas por diferentes laboratórios em vários países. Um exemplo dessas células, com sua característica arborização colateral horizontal está apresentada na figura 4.

A dimensão das conexões horizontais pode ser compreendida através de estudos eletrofisiológicos que mapeiam o tamanho e a posição dos campos receptores em penetrações de microeletrodos 'verticais' e 'horizontais'. Nesses experimentos, a atividade elétrica dos neurônios corticais é registrada em seqüência através de fios metálicos muito finos (os chamados 'microeletrodos'), que são inseridos 'verticalmente' (ou seja, perpendiculares à superfície cortical, atravessando uma única ou poucas colunas), ou 'horizontalmente' (atravessando assim muitas colunas).

Em qualquer coluna do córtex visual primário, como já mencionamos, os neurônios têm campos receptores superpostos. Se tomarmos a área dos campos receptores, e a dispersão na sua posição, os campos receptores de todas as células na coluna cobrirão uma mínima fração do campo visual. Uma regra que pode descrever a organização topográfica nessa área é que deixa de haver sobreposição nos campos receptores de células separadas distâncias maiores que 1,5 mm, levando em conta o tamanho do campo receptor e a dispersão para células dentro de uma mesma coluna cortical. Desse modo, as conexões horizontais, que alcançam 6 a 7 mm, permitem a comunicação entre células com campos receptores muito separados.

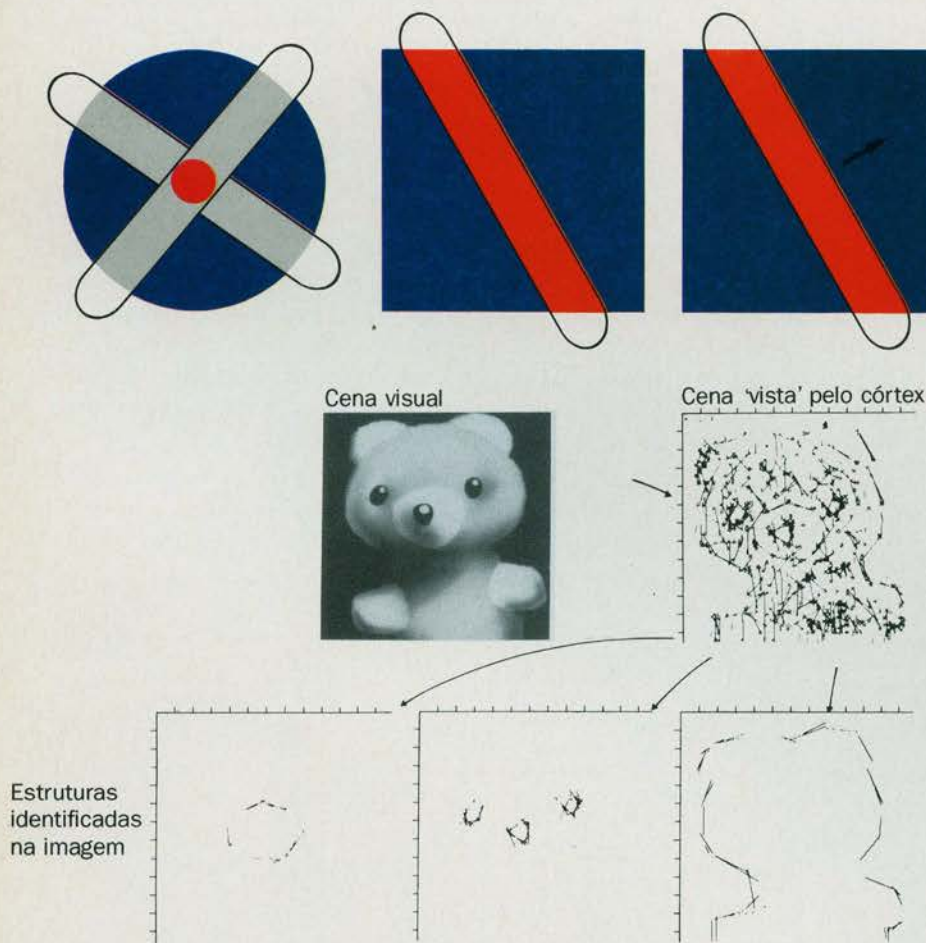


Figura 2. Campos receptores no córtex visual. Os campos circulares concêntricos (acima à esquerda) são menos comuns que os campos ao centro e à direita. Nestes, aparece seletividade do neurônio por estímulos alongados com uma certa orientação. Abaixo, mostra-se como o córtex visual primário 'veria' os contornos do ursinho, pela atividade conjunta de inúmeros neurônios de diferentes preferências de orientação.

As colunas e bandas do córtex visual

Há muitos anos se sabe que, sob a aparente desordem da distribuição de neurônios no córtex cerebral, esconde-se uma organização 'vertical' complexa e sofisticada. Às vezes em forma de colunas, outras vezes na forma de bandas, grupos de neurônios de função semelhante estão associados por circuitos intrínsecos.

Essas colunas e bandas podem ser reveladas por técnicas especiais, particularmente no córtex visual. Nessa região, por exemplo, a marcação de um dos

olhos com neurotraçadores revela as chamadas 'bandas de dominância ocular' (figura 3), que reúnem células recipientes de informação monocular. Outras técnicas morfológicas e fisiológicas revelam as 'colunas de orientação', ou seja, conjuntos verticais de neurônios que preferem estímulos luminosos com uma mesma orientação angular no espaço. As conexões horizontais aqui descritas, é claro, sobrepõem-se à organização vertical.

Isso representa evidência intrigante de que os neurônios são capazes de integrar informação proveniente de um espaço visual maior que o que é coberto por seus campos receptores, o que põe em questão a própria definição de campo receptor! A explicação para essa aparente contradição entre a topografia cortical e a estrutura do campo receptor é que a definição de campo receptor é dependente do estímulo, e que a resposta de uma célula pode ser modulada por estímulos localizados fora do campo receptor clássico. Em outras palavras, a resposta de um neurônio a um estímulo visual complexo não pode ser inteiramente previsto a partir de sua resposta a um estímulo simples, como um curto segmento de reta.

Embora as conexões horizontais sejam extensas, elas são muito específicas quanto às propriedades funcionais de suas células-alvo. Em vez de contactar todos os neurônios dentro de um certo raio, os colaterais dos axônios horizontais se distribuem em aglomerados restritos. Essa estrutura em aglomerados implica uma possível relação com a arquitetura do córtex: a tendência de células com as mesmas propriedades funcionais de se agruparem em colunas com especificidade funcional semelhante. Isso ocorre no córtex visual primário, onde as células se agrupam nas colunas de acordo com a sua especificidade quanto à orientação dos estímulos luminosos e quanto à preferência por um ou outro olho.

Muitas evidências mostram que a aglomeração de colaterais horizontais facilita a comunicação entre colunas de mesma preferência de orientação. O intervalo entre os aglomerados é parecido com a distância de um ciclo de colunas de orientação. Nosso laboratório aplicou uma técnica fisiológica conhecida como análise de correlação cruzada, para demonstrar a relação funcional das células que se comunicam através dessas projeções horizontais. Correlação cruzada é um gráfico das diferenças de tempo entre os impulsos de um par de células. Células conectadas, ou que recebem informação de um mesmo neurônio, mostram um pico no gráfico. Examinando uma população de células, a análise de correlação cruzada mostrou que os neurônios em colunas de especificidade funcional semelhante disparam impulsos sincronizadamente, mesmo quando estão separa-

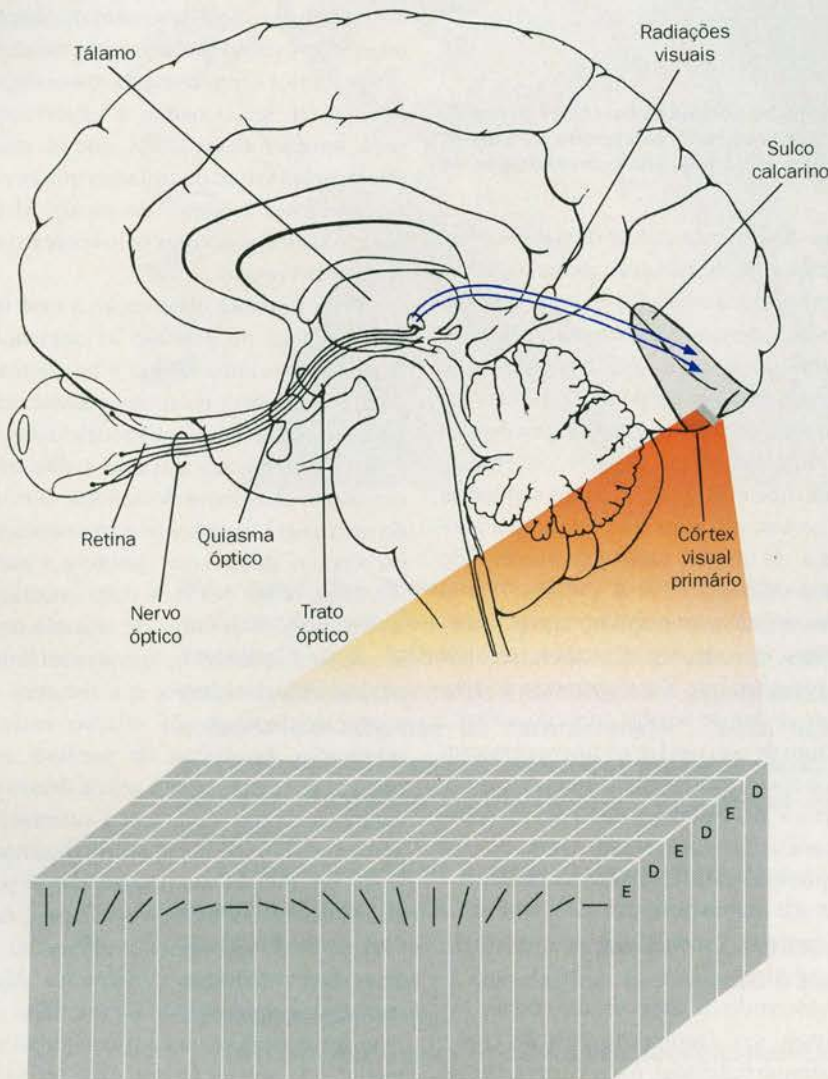


Figura 3. Acima, diagrama esquemático do sistema visual no homem. O córtex visual primário aparece em pontilhado denso. No córtex, as células nervosas são agrupadas em colunas (abaixo), segundo suas características funcionais. As diferentes orientações preferenciais ocupam colunas adjacentes. O mesmo ocorre com a dominância ocular: o olho esquerdo (E) está representado em colunas alternadas com o olho direito (D).

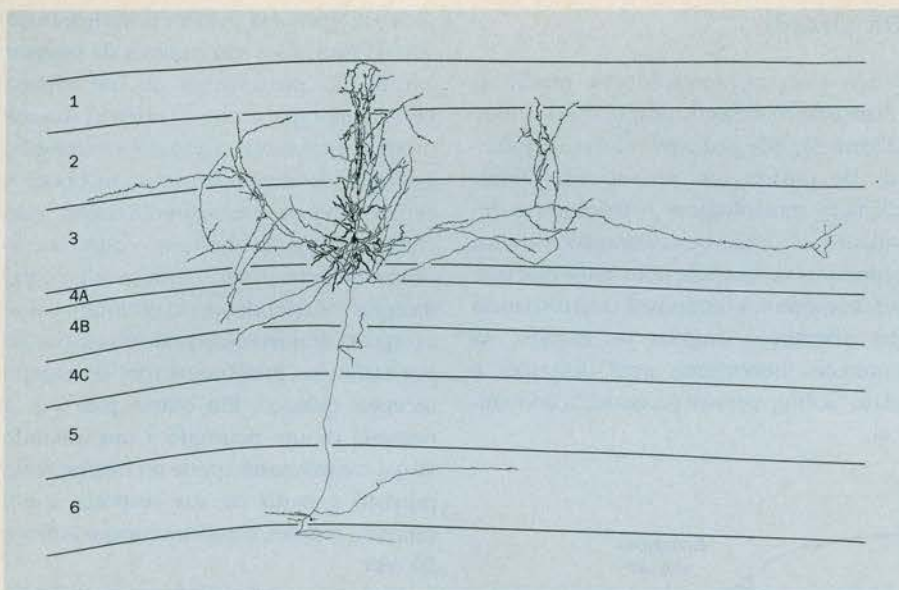


Figura 4. Exemplo de uma célula piramidal com projeção horizontal no córtex visual do macaco. O corpo do neurônio localiza-se na camada 3, e seu axônio estende-se para baixo, mas envia prolongamentos longos para os lados. Os dendritos são representados no desenho por traços mais grossos.

das por distâncias até maiores que 2 mm.

Em experimentos diferentes, utilizando técnicas anatômicas combinadas, pudemos confirmar a especificidade funcional das conexões horizontais. Quando se injeta um neuromarcador retrógrado, como microesferas de látex contendo o corante fluorescente rodamina, pode-se revelar a distribuição dos neurônios que projetam ao sítio de injeção. Assim, após uma injeção realizada no córtex de um gato, apareceram células marcadas ao longo de 8 mm de córtex, o que representa uma área de cerca de uma ordem de grandeza maior do que os campos receptores das células-alvo.

Dentro da área marcada as células distribuem-se em aglomerados discretos, remanescentes do padrão de colaterais axônicos das células 'horizontais' observados após injeções intracelulares. Quando a técnica de rastreamento retrógrado é combinada com a técnica de 2-deoxiglicose, pode-se comparar a distribuição das células marcadas com a distribuição das colunas de orientação. Esses experimentos mostraram que as conexões horizontais ocupam os intervalos entre colunas com a mesma especificidade de orientação.

As extensas conexões observadas dentro de cada área cortical também se refletem nas conexões altamente convergentes que existem entre as áreas, cada uma delas representando sucessivos estágios da via

visual. As conexões entre diferentes áreas corticais têm distribuição semelhante às conexões horizontais intrínsecas, pois são também extensas e formam aglomerados de terminais na área cortical subsequente. Inversamente, um local em uma dada área cortical recebe informação de aglomerados de células na área cortical precedente. O padrão que emerge disso é uma sequência de vias convergentes que veiculam a integração de partes cada vez maiores do espaço visual.

Isso significa, mesmo no córtex visual primário, com sua organização espacial de alta precisão, que a convergência de projeções vindas de amplas áreas do córtex e portanto de porções relativamente extensas do campo visual permite que as especificidades de estímulo das células sejam influenciadas pelo contexto dentro do qual se apresenta uma característica local.

O contexto influi sobre os neurônios

Considerando o aspecto das fibras horizontais, sua distribuição, relação com a arquitetura funcional, e seu papel na transmissão de informações para outros neurônios, ficamos com a questão de sua possível influência sobre as propriedades dos campos receptores, e as consequências dessa influência sobre a percepção visual. Um conjunto crescente de evidências mostra

que o tamanho dos campos receptores e a sua especificidade de orientação aos estímulos luminosos pode ser alterada pelo contexto, ou seja, pela presença de contornos ou texturas fora do campo receptor.

A influência do contexto pode ocorrer de diversas maneiras. Junto com um estímulo apresentado ao campo receptor, a presença de contornos circundantes pode alterar a especificidade funcional (ou 'características de filtro') de uma célula, o que indica que a célula é capaz de responder diferencialmente a estímulos simples e complexos. Ainda mais surpreendente é o fato de que a estimulação fora do campo receptor pode induzir alterações persistentes na resposta da célula ao estímulo simples original, mesmo depois que essa estimulação periférica é interrompida. Esses efeitos podem ser relacionados a observações feitas em psicofísica visual, que há muito estabeleceram que os atributos que percebemos em uma região do espaço visual podem ser influenciados pelo contexto em volta dessa região.

Nossa primeira observação a esse respeito foi feita no domínio da orientação. Quando uma linha de luz é apresentada dentro do campo receptor isoladamente, pode-se determinar a especificidade da célula medindo sua resposta a diferentes orientações angulares dessa linha, derivando uma 'curva de sintonia' para orientação, ou seja, um gráfico que descreve a preferência da célula por uma certa orientação do estímulo. Essa curva de sintonia pode ser alterada quando se apresentam linhas na periferia do campo, e a natureza da alteração depende da relação entre a orientação das linhas da periferia e a orientação preferida pela célula dentro do campo receptor. Com certas orientações apresentadas na periferia, a curva de sintonia pode ser inibida ou potenciada, e com outras vemos outros efeitos inclusive desvios na orientação ótima e alterações na faixa dinâmica da curva de sintonia. Algumas dessas alterações ao nível celular podem ser quantitativamente comparadas a medidas de desvios na orientação percebida induzidas pelo contexto, um fenômeno conhecido como a 'ilusão de inclinação' que acontece em seres humanos.

Para fazer essa comparação da célula com a pessoa temos que criar um modelo populacional, no qual a estimativa de

orientação baseia-se nos níveis relativos de disparo de um conjunto de células, cada uma delas sintonizada para uma diferente orientação. Um desses modelos realiza uma representação vetorial das células: cada neurônio é representado por um vetor que aponta na direção de sua orientação ótima e cujo comprimento representa o nível de disparo. Como as células desse conjunto têm curvas de sintonia sobrepostas, qualquer estímulo, ativará muitas células do conjunto, e a estimativa de orientação pode ser derivada da soma vetorial de todo o conjunto. Usando esse modelo, encontramos realmente que vários dos efeitos produzidos por estímulos situados na periferia do campo receptor, podem ser responsáveis pelas alterações perceptuais. Mais experimentos são necessários para aferir quais dessas alterações explicam consistentemente as medidas psicofísicas.

Um segundo exemplo da dependência que os campos receptores apresentam em relação ao contexto, refere-se ao tamanho do campo receptor. As suas propriedades podem não só ser moduladas pela presença de contornos na área que o circunda, mas também a influência continuada dessa área circundante pode alterar a estrutura do campo receptor ao longo do tempo. Quando uma área muitas vezes maior que o diâmetro do campo receptor é ocluída, e se estimula a periferia dessa grande área com linhas ou pontos aleatoriamente dispersos no espaço (estímulo condicionante), os campos receptores dentro da área ocluída expandem-se enormemente. Quando se posicionam estímulos dentro do campo receptor, o campo colapsa a seu tamanho original, e colocando e removendo alternadamente a máscara do estímulo condicionante, o campo pode atravessar vários ciclos de expansão e contração (figura 5).

O mecanismo dessa reorganização está nos processos intrínsecos do córtex, e não são encontrados em estágios precedentes na via visual. Obtivemos evidência em favor disso em colaboração com a brasileira Eliane Volchan: trata-se do fato de que ocorre transferência interocular; se o estímulo condicionante, o escotoma artificial (escotoma é uma região 'cega' do campo visual), é apresentado a um olho, produz-se uma expansão do campo receptor no

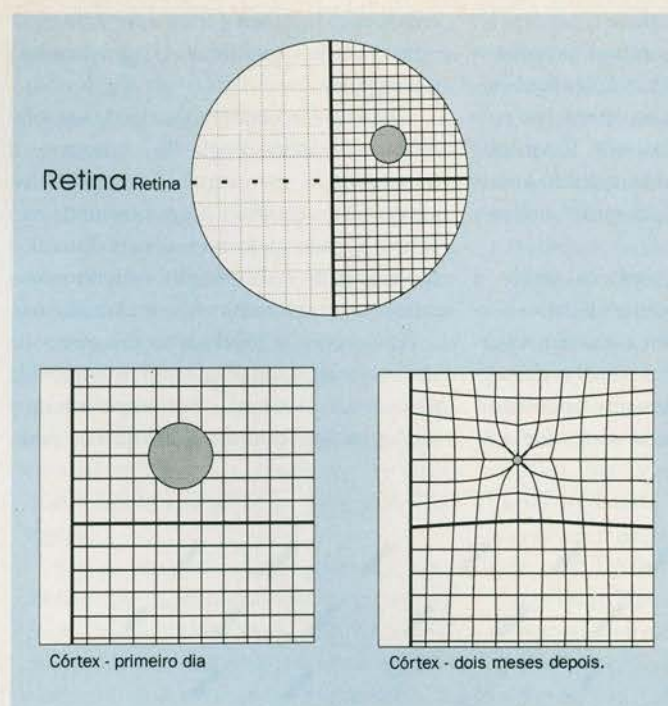


Figura 5. Quando se faz uma lesão experimental com laser na retina de um animal (círculo no diagrama de cima), inicialmente aparece uma região silenciosa no córtex (abaixo à esquerda), mas com o tempo essa região diminui, sendo 'ocupada' funcionalmente pelas regiões adjacentes (à direita).

outro olho. Isso sugere que a expansão ocorre para as células que recebem informação binocular.

O próximo passo é esclarecer os mecanismos sinápticos do fenômeno, ou seja, como o fenômeno é produzido pela interação entre neurônios corticais. Existem evidências de alterações da força sináptica – capacidade de transmissão da informação de uma célula para outra – correlacionadas com a expansão do campo receptor. Tais evidências têm sido produzidas também a partir de estudos de correlação cruzada. Geralmente, neurônios com propriedades de campos receptores semelhantes, como a mesma preferência de orientação, por exemplo, disparam impulsos correlacionadamente. Correlogramas cruzados fornecem uma medida da força da conectividade entre as células. Então, se registramos a atividade elétrica de um par de neurônios com campos receptores adjacentes, a força da correlação, e portanto a força sináptica, aumenta à medida que os campos receptores se expandem e que a sua sobreposição aumenta.

Mostrou-se, mediante o registro *in vivo* de fatias corticais, que a força de potenciais sinápticos provocados horizontalmente pode ser aumentada pelo uso, o que resultou na suposição de que a plasticidade do campo receptor, observada por condi-

cionamento com um escotoma artificial (uma máscara) pode apresentar aumento correspondente na força sináptica das conexões excitatórias do córtex, talvez as conexões horizontais.

Outras demonstrações de sensibilidade ao contexto incluem a resposta a contornos ilusórios, que foi mostrada no córtex de macacos por um grupo de pesquisadores alemães, e a resposta de células supostamente 'monoculares' na representação cortical do ponto cego da retina após estimulação com linhas que cobrem e ultrapassam o ponto cego do outro olho, resultado do trabalho do brasileiro Mario Fiorani e colaboradores, no Instituto de Biofísica da UFRJ (ver 'Os mapas da visão', neste número). Além disso, diversos laboratórios demonstraram também a sensibilidade a movimentos de estímulos fora do campo receptor, que alteram a resposta dos neurônios a estímulos móveis dentro do campo receptor.

Assim, há muitas evidências de que a influência do contexto sobre a percepção visual correlaciona-se com a mutabilidade dos campos receptores. Há muito se sabe que nossa percepção dos atributos característicos de um objeto visível, como o seu brilho ou sua cor, sua orientação e sua posição no espaço, podem ser influenciadas pelo contexto no qual essas características são apresentadas. Em certas circunstân-

cias, o contexto pode induzir a percepção de brilho, cor, linhas e texturas em pontos da imagem onde não há luz! Esses fenômenos são chamados de completamento perceptual ou contornos ilusórios. É isso que acontece na leitura corrida, quando lemos corretamente a palavra 'perepção', embora lhe falte uma letra.

O sistema visual também tende a completar contornos, possibilitando a percepção completa de um contorno interrompido, composto de uma série de segmentos de linhas similarmente orientados. Esse princípio relaciona-se com a idéia de

continuidade ótima (*good continuation*), uma das leis Gestaltistas de agrupamento perceptual.

Qual dessas observações pode ser relacionada à dependência do contexto e à mutabilidade dos campos receptores vistos no córtex estriado, é algo que ainda não sabemos, mas pelo menos nos domínios da orientação e da posição, os fenômenos parecem estar fortemente correlacionados.

Estudamos a localização em torno de um escotoma, através de experimentos de psicofísica humana. Em experimentos análogos aos estudos fisiológicos, pedi-

mos a sujeitos humanos que determinassem a posição de linhas curtas na vizinhança de um escotoma artificial. Resultou que as linhas localizadas perto da borda do escotoma pareceram aos indivíduos estar desviadas para o centro do escotoma.

O desvio percebido pode ser relacionado à expansão dos campos receptores dentro do escotoma: se cada neurônio representa um canal privativo para a localização espacial dos estímulos luminosos, por exemplo no centro de seu campo receptor, quando um grupo de células expande seus campos, estímulos localizados perto da borda do escotoma causam ativação de mais células localizadas dentro do escotoma, do que fora dele, o que resulta numa estimativa de posição no campo visual mais próxima do centro do escotoma. Se os experimentos psicofísicos refletem os mesmos processos que as observações fisiológicas, eles então podem fornecer uma medida útil do curso temporal das alterações: os desvios posicionais ocorrem dentro de um segundo após o condicionamento com o escotoma.

Alterações lentas na topografia cortical

Quando o sistema visual recebe alterações na experiência sensorial durante um longo período de tempo, mudanças ainda mais dramáticas nos campos receptores e na arquitetura funcional do córtex podem ser observadas. Isso aparece muito nitidamente quando se fazem lesões oculares. Inicialmente, logo que a informação sensorial é removida por lesões focais da retina, uma área do córtex fica silenciosa, desprovida de ativação.

Realizando lesões focais com laser em posições homólogas nos dois olhos, pode-se suprimir a informação visual de uma área cortical de tamanho conhecido. Durante alguns meses a área silenciada recobra gradativamente sua função, e desenvolve a representação de uma região da retina diferente da que era representada antes da lesão. O resultado é que a área fora da lesão fica mais representada no córtex (figura 6). Para células corticais individuais, o campo receptor muda de posição da parte lesada da retina para regiões circunjacentes. Em termos corticais, o tamanho do deslocamento é da ordem de 3 a 4 mm, semelhante em extensão às conexões

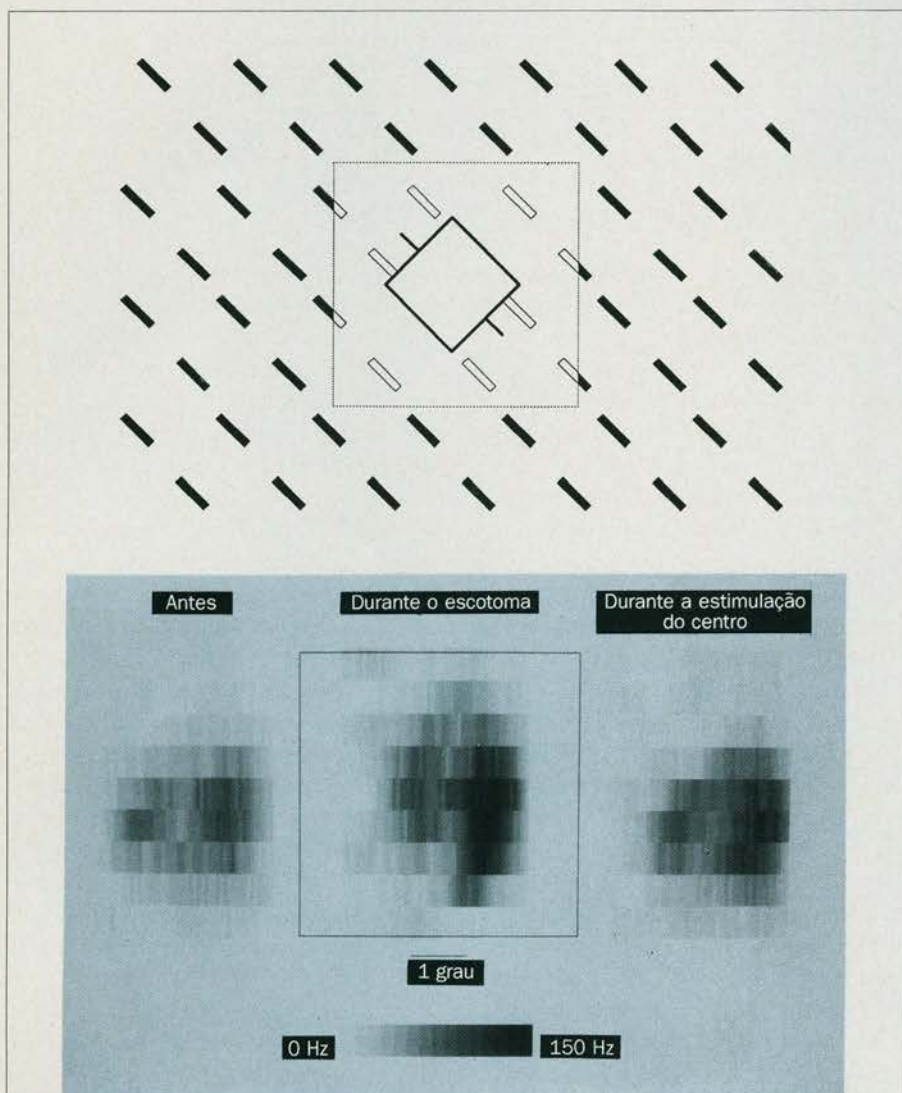


Figura 6. Efeito de um escotoma artificial no tamanho do campo receptor. O chamado estímulo condicionante é formado por barras inclinadas em movimento, sobre o campo receptor de um neurônio visual. O campo receptor é apresentado como um quadrado de contorno forte, no desenho de cima. A inclinação do estímulo coincide com a inclinação preferencial da célula. As barras desaparecem quando passam por uma máscara (quadrado maior, do contorno interrompido). Abaixo, o quadrado mostra a máscara, e os níveis de cinza representam atividade do neurônio, indicando o tamanho do campo receptor como medido no experimento. Durante o escotoma artificial, o campo aumenta de tamanho.

horizontais. Em termos dos campos receptores isso evidentemente depende da localização retiniana da lesão, mas sabe-se que em primatas, a cerca de 5° do ponto de fixação na retina, o deslocamento do campo receptor é da ordem de 6°.

Embora a magnitude do deslocamento corresponda aproximadamente à extensão das conexões horizontais, deve-se demonstrar se a reorganização ocorre no córtex ou nos estágios precedentes da via visual, e descobrir que conjuntos de conexões são responsáveis pela propagação da informação visual de fora para dentro do escotoma cortical.

Abordamos essa primeira questão mapeando o escotoma no núcleo geniculado lateral na fase em que o escotoma cortical já havia sido completado. Esses experimentos mostraram que ocorre pouca reorganização no geniculado, que conserva uma grande área que não pode ser ativada por estímulos visuais. O tamanho dessa área corresponde à representação normal da retina lesada, indicando que a maior parte da reorganização que se observa no córtex é intrínseca a ele. No córtex, não só as conexões horizontais poderiam explicar o fenômeno: fibras provenientes de estágios precedentes (como o tálamo) e conexões de retroalimentação provenientes de áreas corticais superiores também poderiam ser as responsáveis.

A informação talâmica é mais restrita, em sua extensão lateral, que as conexões horizontais, e por isso seria insuficiente para explicar o grau de reorganização que se observa. Entretanto, poderia haver um brotamento das fibras tálamo-corticais, capaz de causar o efeito observado.

Quando se mapeia a extensão da inervação talâmica do córtex, entretanto, injetando múltiplos traçadores retrógrados fluorescentes, não parece haver esse aumento na extensão lateral. Isso nos deixa com as conexões horizontais e com as conexões de retroalimentação, que normalmente são extensas o bastante para responder pela reorganização observada.

Mesmo que as conexões horizontais não precisem se tornar mais extensas para permitir a reorganização, elas precisam ficar mais fortes para causar o desvio na posição do campo receptor. Esse fortalecimento pode envolver vários mecanismos, desde a potenciação das conexões

excitatórias até a adaptação de conexões inibitórias. Embora possa ocorrer potenciação de conexões horizontais, esse fortalecimento ocorre após alguns segundos de condicionamento, e não é algo que normalmente exija meses para ocorrer. É plausível que alterações desse tipo possam estar envolvidas nas alterações dos campos receptores observados no escotoma artificial, já que estas ocorrem em minutos. Algo mais deve diferenciar as mudanças rápidas das mudanças de longa duração, por exemplo alterações morfológicas como a proliferação de sinapses. Até o momento dispomos de evidências preliminares que indicam que deve haver um aumento no número de colaterais nos aglomerados axônicos distantes das células que projetam de fora para dentro, em direção ao centro do escotoma cortical.

Embora a reorganização integral da topografia cortical após lesões retinianas leve alguns meses para ocorrer, podem-se observar alterações dramáticas alguns minutos após as lesões. Células cujos campos receptores originalmente se localizam perto da borda do escotoma, aumentam enormemente as dimensões de seu campo receptor, que se expande para a parte do campo visual situada fora da área lesada, com desvios da ordem de 1-2 mm. Do mesmo modo, quando se faz uma lesão experimental em um olho, o córtex do animal fica silenciado, mas pequenas áreas de córtex inativado, com cerca de 2 mm de diâmetro, podem recuperar a informação visual algumas horas após a remoção do olho não lesado.

Essas descobertas devem refletir o fato de que em circunstâncias normais as células são capazes de integrar informação proveniente de grande parte do espaço visual. Geralmente as informações que vêm de fora do campo receptor clássico servem para modular a resposta das células, mas com uma estimulação apropriada elas podem ser levadas a um nível capaz de provocar o disparo de mais impulsos. A remoção da inervação que contribui para o centro do campo receptor, por exemplo, pode permitir que a inervação proveniente de áreas mais periféricas seja potenciada.

Em suma, a função das conexões horizontais do córtex visual pode ser observada em diferentes escalas de tempo. Os efeitos mais lentos podem mediar a recu-

peração que ocorre após lesões do sistema nervoso central. As alterações rápidas, que ocorrem em minutos, após lesões retinianas ou mediante o condicionamento com um escotoma artificial, refletem um processo normal de adaptação a mudanças na experiência sensorial.

O papel funcional dessa adaptação pode, no córtex visual primário, representar uma normalização ou calibração do sistema para a análise de vários atributos visuais. Em áreas corticais de ordem superior os mesmos mecanismos podem ser aplicados para a aquisição e armazenamento de perceptos visuais. Pode ser que alterações possam ocorrer em escala ainda mais curta de tempo, como parecem sugerir os experimentos psicofísicos. Se isso é verdade, os campos receptores podem ajustar sua especificidade dinamicamente, quando assimilamos e analisamos cada imagem.

Qualquer modelo de processamento visual deverá levar em conta o fato de que as propriedades dos campos receptores são dinâmicas, dependentes do contexto no qual essas características são apresentadas e capazes de serem moduladas pela experiência. Essencialmente, essa mutabilidade começa nos estágios mais precoces do processamento visual, incluindo o córtex visual primário.

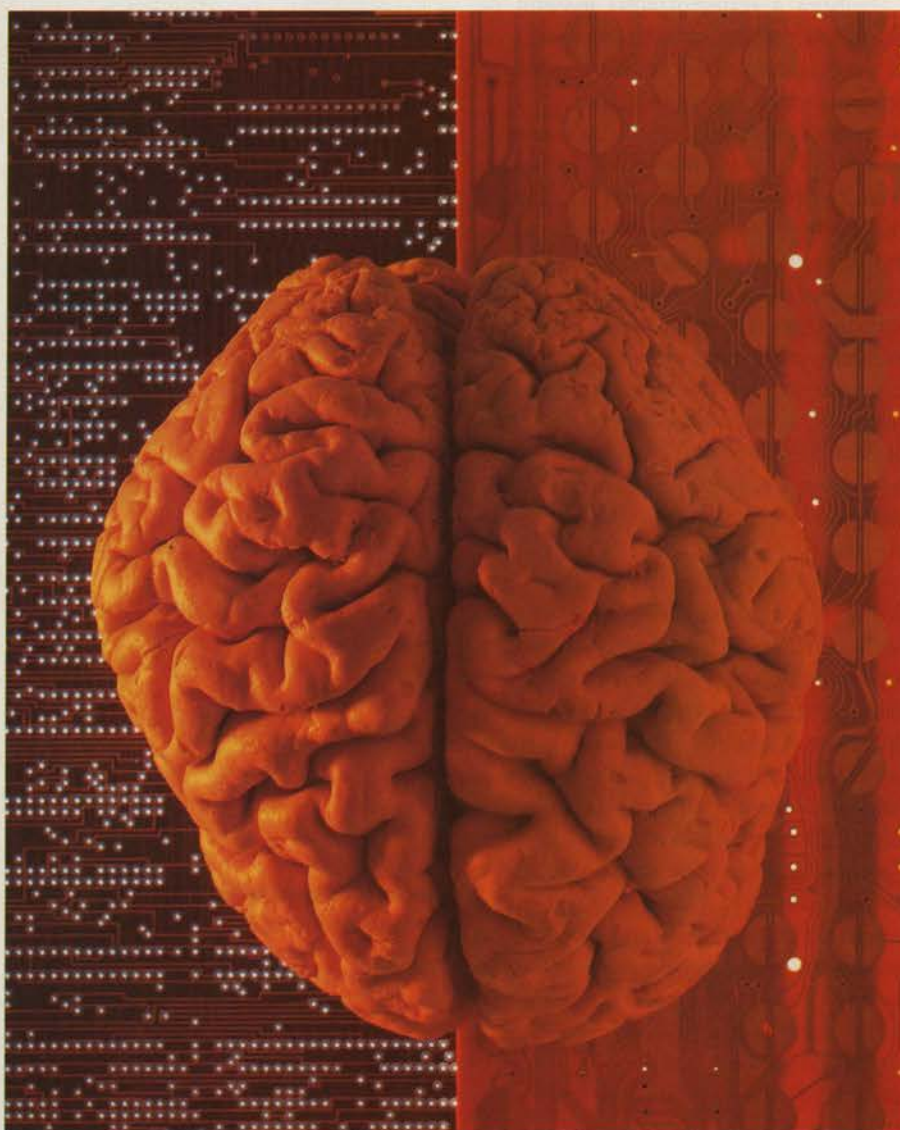
Sugestões para leitura

- R.L. GREGORY. Olho e cérebro. Psicologia da Visão. Rio de Janeiro: Zahar Editores, 1979.
C.A. MASON & E. KANDEL. Central visual pathways. Cap. 29 de *Principles of Neural Science* (3ª ed.), pp. 420-439. Nova York: Elsevier, 1991.
C.D. GILBERT & T.N. WIESEL. "Receptive field dynamics in adult primary visual cortex". *Nature*, vol. 356, pp. 150-152, 1992.

Nossos dois cérebros diferentes

Todas as pessoas têm idéia de como é o cérebro: um órgão rosa enrugado, com duas metades aparentemente iguais. No homem e em muitos mamíferos, o crescimento evolutivo do córtex cerebral superou em muito o crescimento do crânio, fazendo aparecer rugas na superfície cortical. Muitos sabem também, que os dois hemisférios cerebrais não são separados,

mas sim unidos por pontes de fibras – as comissuras cerebrais. O que poucos sabem é que os hemisférios não são iguais, como parecem. Nem quanto à forma, nem quanto à função. Neste artigo analisamos as diferenças entre os hemisférios cerebrais, especialmente como elas aparecem durante a embriogênese e a infância.



Roberto Lent é Professor Titular da UFRJ e Coordenador do Programa Avançado de Neurociências (PAN). Chefia o Laboratório de Neuroplasticidade do Instituto de Ciências Biomédicas, que realiza estudos sobre o desenvolvimento das conexões entre os hemisférios cerebrais em relação à formação das assimetrias que eles exibem entre si.

As Comissuras: pontes entre os hemisférios cerebrais

O córtex cerebral é formado por alguns bilhões de células nervosas ou neurônios, as 'unidades de informação' do sistema nervoso, e um número equivalente de células chamadas 'gliais', de múltiplas funções, especialmente a de manter íntegros, saudáveis e bem nutridos os neurônios. Dentre os bilhões de neurônios do córtex, interessa-nos aqui uma população em particular, composta por aqueles que intercomunicam os dois hemisférios cerebrais. São os neurônios comissurais, ou seja, aqueles cujas fibras nervosas compõem as comissuras inter-hemisféricas.

São três as comissuras inter-hemisféricas (figura 1): o corpo caloso, a comissura anterior e a comissura do hipocampo. O corpo caloso conecta a maior parte do córtex e possui – no homem – algo como 200 milhões de fibras. A comissura anterior e a do hipocampo conectam regiões mais antigas do córtex, e são bem menores que o corpo caloso. Nos demais mamíferos placentários, o corpo caloso é também consideravelmente maior que as outras comissuras.

Meu laboratório tem-se dedicado há muitos anos, entre outras coisas, a estudar a forma dos neurônios comissurais e suas fibras, utilizando para isto técnicas experimentais de rastreamento desses neurônios (ver 'O rastreamento dos neurônios') em pequenos roedores de laboratório – os hamsters – que apresentam a característica de possuir um curtíssimo período gestacional (15-16 dias), sendo assim vantajosos para o estudo do desenvolvimento do cérebro.

Ricardo Bezerra de Oliveira e eu, por exemplo, utilizamos uma molécula fluorescente capaz de inserir-se e trafegar dentro da membrana celular, deixando nela um rastro fluorescente de cor vermelha que pode ser identificado ao microscópio. O corpo do neurônio caloso fica assim delineado contra um fundo escuro (figura 2), podendo ser estudado em hamsters de diferentes idades após o nascimento.

Utilizando essa e outras técnicas de rastreamento (ver 'O rastreamento dos neurônios'), Cecília Hedin Pereira e eu, junto com Sonal Jhaveri, esta última pesquisadora do Instituto de Tecnologia de

Massachusetts, temos estudado a 'outra ponta' dos neurônios calosos: as fibras que atravessam a linha média para contactar neurônios do hemisfério oposto transmitindo a estas informações provenientes do outro lado.

Esses experimentos, em conjunto com outros semelhantes realizados em diferentes laboratórios e utilizando várias espécies de mamíferos, permitiram conhecer detalhes dos circuitos inter-hemisféricos capazes de veicular informação de um lado a outro do cérebro. Desse modo, hoje sabemos que os neurônios calosos são essencialmente células de forma piramidal cujas fibras arborizam extensamente no córtex oposto, onde exercem efeitos excitatórios sobre neurônios-alvos de tipos diversos, utilizando para isso o neurotransmissor glutamato (figura 3).

Sabemos mais: no caso da função visual, e possivelmente também da função tátil, as fibras calosas são responsáveis pela 'unificação' das duas metades do campo sensorial – o mundo visual esquerdo e o direito, assim como as metades esquerda e direita do corpo. É que uma metade é 'sentida' num hemisfério, e a outra metade no outro, mas apesar disso nossa percepção dá conta de um mundo sensorial unificado, sem qualquer linha de separação. Em outras funções mais complexas, como a memória, as fibras comissurais se encarregam de distribuir as informações memorizadas entre os hemisférios.

Os hemisférios cerebrais são diferentes

Examinando a olho nu os hemisférios cerebrais, o mais atento dos observadores terá dificuldade em identificar diferenças consistentes entre eles, as chamadas 'assimetrias hemisféricas'. Talvez por essa razão a demonstração das assimetrias ditas funcionais tenha precedido historicamente a das assimetrias morfológicas.

Foi um médico do interior da França no século XIX, Marc Dax, quem primeiro verificou que lesões do hemisfério esquerdo, mas não do direito, causam um devastador distúrbio da capacidade linguística dos pacientes: eles se tornam incapazes de falar. O mesmo foi confirmado anos depois pelo famoso neurologista de Paris, Paul Broca, que eternizou a conclusão de Dax (e levou a

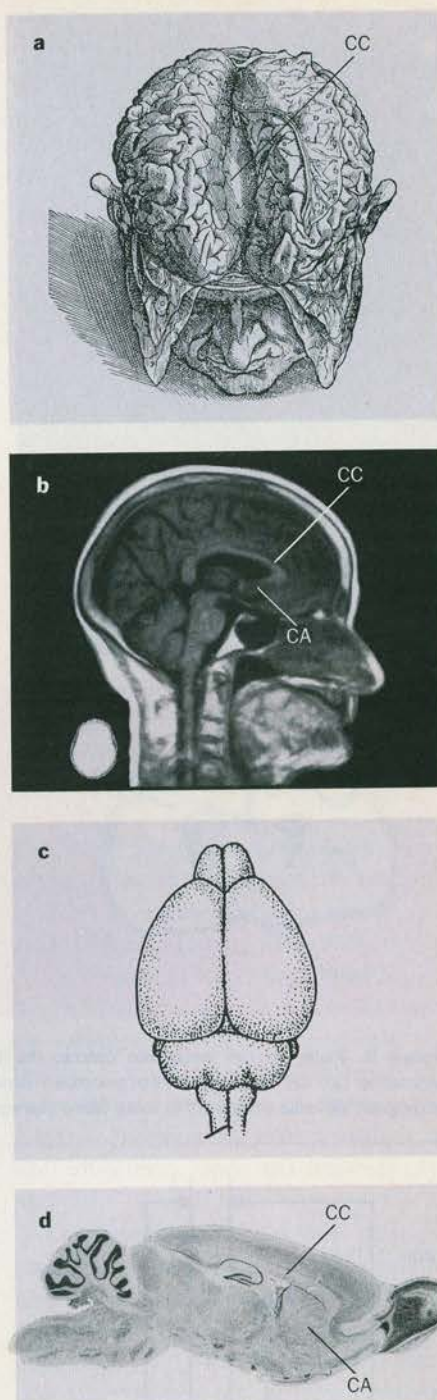


Figura 1. O desenho de cima (a) foi feito pelo anatomista italiano Andreas Vesalius no século XVI. Representa os dois hemisférios cerebrais humanos, ligeiramente separados para mostrar o corpo caloso (CC), no plano mediano. Abaixo (b), imagem obtida por ressonância nuclear magnética, representando um 'corte' que passa no plano mediano de um cérebro humano. Em (c), desenho esquemático do cérebro de um hamster. Em (d), foto de um corte obtido do cérebro de um hamster, também passando pelo plano mediano. Estão assinalados o corpo caloso (CC) e a comissura anterior (CA).

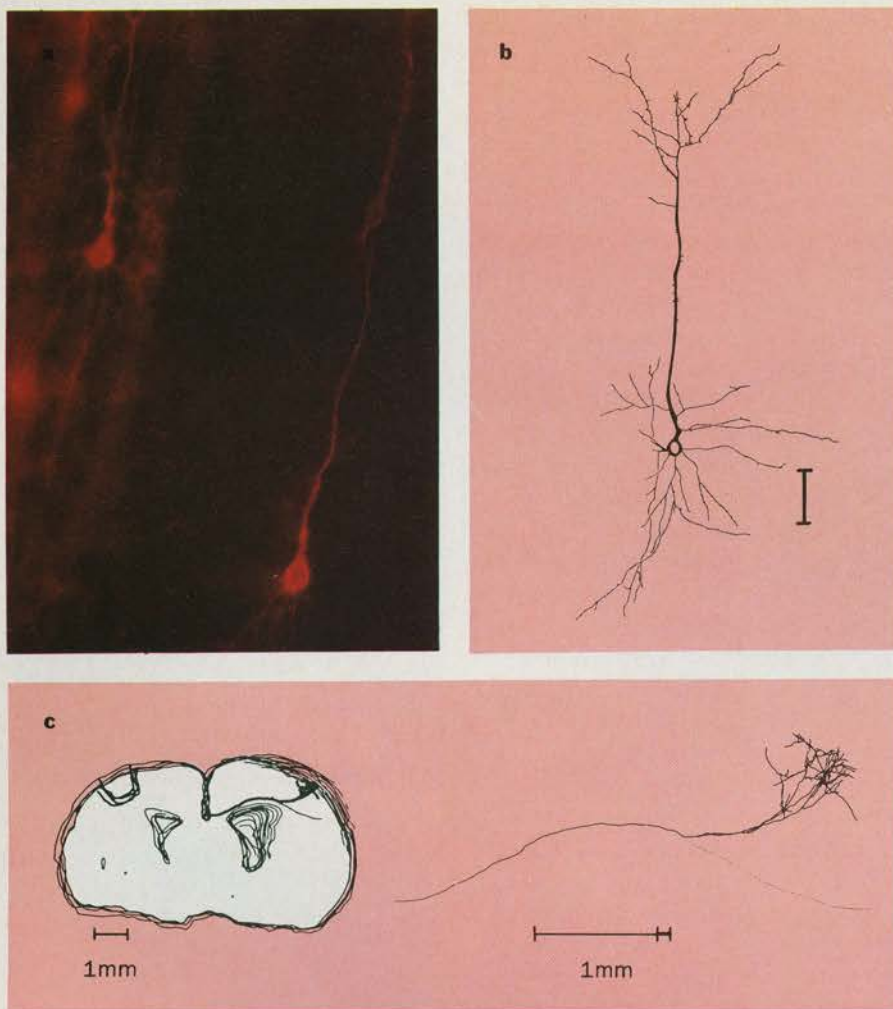


Figura 2. Foto de um neurônio caloso de hamster marcado com corante fluorescente vermelho (a). Os desenhos representam uma célula calosa com os prolongamentos que emergem de seu corpo (b) e uma fibra nervosa calosa (c).

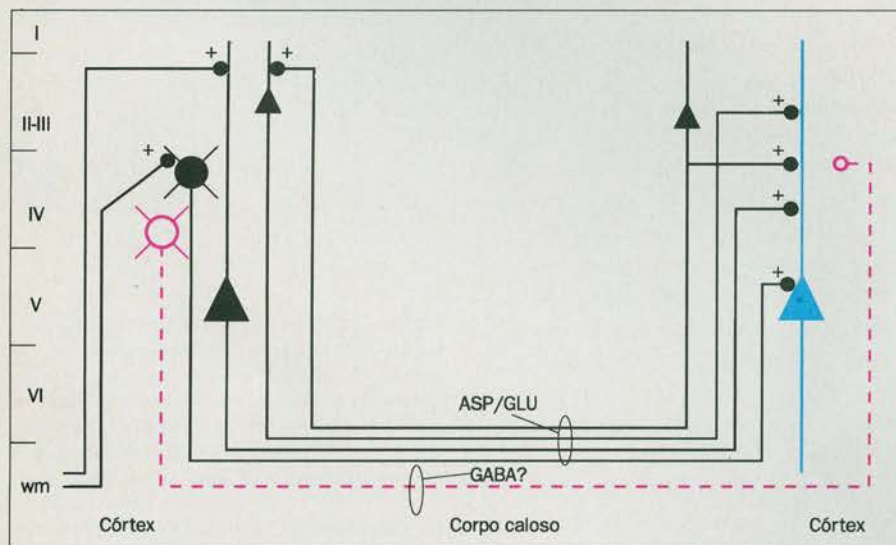


Figura 3. Desenho esquemático do circuito caloso, representando os neurônios calosos e seus alvos, em relação às camadas do córtex, numeradas à esquerda. Os sinais representam contatos excitatórios (+) e inibitórios (-). O aspartato/glutamato (ASP/GLU) e o ácido gama-aminobutírico (GABA) são neurotransmissores calosos.

fama...) com uma famosa frase: "*Nous parlons avec l'hémisphère gauche!*" Atualmente, a linguagem tornou-se o exemplo típico de assimetria funcional do cérebro humano.

Estudos recentes com pacientes que sofreram acidentes vasculares e outras lesões do córtex, em um ou no outro hemisfério, permitiram identificar diferentes áreas envolvidas com aspectos diversos da linguagem. Descobriu-se que na grande maioria dos indivíduos o hemisfério esquerdo é responsável por aspectos cognitivos, racionais, da linguagem, seja de sua expressão falada como da compreensão pela audição ou a leitura. Uma das áreas corticais do lado esquerdo processa a informação necessária para que o indivíduo possa articular a fala, expressando corretamente suas idéias (figura 4). Outra área, também no hemisfério esquerdo, permite que o indivíduo identifique e compreenda os sons da linguagem falada, emitidos por um interlocutor.

Interessantemente, descobriu-se em anos recentes que o hemisfério direito também participa da linguagem, só que dos seus aspectos afetivos, emocionais (ver 'A separação das emoções'). Ao falar, as palavras são emitidas com entonações, mímica facial e gestos cheios de carga afetiva. Todos sabemos que às vezes dizemos um sim que na verdade significa não, e vice-versa, dependendo do contexto em que nos encontramos, e do modo como falamos. Pois bem, áreas homólogas no hemisfério direito são responsáveis pela expressão e pela compreensão desses aspectos emocionais da linguagem.

Mas a linguagem não é a única função 'assimétrica'. Basta lembrar a preferência pelo uso da mão direita (comandada pelo hemisfério esquerdo), característica da maioria dos indivíduos. O número dessas funções lateralizadas cresceu muito após as experiências do neurocientista americano Roger Sperry, do Instituto Tecnológico da Califórnia, um dos ganhadores do Prêmio Nobel de 1981.

Sperry aplicou testes psicofísicos a pacientes epiléticos cujo corpo caloso havia sido cortado cirurgicamente para interromper a passagem das crises de um hemisfério a outro. Nesses indivíduos

O rastreamento dos neurônios

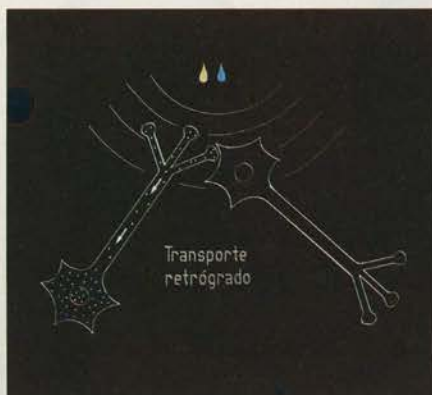
Os neurônios são células que possuem longos prolongamentos que se estendem à distância até neurônios-alvos com os quais estabelecem contacto e trocam informações elétricas e químicas. Como descobrir os alvos de um grupo de neurônios conhecidos, ou os neurônios de um alvo conhecido?

Para responder essa pergunta existe um arsenal de técnicas experimentais que permite a elucidação dos circuitos neurais dos animais em grande detalhe, mas ainda não permite

estudar o cérebro humano. Geralmente o pesquisador injeta mínimas quantidades de uma molécula neurotraçadora em uma certa região do cérebro, em um animal vivo, devidamente anestesiado. A molécula pode ser captada pelos corpos celulares da região e ser transportada pelo interior das fibras até o local onde estão os alvos mostrados na figura abaixo (a). Neste caso, o transporte é dito 'anterógrado'. Ou então pode ser captada pelos terminais situados na região injetada, e ser

transportada 'na contra-mão' acumulando-se nos corpos celulares (b). Aqui o transporte é chamado 'retrogrado'. E em alguns casos, pode ocorrer transporte 'bidirecional' (c).

Para revelar o 'rastro' do neurotraçador, o animal é sacrificado, seu cérebro é cortado em finíssimas fatias e quimicamente processado para tornar colorido (visível ao microscópio) o traçador. O rastro do traçador pode também ser revelado sem reações químicas, quando a molécula é fluorescente.



Representação esquemática dos tipos de transporte de substâncias marcadoras utilizadas para o rastreamento de fibras nervosas.

com o 'cérebro dividido', os hemisférios tinham dificuldade em 'comunicar-se', e um ficava sem saber o que se passava com o outro (ver 'O cérebro dividido'). Ambos funcionavam independentemente, como se o indivíduo tivesse dois cérebros! Desse modo, Sperry e seus colaboradores mostraram que não só a linguagem era lateralizada à esquerda: também a capacidade de realizar cálculos matemáticos e a leitura eram propriedades do hemisfério esquerdo na maioria das pessoas, enquanto o reconhecimento de faces, a percepção de sons musicais e a capacidade de reconstruir mentalmente objetos tridimensionais, paisagens e trajetos, eram funções melhor realizadas pelo hemisfério direito.

Outro grande passo foi dado pelo famoso neurologista americano Norman Geshwind, da Universidade Harvard, já falecido. Geshwind descobriu que na grande maioria dos indivíduos destros, cuja

linguagem era sabidamente uma função preferencial do hemisfério esquerdo, a área cortical relacionada à percepção de sons linguísticos era maior no lado esquerdo do que no direito. Às assimetrias funcionais associaram-se as assimetrias morfológicas, com a suposição inerente de que as últimas seriam a base material das primeiras (ver 'As Assimetrias Hemisféricas').

O corpo caloso e as assimetrias

A sugestão que surge imediatamente ao constatar os resultados de Sperry e Geshwind é a de que as comissuras, em particular o corpo caloso, podem estar relacionadas ao estabelecimento e à manutenção das assimetrias morfológicas e funcionais dos hemisférios cerebrais.

O pesquisador da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Sérgio Schmidt, então trabalhando em meu laboratório,

interessou-se por essa questão há cerca de seis anos e começou a investigar a ocorrência de assimetrias morfológicas e funcionais em uma cepa de camundongos mutantes que apresenta alguns indivíduos nascidos sem o corpo caloso, ou com este muito pequeno. Junto com Egas Caparelli-Daquer, Schmidt logo verificou que cada camundongo, fosse normal ou acaloso, apresentava sempre um hemisfério maior que o outro. Tomada a população dos animais normais como um todo, a maioria tinha o hemisfério esquerdo maior que o direito. No entanto, dentre os camundongos acalosos metade (não a maioria) tinha o hemisfério esquerdo maior, e a outra metade tinha o direito maior. A conclusão foi que de algum modo o corpo caloso teria influenciado o direcionamento da assimetria morfológica entre os hemisférios para o lado esquerdo na maioria desses camundongos,

A separação das emoções

Qual das três fotos comunica maior carga emocional? A maioria dos observadores apontará a foto da esquerda. Momentos diferentes do mesmo indivíduo? Não. Trata-se de montagens fotográficas: a foto do centro é autêntica. A da esquerda foi montada com dois lados esquerdos da face, sendo um deles invertido para simular um lado direito, e retocado na junção. A foto da direita foi feita do mesmo modo, mas com os dois lados direitos.



Por que a montagem dos lados esquerdos da face veicula maior carga emocional? A interpretação é do americano H. Sackheim, o autor dessa experiência curiosa: a hemiface esquerda é controlada essencialmente pelo hemisfério direito, sendo sua maior carga emocional forte sugestão de que esse hemisfério especializa-se nas funções afetivas, em contraposição ao seu homólogo oposto, mais 'racional' e 'calculista'.

durante o desenvolvimento.

Experimentos mais recentes feitos por Caparelli-Daquer e Schmidt, agora utilizando camundongos de cepas normais nascidos acalosos por exposição a irradiação ionizante pré-natal, confirmaram os primeiros resultados.

A presença do corpo caloso durante o desenvolvimento, portanto, devia ser importante para o estabelecimento das assimetrias, o que tornou ainda mais relevante o estudo que já fazíamos dos mecanismos de desenvolvimento dos circuitos inter-hemisféricos.

Os mecanismos de desenvolvimento do corpo caloso

No hamster, Cecília Hedin Pereira havia mostrado que as primeiras fibras calosas cruzavam a linha média no último dia de gestação, ainda no interior do útero. Na ocasião ficamos em dúvida sobre a presença de fibras pioneiras que pudessem 'guiar' as demais em direção ao hemisfério oposto, mas elas foram depois encontradas no corpo caloso do rato por um grupo de pesquisadores norte-americanos, e por Mario Pires-Neto em nosso laboratório, na comissura anterior do hamster.

Cecília Hedin-Pereira, que tem estudado atualmente, junto com Sonal Jhaveri, o desenvolvimento morfológico de fibras calosas individuais, conseguiu mapear o cronograma e vários dos processos pelos quais passa o estabelecimento dos circuitos calosos durante o desenvolvimento. Seus resultados, tomados em conjunto com aqueles obtidos por outros laboratórios em diferentes países e com diversas espécies, permitiram conhecer as estratégias de desenvolvimento dessas fibras inter-hemisféricas.

Assim, logo ao nascer, um número cada vez maior de neurônios do córtex emite prolongamentos em direção ao hemisfério oposto (figura 5). Esse número aumenta muito, ao ponto de exceder bastante o número de fibras do corpo caloso do animal adulto.

Estimativas numéricas foram feitas para o gato e para o macaco, respectivamente pelo italiano Giorgio Innocenti e colaboradores, trabalhando na Universidade de Lausanne, Suíça, e pelo grupo do iugoslavo Pasko Rakic, trabalhando na Universida-

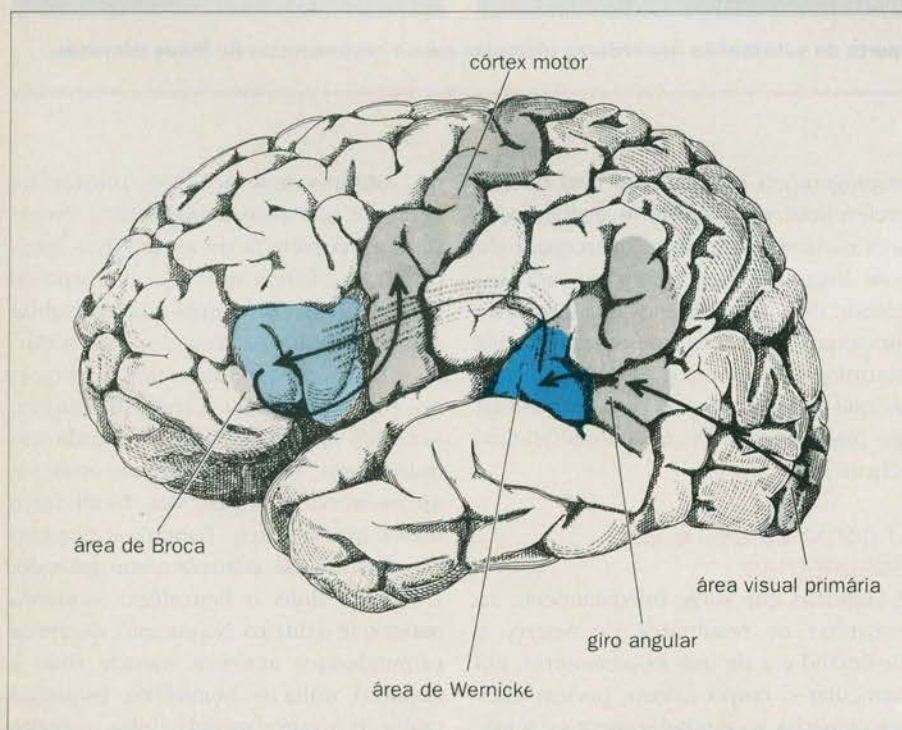


Figura 4. Vista lateral do hemisfério esquerdo de um ser humano, mostrando a área responsável pela expressão racional da fala (em azul claro) e a área responsável pela compreensão da linguagem (em azul escuro). No hemisfério direito, essas regiões têm funções diferentes. Quando um indivíduo lê algo, a informação que chega à área visual é transferida à área de compreensão, depois passa à área de expressão para que os movimentos da fala sejam programados.

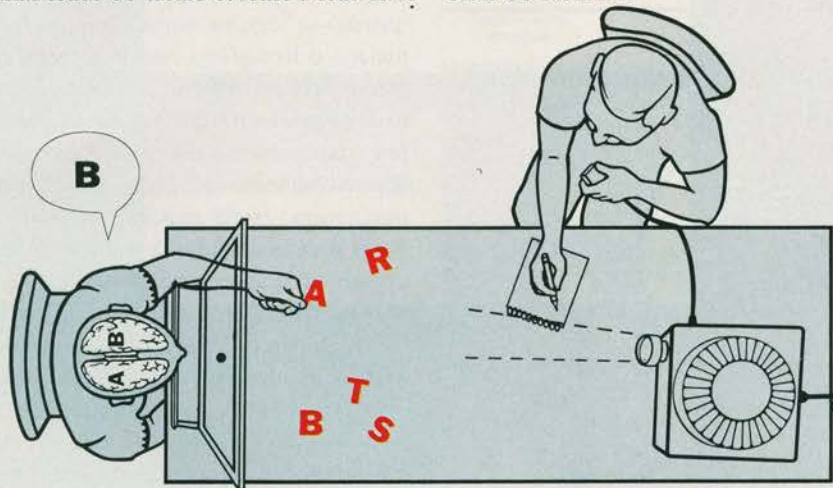
O cérebro dividido

O experimento que valeu a Roger Sperry o Prêmio Nobel de 1981 é engenhoso. Um indivíduo com o cérebro dividido (com o corpo caloso seccionado cirurgicamente) senta-se defronte a uma tela, atrás da qual há um projetor de diapositivos preparado para projetar imagens na tela apenas durante 100 milésimos de segundo. O indivíduo fixa o centro da tela com os dois olhos abertos, e o experimentador projeta uma letra B à direita da tela, e uma letra A à esquerda. A duração do estímulo é tão rápida que não há tempo do indivíduo sequer mover os olhos.

Perguntado sobre o que viu, responde: – A letra B. Mas quando solicitado a escolher o que viu com a mão esquerda, por baixo da tela e sem o auxílio da visão, dentre várias letras de cartão escolhe a letra A. A

explicação: o hemisfério lingüístico é o esquerdo (assumindo que o indivíduo testado é destro), e responde verbalmente descrevendo o que viu: a letra B. A letra A foi percebida apenas pelo hemisfério direito, incapaz de ‘falar’, mas capaz de comandar a mão esquerda que reconhece a letra certa. Como o corpo caloso está interrompido, não há comunicação entre os hemisférios. O esquerdo, lingüístico, não sabe o que o direito viu, e vice-versa.

Sperry não parou aí. Elaborou uma extensa bateria de estímulos (números, cálculos, frases, imagens com conteúdo emocional, e assim por diante), devidamente projetados à esquerda ou à direita, e com isso pôde determinar o repertório de especializações dos hemisférios cerebrais do Homem.



lar a morte celular natural (ver 'Fatores neurotróficos: moléculas de vida para células nervosas', neste número). Nos roedores, por exemplo, durante a primeira semana pós-natal, aumenta expressivamente a perda de células nervosas no córtex, diminuindo posteriormente. O mesmo foi demonstrado em vários laboratórios, utilizando espécies e regiões neurais diferentes. O resultado dessas pesquisas mostrou que a sobrevivência dos neurônios jovens depende da disponibilidade de moléculas tróficas, uma família de moléculas essenciais à sobrevivência dos neurônios, obtidas em maior ou menor quantidade pela competição entre eles em busca de seus alvos, ou em busca das fibras que os poderão inervar.

Essa estratégia dual de desenvolvimento (progressiva-regressiva) talvez contivesse dentre os seus mecanismos de operação alguns que estariam envolvidos no processo de direcionamento das assimetrias hemisféricas. Foi isso que supuseram Schmidt e Caparelli-Daquer, ao proporem uma hipótese que depois detalhamos juntos.

O desenvolvimento das assimetrias

Seria intuitivo pensar que o cérebro começa simétrico, durante a embriogênese, tornando-se depois assimétrico por algum mecanismo desconhecido. No entanto, não só esta hipótese é improvável, como várias evidências realmente já a descartaram. A condição de simetria, na natureza, é bastante rara. Nossas mãos e nossos pés são assimétricos. Nossa face é assimétrica. Nossos órgãos dispõem-se assimetricamente dentro do corpo. Os seres vivos em geral, examinados com cuidado, são geralmente assimétricos. E são raros os exemplos de perfeita simetria entre os objetos naturais inanimados. Assim, o mais provável seria encontrar assimetria, e não simetria, no cérebro dos embriões. Foi exatamente o que se encontrou: desde os primeiros estágios da gestação, em várias espécies inclusive no homem, os hemisférios apresentam sinais de assimetria morfológica. Também desde cedo os fetos humanos apresentam preferência manual, como mostram os registros de ultra-som que apresentam imagens de bebês sempre com o mesmo dedo na

de Yale, nos Estados Unidos. Nesses animais, o número de fibras calosas dos animais recém-nascidos excede em até 70% o dos animais adultos! Além disso, verificou-se que a distribuição dos neurônios calosos ocupa homogeneamente toda a superfície do córtex, após o nascimento, tornando-se no entanto heterogênea mais tarde, com regiões corticais repletas de células calosas e outras desprovidas completamente delas como visto na figura 5.

O que acontece com as células calosas que desaparecem? Giorgio Innocenti, na Suíça, e Dennis O'Leary, na Universidade Washington, em St. Louis, nos EUA, responderam simultânea e independentemente essa questão: os neurônios calosos juvenis que 'desaparecem' não morrem,

mas apenas eliminam seus prolongamentos inter-hemisféricos, emitindo outros (ou conservando colaterais) para regiões cerebrais do mesmo lado. Deixam então de ser 'calosos', não se apresentando marcados pelas técnicas de rastreamento usuais.

A conclusão desses experimentos foi que o circuito caloso passa por uma fase progressiva em que cresce gradativamente o número de neurônios emitindo fibras para o hemisfério oposto, seguida por uma fase regressiva, caracterizada pela eliminação seletiva de algumas (mas não de todas) as fibras inter-hemisféricas.

Outros eventos regressivos haviam sido também detectados no córtex dos mamíferos em desenvolvimento, em particu-

As assimetrias hemisféricas

Não só o Homem possui hemisférios assimétricos. Também os animais. E não são apenas morfológicas as assimetrias, mas funcionais, comportamentais e bioquímicas. Os roedores, por exemplo, têm preferência de uso de uma das patas, como o Homem prefere utilizar uma das mãos. Só que no Homem a imensa maioria dos indivíduos é destra, e poucos são canhotos, enquanto entre os roedores metade é formada de destros, a outra metade de canhotos. Essa é uma assimetria funcional que nos roedores tem caráter apenas individual, mas não populacional.

Encontrou-se também entre os roedores assimetrias bioquímicas: a quantidade do neurotransmissor dopamina em uma região

motora do cérebro, o núcleo caudado, é maior em um dos lados, assim como seu metabolismo, liberação e captação. A mesma assimetria, desta vez fortemente direcionada à esquerda, foi encontrada em tecido nervoso humano analisado *post-mortem*.

E as assimetrias não estão presentes apenas entre os mamíferos. É bem conhecida a descrição feita pelo argentino Fernando Nottebohm, de que a região cerebral que comanda o canto dos canários é mais volumosa à esquerda do que à direita. Além disso, nesses animais a assimetria é diretamente influenciada pelos níveis de hormônios masculinos, e justamente por isso cantam melhor os canários machos do que as fêmeas!

Portanto, se alguma função tivesse o corpo caloso em desenvolvimento com relação às assimetrias hemisféricas, tal poderia ser a estabilização de seu caráter oscilatório (instável) inicial.

O corpo caloso e a estabilização das assimetrias

A hipótese que Schmidt e Caparelli-Daquer imaginaram seria a seguinte (figura 6): durante o desenvolvimento, tanto pela proliferação irregular de células nervosas como por morte celular natural assimétrica entre os hemisférios cerebrais, o tamanho dos hemisférios ou de áreas corticais específicas seria variável (assimetrias morfológicas precoces), refletindo as oscilações do número de neurônios em cada momento. A uma fase de predominância numérica do hemisfério esquerdo (ou de uma área cortical à esquerda) se seguiria outra em que predominaria o hemisfério direito, e assim por diante. Sendo maior em cada ciclo o número de neurônios de um determinado hemisfério, no momento em que se iniciasse o desenvolvimento do corpo caloso (fase progressiva), seria maior o número de fibras calosas dirigidas desse lado ao lado oposto, do que no sentido inverso.

Suponhamos que nesse momento estivesse predominando o hemisfério esquerdo. Consequentemente, mais fibras calosas estariam competindo pelos neurônios-alvos do hemisfério direito, em desfavor das células desse mesmo hemisfério. Nessa competição por moléculas tróficas, em virtude de seu domínio numérico, seriam 'vitoriosos' os neurônios calosos situados no hemisfério esquerdo, e morreriam mais acentuadamente as células nervosas (principalmente não-calosas) do lado direito. Esse processo terminaria por estabilizar a assimetria em favor do hemisfério esquerdo. Se esses processos ocorressem de modo mais ou menos sincronizado na maioria dos animais de cada idade, como seria de esperar, a população seria majoritariamente assimétrica para a esquerda. Os animais cujo desenvolvimento estivesse dessincronizado da maioria teriam a direção de sua assimetria estabilizada no ciclo seguinte, terminando portanto assimétricos à direita.

Como todas as hipóteses científicas, também esta deve ser validada pelos expe-

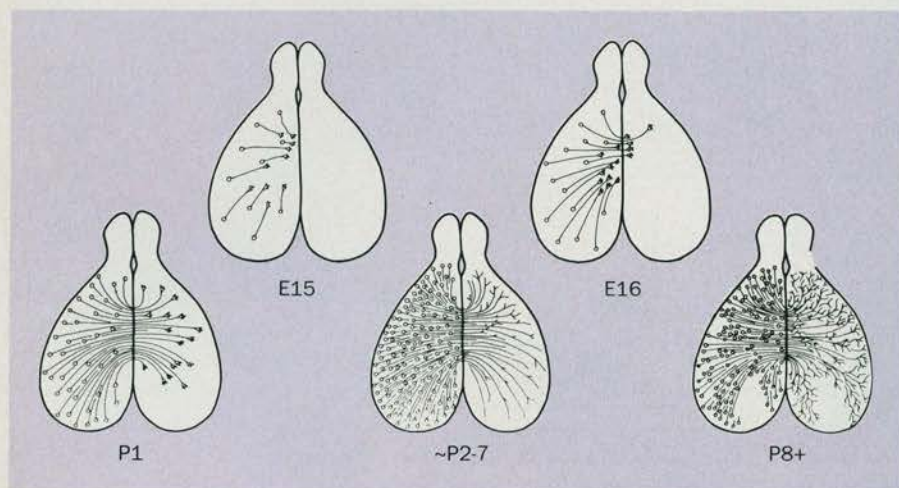


Figura 5. Desenho esquemático representando as etapas do desenvolvimento caloso no hamster. Nos últimos dias de gestação (E15 e E16) as fibras calosas procuram a linha média e cruzam para o hemisfério oposto. Na primeira semana pós-natal (P1 a P7), grande número de células calosas ocupam toda a extensão do córtex. Posteriormente, no entanto, (P8+), muitas fibras calosas são eliminadas e aparecem 'claros' no córtex, desprovidos de neurônios calosos.

boca, dentro do útero da mãe. Portanto, como se diria em jargão de informática: a assimetria é a condição *default* do cérebro em desenvolvimento.

Mas o que acontece durante o desenvolvimento? São poucos os trabalhos existentes, mas eles indicam que as assimetrias precoces são instáveis ou oscilatórias. Isso foi constatado pelo russo Vsevolod Bianki, da Universidade de São Petersburgo, estudando os traçados da atividade elétrica provocada por estimulação

sensorial, no cérebro de gatos recém-nascidos, juvenis e adultos.

Foi o que verificou também o americano Robert Thatcher e seus colaboradores, analisando as ondas do eletroencefalograma de crianças de diferentes idades, até a vida adulta. No gato como no homem, ora predominava a atividade do hemisfério esquerdo, ora a do hemisfério direito, alternadamente até um certo momento (próximo à adolescência) em que tudo se estabilizava e esses ciclos desapareciam.

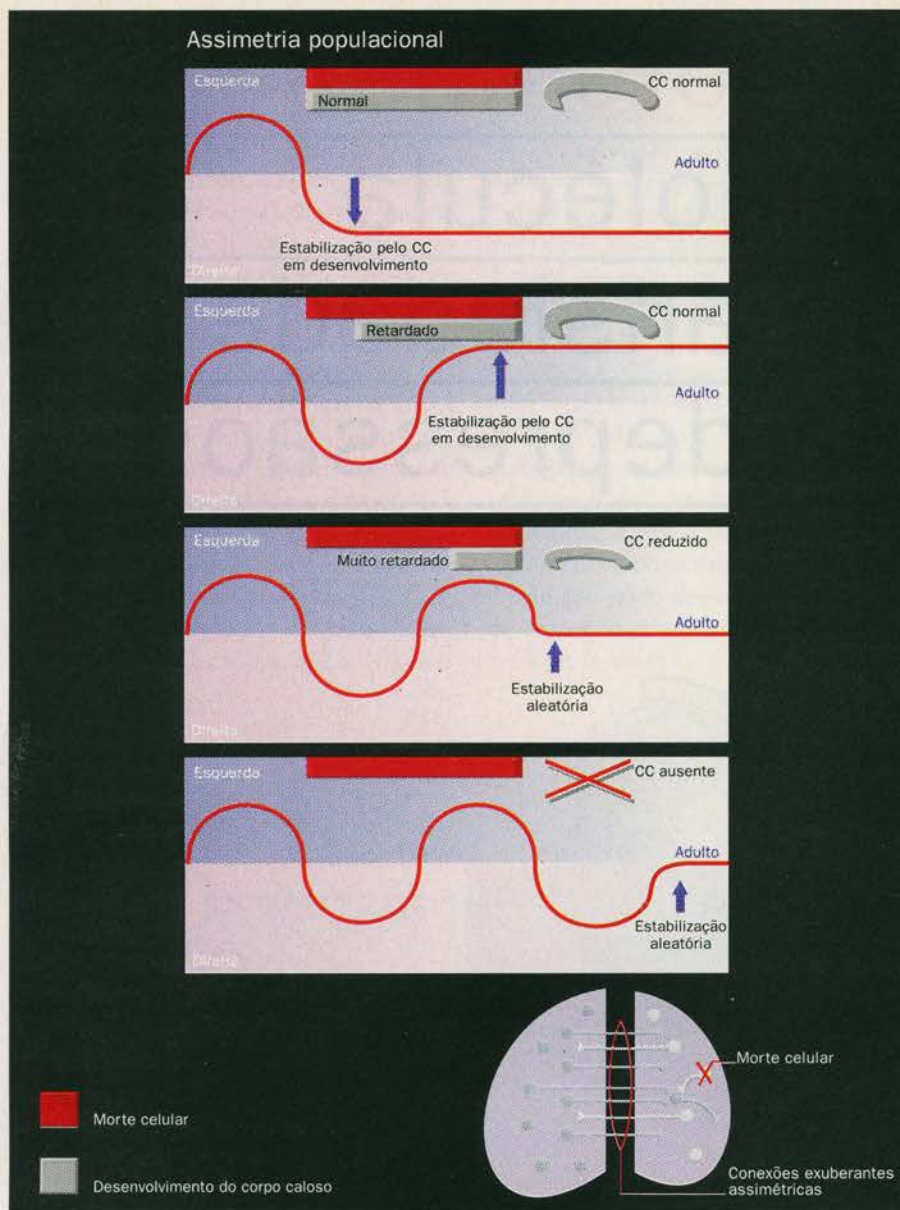


Figura 6. Hipótese imaginada por Sérgio Schmidt e Egas Caparelli-Dáquer para explicar a ação do corpo caloso no estabelecimento das assimetrias hemisféricas. Explicações mais detalhadas estão no texto.

mentos antes de poder ser considerada verdadeira. Neste caso, a hipótese assume que o circuito caloso é assimétrico durante o desenvolvimento, o que não está ainda comprovado experimentalmente. Pressupõe também que o desenvolvimento das assimetrias é oscilatório, para o que existem algumas evidências já descritas, ainda pouco numerosas. Finalmente, assume que o processo de morte celular natural se torne assimétrico entre os hemisférios, por ação das fibras calosas juvenis. É fato que estas existem em número enorme durante o desenvolvi-

mento, mas ainda não se demonstrou assimetria de morte celular natural entre um e outro lado do córtex cerebral.

Além das evidências que foram mencionadas, existem alguns indícios que apóiam essa hipótese. Entre os camundongos, por exemplo, algumas cepas que não apresentam distúrbios do corpo caloso têm o hemisfério direito maior que o esquerdo para a maioria da população. Nas cepas que apresentam atraso de desenvolvimento do corpo caloso, como a que mencionamos anteriormente, a assimetria favorece o hemisfério esquerdo,

sugerindo que a estabilização se dá no ciclo seguinte da oscilação das assimetrias. Nessas mesmas cepas, o grupo de animais com corpo caloso acentuadamente pequeno (desenvolvimento muito atrasado do corpo caloso) ou então ausente, não apresenta assimetria populacional, ou seja, metade dos animais tem um hemisfério maior, metade tem o outro maior. A estabilização das assimetrias de cada camundongo, neste caso, ocorreria por outros mecanismos sujeitos ao acaso, em qualquer fase dos ciclos oscilatórios.

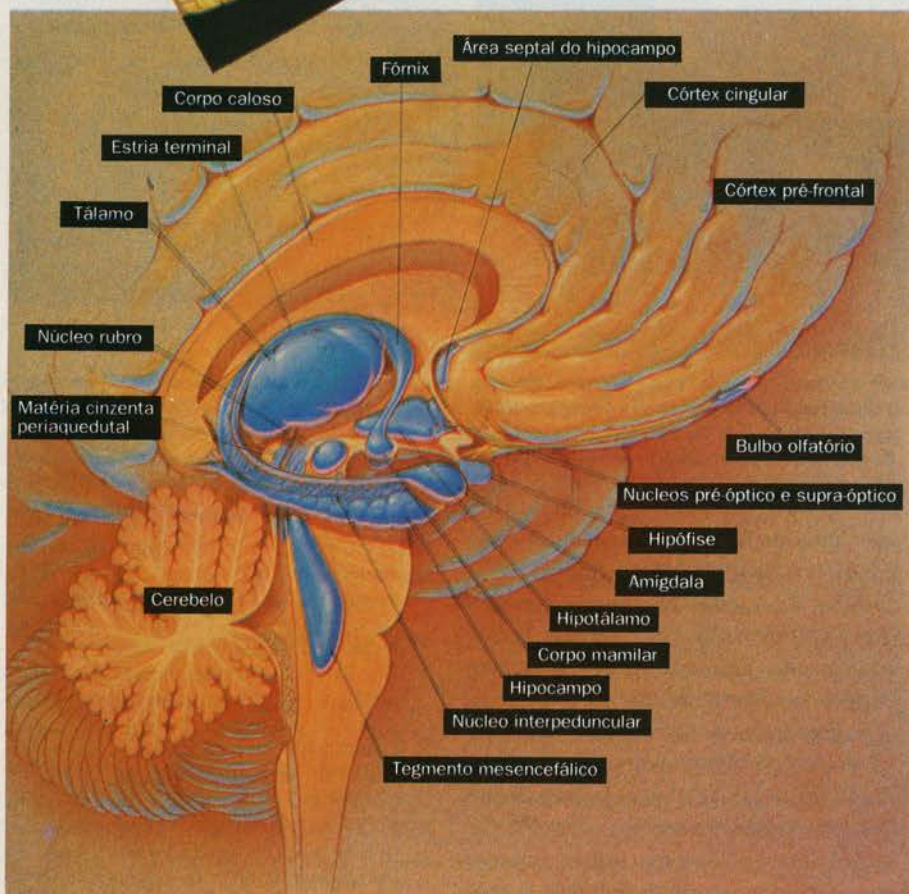
Em suma, é certo que os nossos dois cérebros não são iguais, nem quanto à sua forma, nem quanto à sua função. Parece possível que o grande responsável pela especialização dos hemisférios é o corpo caloso, a maior das comissuras cerebrais. Se a especialização hemisférica é vantajosa, como se supõe para quase tudo que permanece na evolução, pode-se imaginar que se acentuará ao longo do tempo evolutivo, o que certamente levará ao aumento das comissuras. Nossos descendentes longínquos, podemos fantasiar, terão hemisférios cerebrais fortemente diferentes, inteiramente especializados. Serão homens de duas mentes, duas consciências, dois espíritos?

Sugestões para leitura

- A.C. GUYTON. "O córtex cerebral; funções intelectuais do cérebro e aprendizado e memória". Cap. 19 de: *Neurociência Básica*. 2ª ed. Trad. C.L. Caetano de Araújo. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1993.
- A. MACHADO. "Estrutura e funções do córtex cerebral". Cap. 27 de: *Neuroanatomia Funcional*. 2ª ed. São Paulo, Atheneu, 1993.
- N. GESHWIND. "Specializations of the human brain" In: *Scientific American*, Set. 1979, pp. 108-117.
- R. LENT & S.L. SCHMIDT. "The ontogenesis of the forebrain commissures and the determination of brain asymmetries". In: *Progress in Neurobiology*, vol. 40, pp. 249-276, 1993.

Frederico Graeff
Francisco Guimarães
John Deakin

Serotonina: a molécula da ansiedade e da depressão



Localização das principais estruturas do sistema límbico.

Frederico Graeff é Professor Titular da USP, em Ribeirão Preto, onde dirige o Laboratório de Psicobiologia, dedicado há muitos anos à elucidação dos mecanismos biológicos dos distúrbios mentais.

Francisco Guimarães é Professor Associado da Faculdade de Medicina da USP, e John Deakin é Professor da Universidade de Manchester, na Inglaterra.

Quando nos julgamos ameaçados, sentimos medo ou ansiedade. Quando perdemos algo ou alguém que prezamos, sentimos tristeza. Assim, a ansiedade volta-se para o futuro e pode ser aliviada se eliminarmos a fonte ou a percepção da ameaça. Já a tristeza, que desmotiva a ação, advém de algo ruim que já aconteceu, não havendo nada que se possa fazer. Embora desagradáveis, ambos são estados emocionais normais e necessários, posto que têm valor adaptativo frente às alterações do meio que nos cerca.

Contudo, como todas as funções do organismo, as emoções podem se des-

regular. Então, a ansiedade se torna exagerada em relação aos riscos que a pessoa está objetivamente correndo, prejudicando o desempenho de tarefas que exigem concentração e 'sangue frio'. Pode também ser muito prolongada, ou voltar a ocorrer muito tempo depois de um episódio traumático. Há ainda pessoas que sentem medo exagerado (fobia) de determinados objetos ou situações e outras que têm surtos agudos de pavor súbito e imotivado, denominados ataques de pânico. Estas são diferentes formas de ansiedade patológica. Por sua vez, o estado de tristeza que se verifica após uma perda pode ser muito intenso e prolongado, desproporcio-

nal ao agravo sofrido. Pode mesmo advir quase espontaneamente e acompanhar-se de claras alterações de funções fisiológicas, como perda do apetite e do sono. Trata-se, então, do distúrbio afetivo denominado depressão.

Abundantes evidências, tanto de natureza clínica como experimental, apontam para um conjunto de regiões do cérebro – o sistema límbico – como sendo o principal substrato neural das emoções. Esse sistema compreende diferentes agrupamentos de neurônios, distribuídos em diversos pontos do cérebro, que estão interconectados por uma rede complexa de fibras nervosas (ver 'Sistema límbico e emoções').

Sistema límbico e emoções

A princípio, o conceito de sistema límbico era meramente anatômico. Limbo quer dizer orla ou borda. Por isso, em 1878 o neurocirurgião francês Pierre Paul Broca utilizou, pela primeira vez, a expressão sistema límbico, para designar o anel cortical da face medial do cérebro que margeia o tronco cerebral, como mostra a figura da página 50.

Em 1937, o neuroanatomista norte-americano James W. Papez revisou evidências experimentais e clínicas e propôs o circuito que veio a ter seu nome: giro cíngulo – córtex entorrinal – hipocampo – corpo mamilar – tálamo anteroventral – giro cíngulo (figura abaixo). O circuito de Papez deveria desempenhar um papel crítico na elaboração das emoções.

Por volta da mesma época, Heinrich Klüver e Paul C. Bucy, da Universidade de Chicago (EUA), descreveram o quadro de hipersexualidade e inadequação sexual – animais lesados tentavam copular com outras espécies ou mesmo com objetos inanimados –, somado à diminuição da agressividade e à tranquilidade, que se seguia à lesão – experimental ou clínica – do pólo do lobo temporal. Posteriormente verificou-se que a amígdala era a estrutura crítica na gênese da síndrome de Klüver-Bucy, como esse conjunto de sintomas foi finalmente denominado.

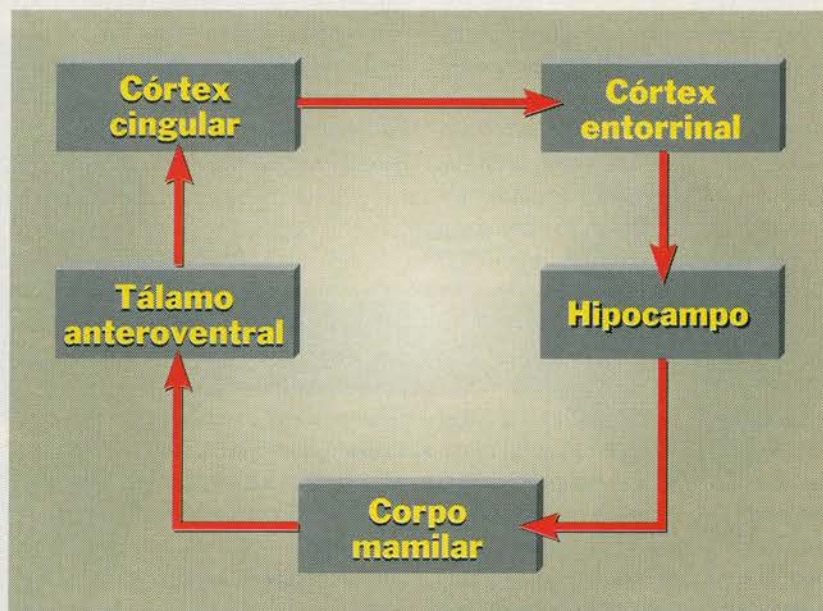
Em 1949 o neurocientista norte-americano Paul MacLean consolidou o

conceito do sistema límbico como o de um verdadeiro cérebro visceral-emocional, nele incorporando o hipotálamo, centro que comanda a expressão visceral e hormonal dos estados emocionais. Já na década de 60, o neuroanatomista holandês Walle Nauta salientou a importância das conexões dessas estruturas do cérebro anterior com o mesencéfalo, estendendo o sistema límbico – agora uma entidade antes funcional do que anatômica – até o tronco cerebral.

Finalmente, em 1985, outro neuroanatomista holandês, Rudolph Nieuwenhuys, chamou a atenção para aspectos neuroquímicos, notando que o sis-

tema límbico compõe-se de um conjunto de estruturas que contém altas concentrações de neuropeptídeos, e de um sistema adjunto que contém outras substâncias, sobretudo monoaminas, como a noradrenalina, a dopamina e a serotonina (5-HT).

As fibras dos neurônios monoaminérgicos, originárias do tronco cerebral, são muito difusas, cada uma innervando quase todas as estruturas límbicas. Por isso, acredita-se que as monoaminas devam exercer uma função sobretudo de regulação sobre o funcionamento do sistema límbico, e, conseqüentemente, sobre as emoções.



No caso da ansiedade, há evidências de que os sinais nervosos gerados por estímulos ou situações de perigo atingem a amígdala, um importante componente do sistema límbico, seja por vias diretas, subcorticais, ou após várias etapas de análise e síntese corticais. De qualquer modo, a função da amígdala seria a de conferir conotação afetiva à percepção da ameaça, bem como a de avaliar o grau de perigo que esta representa para o organismo.

O resultado dessa computação seria transmitido a estruturas situadas junto à linha mediana da base do cérebro, repre-

sentadas principalmente pelo hipotálamo medial e pela matéria cinzenta periaquedutal. Estas últimas seriam responsáveis pela organização e expressão das manifestações comportamentais, neurovegetativas e hormonais do medo, que constituem a denominada reação de defesa. Também fazem parte da reação de defesa alterações da senso-percepção, entre as quais destaca-se a diminuição da dor, que interfere com o bom desempenho dos comportamentos defensivos.

Ao contrário da ansiedade, a depressão é uma condição exclusivamente pato-

lógica. Além disso, embora o aspecto relacionado com o humor seja predominante, suas manifestações são múltiplas e, às vezes, opostas: perda da capacidade de sentir prazer (anedonia), retardo ou agitação psicomotora, insônia (porém em alguns casos excesso de sono), anorexia (mas ocasionalmente aumento do apetite) e outras manifestações. Não surpreende, portanto, que nosso conhecimento sobre as bases neurais da depressão seja mais limitado do que sobre a ansiedade.

A investigação do modo de ação dos medicamentos psicoterapêuticos tem

Serotonina, mensageira entre neurônios

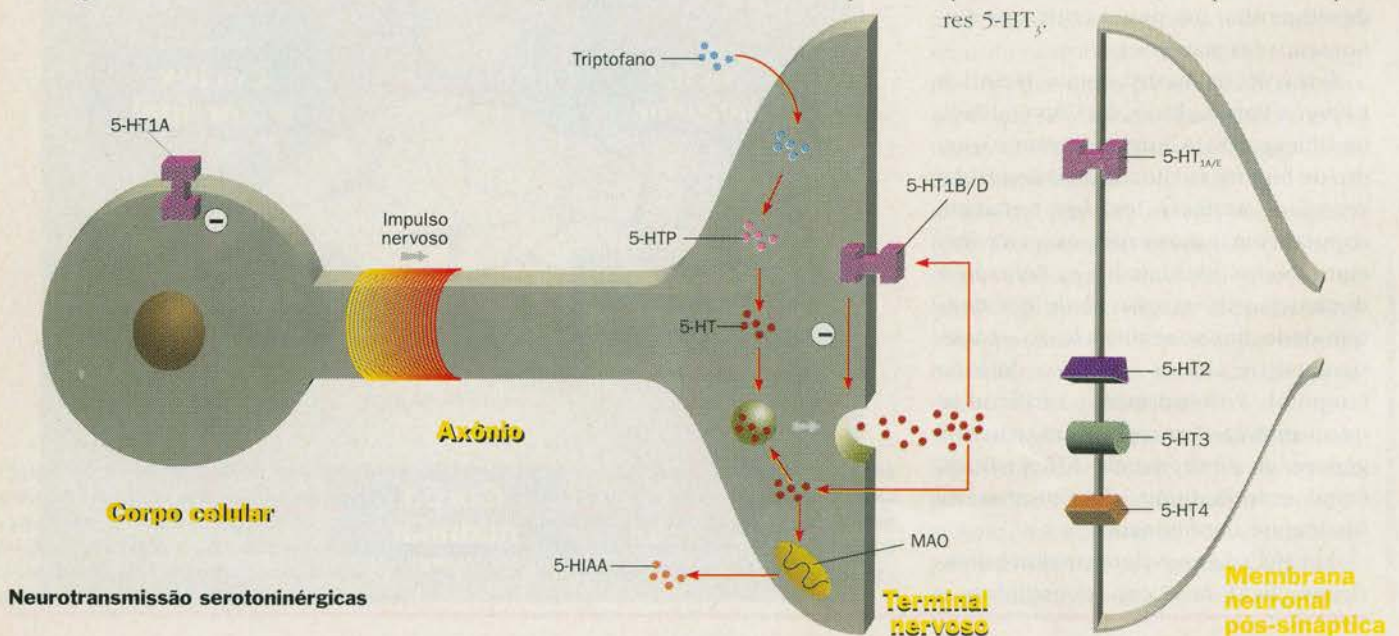
Os corpos celulares dos neurônios que utilizam a 5-HT como neurotransmissor (neurônios serotoninérgicos) estão situados na linha mediana do tronco cerebral, como se pode ver na figura 3, formando agrupamentos denominados núcleos da rafe. Os mais rostrais (mais próximos do cérebro) acham-se no mesencéfalo, e chamam-se, de acordo com sua posição, núcleo mediano e núcleo dorsal da rafe. Deles partem fibras nervosas em direção ao cérebro, que inervam uma multiplicidade de estruturas. Existem evidências de que as projeções de cada um desses núcleos são distintas do ponto de vista morfológico, da relação com o tipo de receptores pós-sinápticos e, pelo menos parcialmente, das estruturas inervadas (figura 3).

Nos neurônios da rafe a serotonina é sintetizada a partir do aminoácido triptofano, o qual, após ser captado ativamente, é transformado por ação enzimática em 5-hidróxi-triptofano (5-HTP) e depois em 5-HT. A 5-HT que se forma é estocada em vesículas existentes na extremidade das fibras nervosas, como mostra a figura abaixo. Quando da chegada do impulso nervoso, ela é liberada na fenda sináptica, onde pode atuar em diversos subtipos de moléculas receptoras localizadas na membrana do neurônio seguinte.

Esses receptores são conhecidos pelas siglas: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT₂, 5-HT₃ e 5-HT₄. No primeiro neurônio, o que libera 5-HT, existem ainda receptores que inibem a própria liberação do neurotransmissor. Após a

transmissão de informação efetuada pela serotonina, ela precisa ser inativada. Isso ocorre por meio de sua retirada da fenda sináptica através da recaptação pelo terminal nervoso.

Algumas drogas antidepressivas, como a imipramina, bloqueiam essa recaptação. A degradação da 5-HT se dá principalmente pela enzima monoaminoxidase (MAO) sendo o principal produto resultante o ácido 5-hidróxi-indol-acético (5-HIAA). Essa enzima é inibida por algumas drogas antidepressivas como a fenelzina. Alguns ansiolíticos atuam diretamente em receptores da 5-HT. Assim, a buspirona e análogos estimulam receptores 5-HT_{1A}, a ritanserina bloqueia receptores 5-HT_{2/1C}, e vários compostos, entre os quais o ondansetron, bloqueiam receptores 5-HT₃.



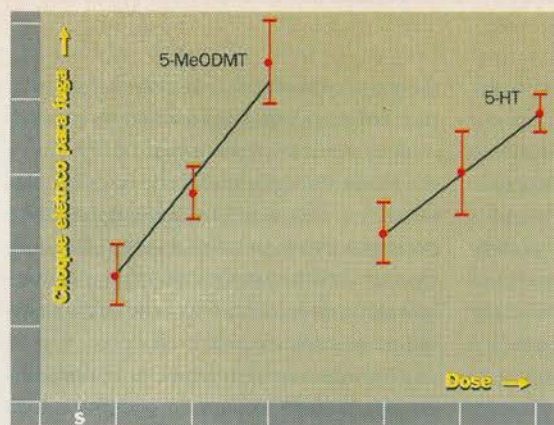


Figura 1. Efeito antiaversivo da 5-HT e de uma droga que estimula diretamente seus receptores (5-MeODMT) microinjetados na região do cérebro que provoca fuga (MCPD). O gráfico crescente indica que maiores choques elétricos no cérebro do rato são necessários para provocar a fuga. A letra S indica o valor (baixo) do choque elétrico quando se injeta uma solução salina inócua na mesma região cerebral. A conclusão é que a estimulação dos receptores de 5-HT inibe a reação de fuga do animal.

contribuído expressivamente para o conhecimento das bases neuroquímicas da ansiedade e da depressão, apontando para a importância de vários neurotransmissores nessas condições patológicas. Neste artigo focalizaremos em especial um neurotransmissor: a serotonina, também chamada 5-hidroxitriptamina ou simplesmente 5-HT (ver 'Serotonina, mensageira entre neurônios')

Muitos estudos experimentais sobre a ação dos medicamentos ansiolíticos têm utilizado o teste de conflito ou de punição. Nesse modelo animal de ansiedade, uma resposta instrumental, como a de pressionar uma alavanca, no rato, ou a de bicar um disco, no pombo, é mantida pela apresentação contínua ou intermitente de uma recompensa (água ou alimento), mas pode ser ao mesmo tempo suprimida pela aplicação de um estímulo nocivo, em geral um choque elétrico desconfortável. Caracteristicamente, os agentes ansiolíticos desinibem os comportamentos suprimidos por punição, numa ampla faixa de doses, enquanto outras classes de compostos psicoterapêuticos, como antidepressivos, psicoestimulantes, e opióides, não o fazem (ver 'Ansiedade: uma perspectiva biológica', em *Ciência Hoje*, nº 20).

Foi utilizando testes de conflito que se colheram os primeiros resultados relacionando a 5-HT com a ansiedade. Verificou-se, por exemplo, que uma droga inibidora da síntese de 5-HT, bem como diversos compostos que bloqueiam receptores pós-sinápticos do mesmo neurotransmissor, liberavam o comportamento punido, tal como fazem os ansiolíticos.

Por sua vez, a aplicação de drogas que aumentam a atividade da 5-HT tendia a acentuar a supressão de respostas deter-

minada pela punição. Além disso, um efeito anticonflito foi conseguido aplicando-se a toxina 5,7-di-hidroxitriptamina no mesencéfalo do rato, de forma a destruir as fibras nervosas que utilizam a 5-HT, cujos neurônios situam-se nos núcleos da rafe do mesencéfalo, e que inervam extensos territórios do cérebro, inclusive as estruturas do sistema límbico referidas anteriormente. Esses e outros resultados forneceram fortes indicações de que as fibras serotoninérgicas que inervam a amígdala sejam muito importantes na mediação dos efeitos pró-conflito da 5-HT.

Entretanto, o papel da 5-HT não parece ser apenas o de facilitar a ansiedade. De fato, experimentos realizados principalmente em nossos laboratórios sugerem que em outras regiões do cérebro a 5-HT atenua a ansiedade. É o que acontece na matéria cinzenta periaquedutal dorsal (MCPD) do mesencéfalo (ver 'Sistema límbico e emoções').

Numa série desses estudos, utilizamos uma estimulação elétrica da MCPD capaz de induzir a fuga em ratos colocados numa caixa de vai-e-vem. Verificou-se, assim, que a microinjeção na MCPD da própria 5-HT ou de uma droga que estimula diretamente seus receptores pós-sinápticos atenuava esse efeito aversivo (de provocar a fuga) da estimulação elétrica da MCPD (figura 1).

Em um experimento subsequente, verificamos que essa ação antiaversiva da 5-HT era antagonizada pela administração prévia na MCPD de um bloqueador dos receptores 5-HT_{2/1C} (ver 'Serotonina, mensageira entre neurônios'). Além disso, verificamos que um efeito antiaversivo semelhante era determinado pela injeção na MCPD de um agente antidepressivo

que bloqueia seletivamente a recaptação neuronal da 5-HT, bem como por uma droga que bloqueia receptores pré-sinápticos inibitórios da liberação de 5-HT, o propranolol.

Em ambos os casos os efeitos antiaversivos foram neutralizados pela administração prévia de antagonistas 5-HT_{2/1C} na MCPD, dado sugestivo de uma mediação do efeito antiaversivo através da 5-HT liberada pelas fibras nervosas, portanto gerada no próprio organismo (endógena).

Alguns dos resultados descritos acima, obtidos com a estimulação elétrica da MCPD, foram recentemente confirmados utilizando-se um modelo naturalístico de ansiedade, o labirinto em cruz elevado (figura 2b). Trata-se de uma passarela em cruz, colocada acima do solo, com dois braços sem paredes e dois protegidos por paredes. Os animais de experiência preferem explorar os braços protegidos, e apresentam sinais comportamentais (congelamento) e fisiológicos (defecação) de ansiedade quando confinados nos braços abertos. Sob o efeito de drogas ansiolíticas, no entanto, os braços abertos do labirinto deixam de representar ameaça, e os animais os percorrem mais frequentemente.

Com esse tipo de experimento (figura 2a), verificamos que tanto o estimulante de receptores de 5-HT, o 5-MeODMT, bem como o bloqueador de receptores pré-sinápticos inibitórios da liberação de 5-HT, o propranolol, tinham efeitos de tipo ansiolítico, após sua aplicação na MCPD.

Constatamos também que o efeito ansiolítico do propranolol no labirinto em cruz elevado era antagonizado pela administração prévia de bloqueadores de receptores 5-HT_{2/1C}. Para explicar os resultados convergentes, obtidos com ambos os modelos de ansiedade, sugerimos que a 5-HT inibe os neurônios de defesa na MCPD através da estimulação de seus receptores pós-sinápticos.

A estimulação elétrica da MCPD também tem sido realizada em seres humanos, por ocasião de neurocirurgias em que se visa tratar quadros dolorosos muito intensos, resistentes a outras terapias. Quando estimulados nessa região do cérebro, os pacientes relatam sensação de pavor ou morte iminente, acompanhada

5-HT na ansiedade experimental humana

Embora inicialmente se acreditasse que experimentos com voluntários sadios podiam detectar apenas efeitos estimulantes ou sedativos de drogas psicoativas, pudemos demonstrar, em colaboração com o psiquiatra Antonio Waldo Zuardi, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, que é possível discriminar efeitos específicos de drogas ansiolíticas ou ansiogênicas em indivíduos submetidos a situações experimentais de ansiedade. Dois modelos foram desenvolvidos para esses estudos.

O primeiro deles envolve um medo extremamente prevalente, o de falar em público. Sua universalidade e dificuldade de extinção sugerem que esse medo possui um forte componente não-aprendido, ou incondicionado, possivelmente devido a raízes filogenéticas: ser fixamente observado sinalizaria, para nossos ancestrais proto-humanos, uma agressão iminente.

Nesse teste, o voluntário é submetido a uma situação desconhecida, onde ele deve elaborar e proferir um discurso de quatro minutos. Seu desempenho é gravado por uma videocâmera, ao mesmo tempo em que o sujeito vê sua própria imagem reproduzida na tela de um televisor. A

ansiedade é avaliada por escalas padronizadas de auto-avaliação bem como por várias medidas fisiológicas, como pressão arterial e frequência cardíaca. A simulação do falar em público produz acentuados aumentos de ansiedade, de modo consistente. Drogas ansiolíticas típicas, como os benzodiazepínicos, aliviam a ansiedade antes e após o teste, mas não impedem a ansiedade que ocorre durante a situação estressante. Em contrapartida, temos observado que diferentes compostos que atuam sobre a 5-HT modificam os aumentos de ansiedade verificados durante o teste, sem porém afetar a ansiedade basal.

O segundo modelo que utilizamos vale-se de um método de condicionamento aversivo. Esse procedimento, originalmente descrito pelo fisiologista russo Ivan Pavlov, envolve a associação de um estímulo, inicialmente neutro, com outro de natureza aversiva (por exemplo, choque elétrico, ruído 'branco' de alta intensidade etc.). Após algumas apresentações associadas dos dois estímulos, o estímulo neutro passa a provocar medo ou ansiedade antecipatória, sendo então denominado estímulo condicionado.

No nosso modelo é medida a variação

da resistência elétrica da pele de voluntários em resposta à apresentação de estímulos sonoros. Essa resposta reflete a atividade das glândulas sudoríparas das mãos, as quais se acham sob o controle do sistema nervoso simpático. Estímulos emocionais ativam este sistema, com consequente aumento na sudorese e na resistência elétrica da pele.

Durante o experimento, os voluntários ouvem primeiramente uma série de 10 tons neutros (80 decibéis, 1 segundo de duração), com intervalo médio entre estímulos de um minuto. Inicialmente são observados grandes aumentos da resistência elétrica da pele em resposta aos tons, devido à novidade. Porém com a repetição dos tons neutros a amplitude das elevações da resistência diminui gradualmente, refletindo um processo de habituação. Oitenta segundos após o último tom, os voluntários ouvem o tom de número 11, que é seguido imediatamente de um ruído 'branco' intenso e desagradável (100 decibéis, 1 segundo). Após esse pareamento, a série de 10 tons é repetida. Observa-se que as respostas de resistência da pele, que haviam sofrido habituação, recuperam grande amplitude e custam mais a se atenuarem com a repetição, ainda que o ruído aversivo não mais se repita.

Esse último processo é denominado extinção. Tal não ocorre quando o ruído branco é apresentado sem que haja uma relação temporal definida (contiguidade) com o tom neutro, indicando que os aumentos de respostas verificados após o pareamento envolvem um processo associativo, característico do condicionamento clássico.

Drogas que modificam a neurotransmissão serotoninérgica afetam as respostas de voluntários submetidos a esses experimentos. Em apoio à hipótese de um duplo papel da 5-HT na ansiedade, discutida no corpo deste artigo, foi verificado que a ritanserina, um antagonista seletivo de receptores 5-HT_{2/1C}, atenua a resposta da resistência da pele ao estímulo condicionado aversivo (tom), porém prolonga o aumento de ansiedade provocado pela simulação de falar em público.



Modelos de Ansiedade Experimental.

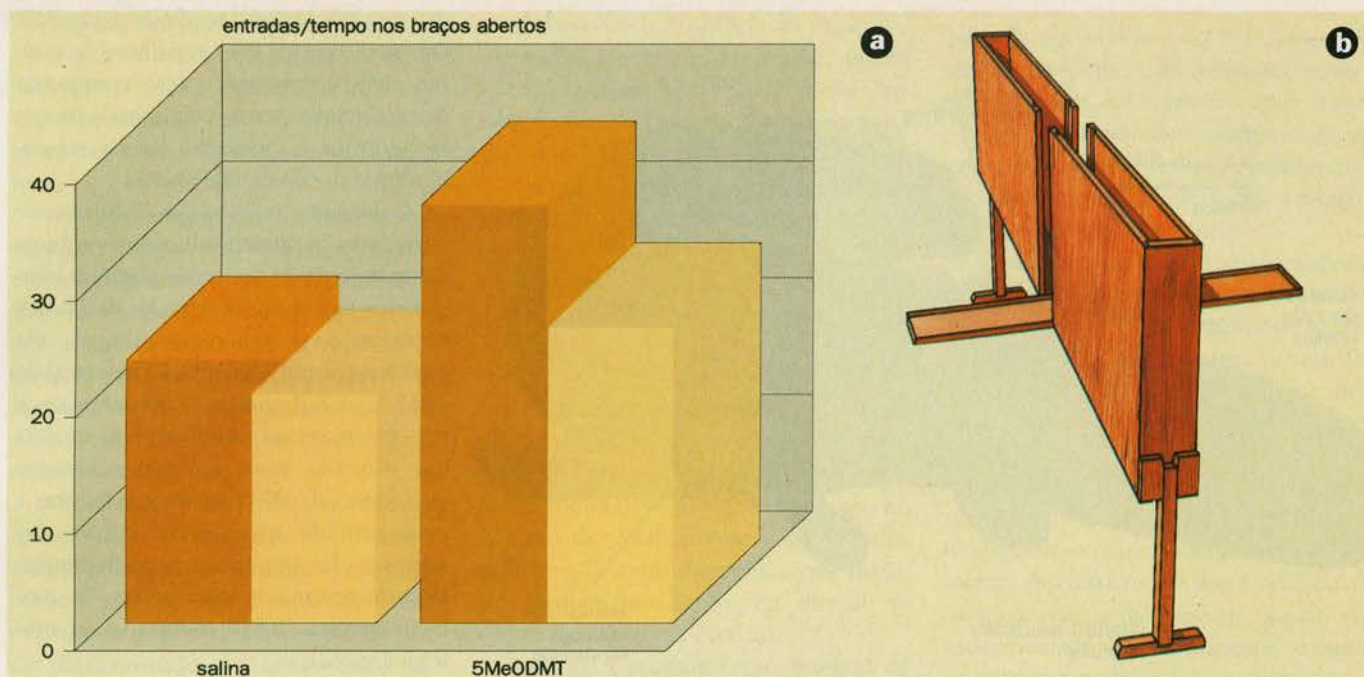


Figura 2. Em (a), o gráfico representa o efeito ansiolítico, medido no labirinto em cruz elevado (mostrado em (b)), do 5-MeODMT microinjetado na MCPD. Em cada par, a primeira coluna representa o percentual de entradas dos ratos nos braços abertos do labirinto, e a segunda o tempo.

de manifestações vegetativas, como enrubescimento da face e do pescoço, além de aumento da frequência dos batimentos cardíacos e da pressão arterial. Esse quadro lembra muito as manifestações de um ataque de pânico.

Também em ratos colocados em uma arena circular, relatou-se que a estimulação da MCPD desencadeia fuga desabalada e saltos verticais violentos, reação igualmente sugestiva de um estado de pânico. Sabe-se, ainda, que a MCPD recebe informações de vias condutoras da dor, bem como de sensores que detectam o aumento da concentração de CO_2 no sangue.

Portanto, a MCPD reúne propriedades que a qualificam como responsável pela programação de reações extremas de defesa, que ocorrem quando o organismo enfrenta risco de vida, como por ocasião da dor aguda e intensa, da asfixia, ou do ataque iminente por parte de um agressor.

Em suma, podemos dizer que os resultados obtidos em animais de laboratório apontam para um duplo papel da 5-HT na ansiedade – facilitatório na amígdala e inibitório na MCPD. Esse arranjo aparentemente contraditório poderia, no entanto, ter valor adaptativo.

Se recordarmos que a amígdala parece ter a função de avaliar o teor da ameaça para, em seguida, instruir estruturas

executivas quanto ao tipo de reação de defesa a ser programado, e também admitimos que a MCPD deve ser acionada somente em caso de perigo iminente, faz sentido que os sistemas neuronais serotoninérgicos inibam esta última, enquanto facilitam o processamento de informações relativas à defesa, na amígdala. Enquanto a reação primitiva e estereotipada de pânico puder ser contida, o animal terá melhores condições de utilizar suas capacidades cognitivas para organizar a fuga.

Coincidentemente, evidências clínicas obtidas em pacientes portadores de distúrbios de ansiedade, assim como em voluntários sadios submetidos a testes de ansiedade experimental, também apontam para um duplo papel da 5-HT na regulação de estados de ansiedade. No caso dos pacientes, verificou-se que drogas antidepressivas são também úteis no tratamento da ansiedade, particularmente no distúrbio do pânico (ver 'Em busca da alma: causa e cura das doenças mentais', neste número).

Como na depressão, a resposta terapêutica não ocorre rapidamente, tornando-se evidente somente após cerca de três semanas de uso continuado. Na fase inicial, pode mesmo haver um agravamento do quadro clínico, que se verifica em cerca de 20% dos pacientes tratados.

Quanto ao mecanismo de ação, as evidências apontam para uma mediação serotoninérgica. Embora muitas dessas drogas afetem tanto a noradrenalina como a 5-HT, esta última parece ter papel predominante, tendo em vista estudos clínicos controlados, que utilizaram inibidores da recaptação neuronal da 5-HT em comparação com drogas que atuam exclusivamente sobre a noradrenalina.

Segundo alguns autores, haveria uma hipersensibilidade dos receptores pós-sinápticos 5-HT_2 no distúrbio do pânico. O bloqueio da recaptação de 5-HT promoveria um aumento das concentrações da amina na fenda sináptica, com consequente hiperestimulação dos receptores pós-sinápticos (ver 'Serotonina: mensageira entre neurônios'). Isso resultaria no agravamento inicial do pânico. Com o uso crônico, porém, haveria uma progressiva dessensibilização dos receptores 5-HT_2 , determinando a melhora do quadro patológico.

Entretanto, essa hipótese não tem encontrado apoio em outros estudos clínicos controlados, realizados com o antagonista $5\text{-HT}_{2/1C}$ a ritanserina. Nesse caso, não foi possível reduzir a frequência de ataques de pânico num grupo de pacientes tratados por várias semanas, havendo mesmo uma tendência a piorar.

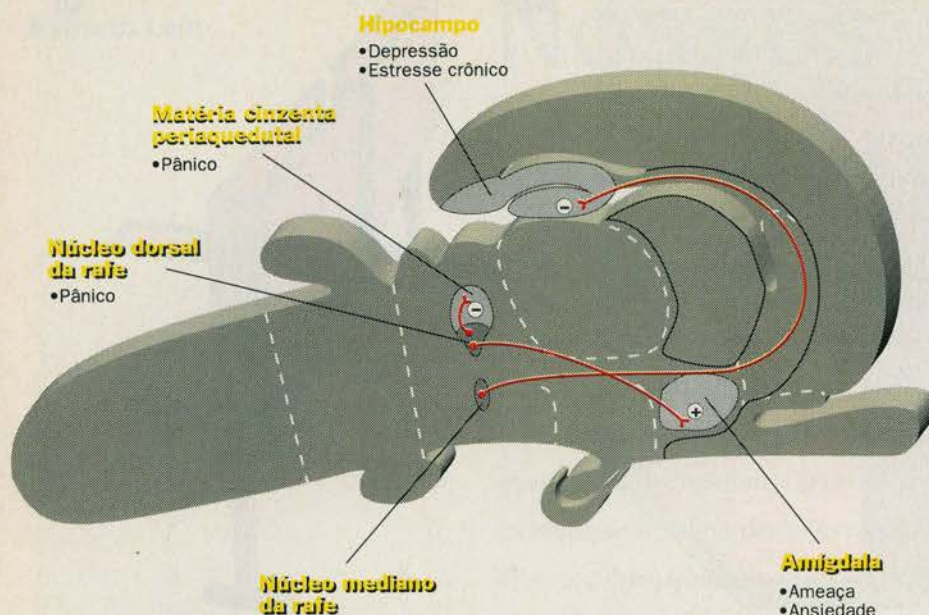


Figura 3. Esquema teórico ilustrando as funções atribuídas a três diferentes vias serotoninérgicas na ansiedade, no pânico e na depressão, respectivamente.

Esses resultados contrastam com a eficácia da ritanserina no distúrbio de ansiedade generalizada, demonstrada em vários estudos clínicos controlados. Portanto, as bases neurais da ansiedade generalizada e do pânico parecem ser distintas. Em apoio a essa conclusão, verificamos que a ritanserina também determinou efeitos opostos sobre a ansiedade experimental gerada por dois procedimentos diferentes em voluntários sadios (ver '5-HT na ansiedade experimental humana').

Numa tentativa de conciliar os resultados obtidos no ser humano e no animal de experimentação, propusemos que o efeito ansiolítico propriamente dito – verificado no distúrbio de ansiedade generalizada, bem como no modelo experimental do medo condicionado no ser humano e nos testes de conflito em animais de laboratório – está sediado na amígdala. Aí, como vimos anteriormente, a 5-HT parece exercer uma função ansiogênica.

De início, o efeito ansiolítico da ritanserina pode ser explicado pelo bloqueio dos receptores 5-HT_{2/1C} na amígdala. Com o uso continuado, a ansiedade diminui ainda mais porque, apesar de ser um antagonista, a ritanserina levaria, paradoxalmente, a uma redução do número de

receptores 5-HT_{2/1C}, como aliás se constatou no córtex frontal, região também envolvida na ansiedade. Do mesmo modo que a ritanserina, tanto os agentes antidepressivos como os ansiolíticos tipo buspirona, que aliviam a ansiedade generalizada após o uso prolongado, causam diminuição do número e/ou sensibilidade dos receptores 5-HT_{2/1C}. Sugerimos, portanto, que o efeito ansiolítico comum a todos estes agentes seria principalmente devido à redução da eficácia da via serotoninérgica que vai do núcleo dorsal da rafe até a amígdala.

Por outro lado, vimos que a ação antipânico dos antidepressivos não é compartilhada pela ritanserina. Assim, sugerimos que essa ação estaria localizada na MCPD, onde a 5-HT parece exercer um papel inibitório sobre os neurônios que comandam a reação de defesa.

Segundo nossa hipótese, o bloqueio dessa inibição explicaria a piora inicial do quadro do pânico, determinada pelos antidepressivos. Contudo, ao longo de duas semanas desenvolve-se tolerância a esse efeito dos antidepressivos. Restaurando-se, assim, a liberação de 5-HT pelos terminais nervosos, os antidepressivos passam a determinar um hiperfuncionamento

da neurotransmissão mediada pela 5-HT, fato que coincide com a melhora do quadro clínico. Portanto, a ação terapêutica dos antidepressivos no distúrbio do pânico seria devida à facilitação da via serotoninérgica dorsal da rafe-MCPD.

Assim como no caso dos distúrbios de ansiedade, as primeiras hipóteses sobre a fisiopatologia da depressão foram baseadas nos mecanismos de ação de drogas antidepressivas. Como essas drogas, seja por bloquearem a recaptação neuronal de 5-HT e noradrenalina, (antidepressivos tricíclicos), seja por inibirem uma enzima que degrada esses neurotransmissores (inibidores da MAO), parecem facilitar a passagem de mensagens através das sinapses, foi sugerido que a depressão decorre de uma deficiência das vias monoaminérgicas (noradrenérgicas e/ou serotoninérgicas).

Em particular, a teoria clássica do envolvimento da 5-HT na depressão propunha que uma diminuição dessa neurotransmissão era responsável pelas manifestações clínicas. Essa interpretação contrastava com aquela que propunha uma exacerbação da neurotransmissão serotoninérgica na ansiedade, descrita acima.

Isso leva a um aparente paradoxo, visto que sintomas de ansiedade e depressão usualmente coexistem no mesmo paciente. Além disso, os medicamentos antidepressivos são igualmente eficazes no tratamento de ambas as condições. Acrescente-se que essa teoria também não explicava o porquê da necessidade da administração continuada dos antidepressivos por três ou quatro semanas para que os efeitos terapêuticos dos antidepressivos se tornassem evidentes.

Possíveis explicações para essas contradições surgiram em meados da década de 70, quando foi introduzida a técnica de 'moléculas ligantes' marcadas radioativamente. Trata-se do uso de compostos que se combinam de modo seletivo com receptores de diversos neurotransmissores. A radioatividade que eles contêm permite identificar com precisão os receptores a que se ligam. Tais estudos vêm revelando a existência de diversos subtipos de receptores de 5-HT (ver 'Serotonina, mensageira entre neurônios'). Foi demonstrado, ainda, que conforme o tipo de receptor ativado surgem efeitos bioquímicos e com-

portamentais diversos, muitas vezes contrários.

Após a formulação da hipótese do envolvimento da 5-HT na depressão, buscaram-se evidências clínicas de uma hipofunção serotoninérgica em pacientes deprimidos. Estudos iniciais realizados em países escandinavos mostraram uma diminuição da concentração no líquido céfalo-raquidiano (líquor) de uma substância resultante de alterações metabólicas da 5-HT, o 5-HIAA, em uma subpopulação desses pacientes, mais exatamente aqueles com tendências suicidas. Posteriormente, no entanto, esses achados foram relacionados mais com a redução na capacidade de controlar impulsos, tal como ocorre no alcoolismo ou na propensão à violência, do que propriamente com a depressão.

Apesar disso, têm surgido novas evidências favorecendo uma participação da 5-HT na depressão. Sabe-se, por exemplo, que a 5-HT participa da regulação da secreção de diversos hormônios hipofisários, entre eles a prolactina. Utilizando esse conhecimento, diversos estudos mostraram que intervenções que facilitam a neurotransmissão serotoninérgica, como a administração do aminoácido l-triptofano, precursor da síntese, ou de d-fenfluramina, liberador de 5-HT, aumentam a secreção de prolactina. Essa resposta encontra-se atenuada em pacientes com depressão maior.

Outra abordagem experimental, adotada por P.L. Delgado e colaboradores, nos Estados Unidos, também aponta para uma hipofunção serotoninérgica na depressão. Eles demonstraram que a ingestão de uma dieta pobre em triptofano, seguida da administração de uma sobrecarga de outros aminoácidos, os quais competem com o triptofano pelos sítios de transporte do sangue para o sistema nervoso central, provoca uma redução aguda nos níveis de 5-HT. Essa queda é acompanhada do reaparecimento de sintomas depressivos em pacientes com depressão maior, tratados com sucesso por meio de drogas antidepressivas que inibem seletivamente a recaptação neuronal de 5-HT.

Levando em conta os conhecimentos mais recentes sobre a neurotransmissão serotoninérgica, propusemos uma hipótese de 'desequilíbrio' de receptores de 5-HT

como causa da depressão. Segundo a mesma, a depressão seria devida a uma deficiência da neurotransmissão que envolve receptores 5-HT_{1A} e/ou por um excesso daquela envolvendo receptores 5-HT_{2/1C}.

Quanto às vias e estruturas do cérebro envolvidas nesse processo, vimos acima que o núcleo dorsal da rafe parece regular reações de defesa frente a eventos aversivos agudos. Em contrapartida, há indícios de que o sistema originado no núcleo mediano da rafe e que se projeta, entre outras estruturas, para a formação hipocampal, influencia a adaptação do organismo frente a situações aversivas persistentes.

Nossa hipótese sugere que, por promover um mecanismo de 'desconexão' entre eventos aversivos e suas consequências emocionais, o sistema serotoninérgico que vai do núcleo mediano da rafe ao hipocampo permitiria ao animal continuar a desempenhar suas atividades habituais, não obstante a existência de uma situação aversiva persistente.

Transpondo essa idéia para a condição humana, podemos imaginar que esse mecanismo permitiria, por exemplo, à mulher de um alcoólatra, violento e de comportamento perturbador, continuar a exercer suas atividades normais, interagir com outras pessoas e divertir-se com seus amigos. Esse processo seria análogo ao que, na teoria psicanalítica, é denominado de 'negação', um mecanismo de defesa do ego geralmente considerado saudável. Acreditamos que uma falha nesse mecanismo levaria ao aparecimento de quadros depressivos.

Entre os fatores que poderiam determinar essa falha estaria o estresse. Nesse sentido, é sabido que existe um aumento na frequência da vivência de eventos adversos nos três meses que precedem o início de um quadro depressivo. No entanto, embora muitas pessoas vivenciem fatos adversos importantes durante alguns períodos de suas vidas, poucas são as que desenvolvem o quadro de depressão patológica.

Além do fator genético, determinados acontecimentos seriam responsáveis pela vulnerabilidade de certos pacientes à depressão. Entre eles, destacam-se dificuldades sociais crônicas (financeiras, de

habitação), ausência de apoio social (desemprego, relacionamento difícil com companheiro, chegada de uma nova criança) e perda da mãe durante a primeira infância. Talvez o fator principal dessa vulnerabilidade à depressão seja uma baixa auto-estima, que poderia representar a internalização desses fatores ambientais.

Um dos mecanismos pelos quais os fatores de vulnerabilidade facilitariam o aparecimento de quadros depressivos poderia ser a interferência na neurotransmissão envolvendo receptores 5-HT_{1A}. O principal veículo seria o hormônio cortisol. Esse hormônio, que desempenha papel fundamental na resposta fisiológica ao estresse, prejudica a neurotransmissão que envolve receptores 5-HT_{1A} e seus níveis estão frequentemente aumentados no sangue de pacientes deprimidos.

Em relação ao envolvimento de receptores 5-HT_{2/1C}, este se daria de forma indireta. Um excesso de neurotransmissão mediada por esse receptor (por exemplo, na amígdala) poderia levar a uma exacerbação da repercussão emocional de estímulos aversivos. Com o tempo, esse estado levaria à insuficiência dos mecanismos responsáveis pela resistência ao estresse, envolvendo receptores 5-HT_{1A}.

Finalmente, é importante considerar que a depressão é um quadro complexo, com múltiplas manifestações. Assim sendo, é bastante improvável que alterações em um único sistema de neurotransmissão expliquem adequadamente todas as suas manifestações. Além da 5-HT, muitas evidências apontam para uma participação também da noradrenalina na depressão. No próprio estudo de Delgado e colaboradores, referido anteriormente, o esgotamento dos estoques de 5-HT foi capaz de produzir piora no quadro depressivo em 20% dos pacientes que faziam uso de antidepressivos seletivos para a noradrenalina, contra 80% dos pacientes que utilizavam antidepressivos seletivos para a 5-HT.

Mais recentemente, o psicólogo inglês Paul Willner tem defendido a idéia de que uma diminuição na neurotransmissão mediada por dopamina também estaria envolvida na depressão. Essa hipótese é bastante atraente, considerando-se que esse neurotransmissor tem papel destacado nos mecanismos cerebrais de recom-

NÓS APOIAMOS A CIÊNCIA HOJE



EDUCAÇÃO PARA O BRASIL



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



UNIVERSIDADE FEDERAL
DA BAHIA



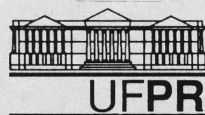
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE



UNICAMP



OBSERVATÓRIO
NACIONAL



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CIÊNCIAHOJE

11 ANOS DE DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA

pensa, e uma das manifestações mais importantes da depressão é, exatamente, a perda de capacidade de sentir prazer. O mesmo pesquisador atribui à 5-HT um papel predominante nas depressões determinadas por fatores psicossociais.

Fazendo um balanço final das evidências aqui discutidas, podemos afirmar que há fortes indícios da participação da 5-HT no mecanismo de ação dos medicamentos ansiolíticos e antidepressivos conhecidos. Há também dados sugestivos de um envolvimento da 5-HT na patogênese de certos distúrbios de ansiedade e da depressão. Parece provável que diferentes mecanismos neurais estão subjacentes aos distintos tipos de distúrbios de ansiedade e à depressão, o que explicaria as peculiaridades das respostas terapêuticas encontradas na clínica.

Nesse sentido, é plausível supor que as diferentes vias serotoninérgicas e os múltiplos subtipos de receptores de 5-HT participem seletivamente em cada modalidade de distúrbio emocional e na sua resposta farmacológica. Finalmente, não se pode excluir a participação concomitante de outros neurotransmissores nesses processos patológicos.

Sugestões para leitura

- DEAKIN J.F.W e GRAEFF F.G. "5-HT and mechanisms of defense". *Journal of Psychopharmacology*, vol. 5, 1991.
- DEAKIN J.F.W, GRAEFF F.G e GUIMARÃES F.S., "5-HT receptor subtypes and the modulation of aversion", In: *Central serotonin receptors and psychotropic drugs*. Marsden C.A. e Heal D.J. (orgs.) Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992.
- FROTA-PESSOA O., "Distúrbios mentais: a genética explica?" In: *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, vol. 40, supl. 1, 1991.
- GRAEFF F.G., "Ansiolíticos e serotonina". *Revista da Associação Brasileira de Psiquiatria*, vol. 8, 1986.
- GRAEFF F.G., "Brain defense systems and anxiety", In: *Handbook of Anxiety*, vol. 3, Roth M., Burrows G.D. e Noyes R. (orgs.) Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1990.
- GRAEFF F.G., *Drogas psicotrópicas e seu modo de ação*. 2a. ed., São Paulo, EPU, 1990.
- GRAEFF F.G., "Serotonina, ansiedade e pânico". *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, vol. 40, supl. 1, 1991.

Em busca da alma **CAUSA E CURA DAS DOENÇAS MENTAIS**



No campo das doenças mentais, a fórmula 'uma causa, uma doença, um tratamento' perdeu seu lugar para uma nova máxima: a complementariedade dos fatores causais. O dualismo cartesiano que acirrou a polarização teórica entre a psicanálise e a psiquiatria biológica – essa última calcada no advento da farmacologia – está ultrapassado e, hoje, os profissionais da área entendem que a mesma causa pode induzir diferentes quadros mentais e os tratamentos devem ser diferenciados e complementares.

A cura nesse setor é ainda mais problemática que em outros campos da medicina, mas, como diz um dos participantes da mesa-redonda, “por que não podemos nos contentar em melhorar? Melhorar é possível de várias maneiras”. Apenas na esquizofrenia o quadro é mais sombrio: raramente a recuperação é total.

Para debater a causa e a cura das doenças mentais, *Ciência Hoje* convidou o psicofarmacologista Frederico Graeff, da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, o psiquiatra Marcio Versiani, do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, e os psicanalistas Jurandir Freire Costa e Joel Birman, ambos do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Confira aqui os melhores momentos do debate.

Todos entendem intuitivamente, mas têm grande dificuldade em definir formalmente as doenças mentais.

Como resolver esse problema?

Jurandir Freire Costa – Gostaria de começar questionando o termo 'doença mental'. É uma herança do século passado, que persiste na medicina e na psiquiatria* (*ver glossário) de hoje. Será correto considerar as alterações mentais como doenças? Como aqui não estou diante de objetivos práticos, posso me liberar da imediatez de resultados. O que me preocupa é a tipologia dos modelos lógicos de estudo dessa questão. O problema não está com o termo doença, mas sim com o mental. Operacionalmente, pode-se definir doença como um desvio de constantes psicológicas ou regularidades anatômicas. Pode-se sofisticar essa definição, mas, em suma, o desvio estatístico dessas constantes e regularidades caracteriza a doença, quer o indivíduo se sinta ou não doente. Mas como caracterizar o desvio do mental? No século passado, houve uma pretensão filosófica, metafísica, de

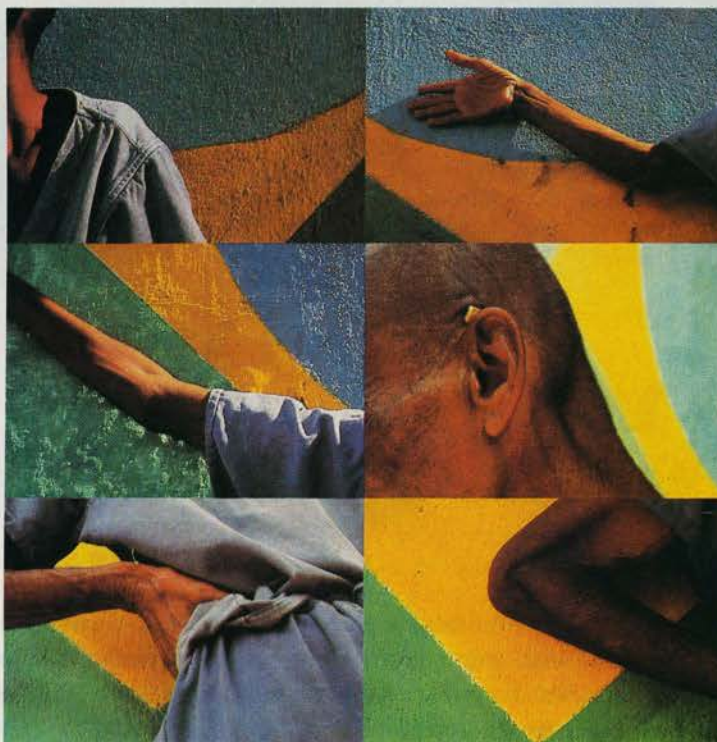
unificar sob uma norma teórica, que seria igualmente rígida tanto para a avaliação física quanto a mental. Só que, quando se fala em mental, desvio significa paradoxo nas ações intencionais: o indivíduo age 'estranhamente'. Surge, então, a idéia de que há algo mentalmente desequilibrado. Mas, nesse caso, não existe simetria lógica com o modelo da doença. Por quê? Porque se alguns distúrbios neuroquímicos e fisiológicos podem produzir efeitos paradoxais nas reações humanas (em sua intencionalidade, finalidade e propósito), não é verdade que todo paradoxo das reações humanas tenha necessariamente correlatos neuroquímicos ou fisiológicos. O indivíduo pode agir 'estranhamente' sem estar

doente. Há um campo de autonomia no sistema das ações intencionais, para o qual os correlatos neuroquímicos ou fisiológicos são irrelevantes. Em psicanálise*, há hoje a tendência de se dissociar, não mais unificar, os vocabulários. O termo doença mental só é usado como resíduo do pensamento oitocentista ou com objetivos práticos. Então, as alterações das ações inten-

geral* e a pelagra*. Hoje, a psiquiatria não se preocupa mais com elas, porque suas causas estão definidas e há tratamentos apropriados. Esses exemplos enquadram-se perfeitamente nos modelos médicos, já que há uma patologia orgânica clássica, mas com manifestações psiquiátricas. No entanto, para a esquizofrenia* e as doenças afetivas (como a depressão*, por exem-

plo), esse modelo falha. Talvez, valha o conceito expresso em inglês pela palavra *illness*, significando disfunção. Trata-se das chamadas psicoses funcionais. Nesse caso, não há patologia clássica, não há 'lesão' definida. Hoje em dia, o termo se aplica às doenças afetivas, mas na esquizofrenia vive-se uma transição, porque estudos recentes estão encontrando alterações morfológicas, como redução de tecido nervoso e desorganização neuronal, e alterações neuroquímicas, como diminuição do número e da sensibilidade de moléculas receptoras do neurotransmissor glutamato, entre outros. Há quem fale de uma neurologia 'de segunda ordem' para enquadrar a esquizofrenia. De qualquer modo, pode não haver um substrato neural visível, porque o distúrbio pode ser em nível neuroquímico. Isso fez surgir a psiquiatria biológica, que foi iniciada pela revolução farmacoterapêutica e parte para uma explicação neuroquímica em lugar de uma explicação anatomopatológica.

Joel Birman – Com o comentário crítico do Jurandir e o desenvolvimento do Graeff, fica claro que estamos tratando de um conceito marcado por grande diversidade e unificado no século passado com o nome de doença mental. Historicamente, para explicá-la contrapunham-se dois modelos teóricos, o orgânico e o moral. O primeiro



cionais, provocadas pela dinâmica constitutiva do próprio sistema, são estudadas pela psicanálise de um modo mais ou menos independente do progresso das ciências empíricas, considerando a existência de fenômenos diversos.

Frederico Graeff – Estive refletindo sobre esse problema por causa de um livro que estou organizando com um colega sobre a neurobiologia das doenças mentais. No prefácio, enfrentamos essa questão que o Jurandir levantou. Falar de doença implica um modelo médico, embora nem todos concordem. Conforme os quadros com que lidamos o modelo se aplica mais ou menos bem. Dois exemplos: a paralisia

Classificação dos distúrbios emocionais

deses modelos é o somaticista, no qual a alienação é uma doença como outra qualquer, baseada na anatomia patológica do cérebro. Passaram-se muitas décadas até uma comprovação parcial desse modelo, com o exemplo da paralisia geral, no final do século passado. Na outra vertente, consideram-se essas doenças como morais, cujo tratamento devia ser também moral. Entenda-se como tratamento moral não só o que hoje chamamos tratamento psíquico, mas um conjunto de técnicas psicossociais e institucionais. Essa polarização teórica vai se estabelecer de modo mais dramático na década de 50, quando duas grandes teorias retomaram essa velha discussão. Por um lado, a psicanálise; de outro, a psiquiatria biológica, calcada no advento da psicofarmacologia. São dois paradigmas diferentes. Um que enfatiza a dimensão simbólica existente nas perturbações psíquicas (para não falar em doenças) e outro que retoma a tradição alienista, mas com bases psicofarmacológicas e bioquímicas. Esses dois paradigmas propõem-se como modelos hegemônicos. Então, não podemos considerar o campo das neuroses, o das psicoses ditas funcionais ou endógenas e o das psicoses ditas orgânicas – cujo modelo maior talvez seja a paralisia geral – como construções clínicas e teóricas de mesma natureza. Diante de perturbações orgânicas, temos a realização ideal de um modelo médico do século passado, mas, quando discutimos os fatores determinantes das perturbações psíquicas, não é com a paralisia geral que devemos nos preocupar, mas sim com as psicoses*, sejam elas endógenas, como a esquizofrenia e as depressões, ou mesmo as neuroses*. Estabeleceu-se uma vertente que passou a considerar a ansiedade* e as neuroses como algo que tange a um campo simbólico. Insisto no termo simbólico, porque o que a psicanálise inaugurou foi mais a introdução de um modelo lingüístico do que o de uma psicogênese. Um campo clínico que ainda permanece hoje como terra-de-ninguém é o das psicoses endógenas (esquizofrenia e depressão). Não há solução pelo campo das técnicas simbólicas

A moderna evolução dos sistemas de classificação em psiquiatria deve muito aos esforços da Associação Norte-americana de Psiquiatria. Como resultado de seus grupos de trabalhos surgiram os Manuais de Diagnóstico e Estatística dos Distúrbios Mentais, mais conhecidos pela sigla em inglês DSM.

O DSM-I, primeiro desses manuais, publicado em 1952, refletia a influência teórica de Adolf Meyer, considerado o fundador da psiquiatria norte-americana, que via as doenças mentais como reações da personalidade a fatores biológicos, psicológicos e sociais adversos.

Essa perspectiva atenuou-se no DSM-II (1968) e finalmente deu lugar a uma postura operacionalista e intencionalmente ateórica no DSM-III (1980), bem como na sua versão revisada, o DSM-III-R (1987). Tal orientação persiste no DSM-IV, que está em vias de conclusão.

A influência desses últimos DSMs fora dos EUA tem sido muito grande, refletindo no fato de o capítulo V – referente às doenças mentais, da décima versão da Classificação Internacional das Doenças da Organização Mundial da Saúde (CID-10) – aproximar-se muito do DSM-IV.

Esse desenvolvimento está levando à unificação diagnóstica internacional. Contudo, a orientação operacionalista das últimas classificações tem sido criticada por muitos especialistas, principalmente porque se baseia exclusivamente nas manifestações externas dos distúrbios psiquiátricos, ignorando deliberadamente os dinamismos intrapsíquicos, bem como as causas dos distúrbios e os mecanismos fisiopatogênicos dos sinais e dos sintomas.

Abaixo, a título de exemplo, encontram-se as classificações dos distúrbios de ansiedade e dos distúrbios afetivos, segundo o DSM-III-R.

DISTÚRBIOS DE ANSIEDADE

Distúrbios fóbicos

Agorafobia sem ataques de pânico

Fobia social

Fobia simples

Estados de ansiedade

Distúrbios de pânico

não complicado

com evitação fóbica limitada

com evitação fóbica limitada generalizada (agorafobia)

Distúrbio de ansiedade generalizada

Distúrbio obsessivo-compulsivo

Distúrbio de estresse pós-traumático

agudo

crônico

Distúrbio de ansiedade atípica

DISTÚRBIOS AFETIVOS

Distúrbios bipolares

maníaco

depressivo

Ciclotimia

Distúrbios bipolares não classificáveis em outros lugares

Distúrbios depressivos

Depressão maior

melancólica com aspectos psicóticos

Distímia

Distúrbio depressivo não classificável

(depressão atípica)

Distúrbios afetivos orgânicos

FONTE: ASSOCIAÇÃO NORTE-AMERICANA DE PSIQUIATRIA

– no qual, além da psicanálise, estão as contribuições teóricas das ciências humanas em geral – como tampouco pelas investigações biológicas.

Marcio Versiani – No modelo médico clássico já mencionado, as doenças não se sobrepunham, seriam distintas, com uma base anatomopatológica e uma causa específica para cada uma delas. Mas esse modelo médico tradicional, difundido principalmente pelo alemão Emil Kraepelin, foi reformulado, não só na psiquiatria mas em toda a medicina. Hoje, os novos sistemas que orientam a pesquisa em psiquiatria – como o sistema de classificação internacional de doenças da Organização Mundial da Saúde – pretendem seguir o modelo chamado ‘neokraepeliniano’, ou seja, uma renovação do modelo médico clássico, no qual as limitações, muito bem apontadas pelo Jurandir, são encaradas de modo mais complexo. Admite-se uma sobreposição de quadros clínicos. A questão não é mais vista como ‘uma causa, uma doença, um tratamento’. A mesma causa pode, em tese, induzir diferentes quadros mentais e diferentes tratamentos devem ser considerados. Esse modelo ‘neokraepeliniano’, apesar das críticas e das limitações que ainda enfrenta, já produziu inúmeros resultados, principalmente na área da depressão e da ansiedade. No entanto, a esquizofrenia continua problemática, principalmente quanto às limitações do tratamento. Na depressão e na ansiedade, as novas classificações procuram ser ateóricas, ou seja, simplesmente definem os quadros clínicos. Procura-se estudar diferentes causas e tratamentos ao mesmo tempo. Uma analogia: a hipertensão arterial não atende aos requisitos do modelo médico clássico. Na maioria das vezes, ela é uma doença funcional, sem lesão. Mas ninguém nega que a hipertensão arterial seja uma doença e que precise de tratamento. Há novos sistemas de estudos e classificação que evitam os termos doença mental e doença orgânica, mesmo porque na psiquiatria há variações de pessoa para pessoa em doenças com uma causa orgânica

típica. Na depressão causada por serpasol, por exemplo, observa-se que apenas parte das pessoas que tomam esse remédio para a hipertensão têm depressão. O que se prefere hoje, até nas chamadas psicose orgânicas (doenças mentais orgânicas), é evitar essa ligação direta que não é simples. A causa orgânica interage com outras (predisposição genética, condição física geral etc.) para ‘produzir’ o quadro mental.

Uma vez definida a doença mental, ainda que provisória e incompletamente, importa saber quais fatores a determinam, sejam eles biológicos, genéticos, neuroquímicos, sociais, exteriores ao indivíduo ou consequência da própria história psicológica construída por ele ao longo de sua vida. Às vezes, a sensação que temos é a de que as diferentes escolas privilegiam um desses domínios em detrimento dos demais. Então, perguntamos se não seria o momento para considerar que nenhum deles é determinante exclusivo. A saída não estaria em analisar, para cada caso ou grupo de ‘doenças’, que peso tem cada um desses domínios na determinação delas? Há algum acordo entre as diversas escolas quanto a isso? Por exemplo, que peso se dá a cada um desses domínios determinantes em um esquizofrênico?

FG – Hoje, a idéia da multicausalidade é muito difundida. Acho que o certo é a atitude científica – avaliar cada distúrbio através da pesquisa, observando como influem nele os diversos fatores. Há pesquisas sobre herança de doenças mentais que não seguem mais o modelo mendeliano. Por exemplo, não há gene ou caráter algum que se expresse em 100% dos casos. Estudos com esquizofrênicos mostram uma hereditabilidade de no máximo 70%. Já no distúrbio de ansiedade generalizada, o fator hereditário pesa pouco. São estudos científicos bem realizados, com uma metodologia de pesquisa que vai desde a genética populacional até a genética molecular. O mesmo se dá quanto ao tratamento. Há hoje métodos objetivos que permitem avaliar o grau de eficácia de determinadas formas de psicoterapia. O

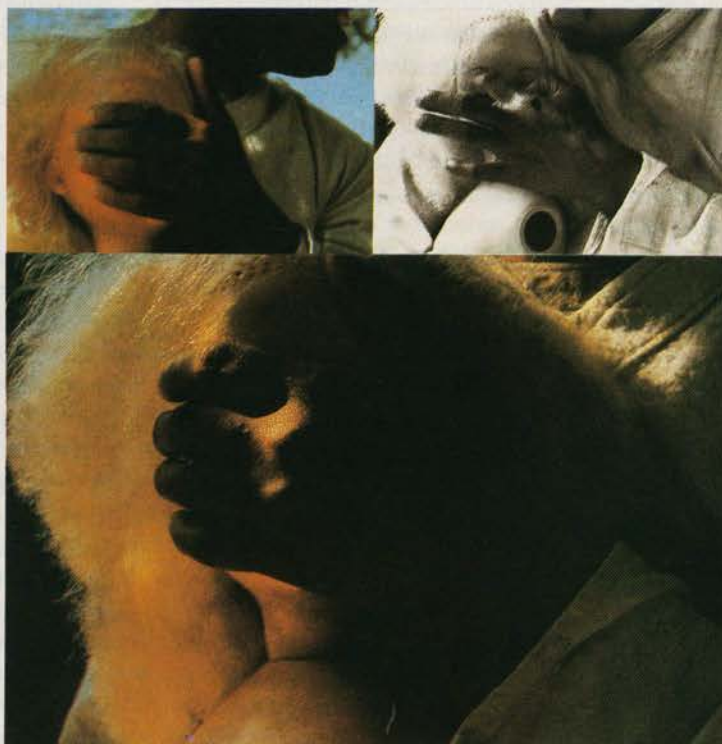
reconhecimento da influência de fatores de várias naturezas é um ponto importantíssimo. O problema está no reducionismo seguido de generalização: selecionar um fator e explicar em função dele. É ingênuo tomar o fator biológico, por exemplo, e traduzir todas as manifestações em uma linguagem biológica. Na esquizofrenia, essa análise multifatorial não parece favorecer a interpretação psicanalítica. As evidências mais recentes sugerem que a esquizofrenia deve-se a um desvio do desenvolvimento neural precoce, provavelmente durante o segundo semestre de gravidez, que leva à alteração da organização cerebral no adulto. Como causas, podem atuar fatores genéticos e, também, infecções viróticas, deficiências nutricionais e outros fatores ambientais, porém não necessariamente psicológicos. A organização cerebral distorcida geraria desequilíbrio funcional entre os dois hemisférios cerebrais (ver neste número ‘Nossos dois cérebros diferentes’), caracterizado por um hiperfuncionamento defeituoso do hemisfério esquerdo, levando à disfunção na esfera do pensamento. Essa determinação não psicológica pode explicar o relativo insucesso da psicanálise no tratamento do esquizofrênico. Porém, o estresse psicológico pode agravar ou precipitar surtos de esquizofrenia.

MV – A questão número um é que conhecemos pouco sobre a etiologia da maioria dos transtornos – como são chamadas as doenças mentais dentro do purismo ‘neokraepeliniano’. Conhecemos alterações funcionais, neuroquímicas; eventualmente, lesões na esquizofrenia, na parálise e na paralisia cerebral. Mas o fato de haver alterações funcionais orgânicas, ou eventualmente até causas orgânicas, não significa que o tratamento tenha que ser orgânico. O fato de existirem causas psicológicas também não significa que o tratamento seja psicológico. Uma analogia: uma úlcera péptica pode ser perfeitamente induzida, em tese 90%, por uma situação de estresse psicológico. Mas, se a úlcera perfurar, o tratamento será cirúrgico.

Ninguém fará psicanálise em alguém com úlcera perfurada, porque ele pode morrer. Mesmo as doenças ditas tipicamente orgânicas podem sofrer influência de fatores psicológicos que agravam sua evolução. Aí o tratamento psicológico é indicado. Os tratamentos de hoje são vistos como complementares. Nenhum é excluyente. Acho importante não confundir as causas – que são desconhecidas em sua absoluta maioria – com os correlatos neuroquímicos, de lesão e de função. Mais ainda: a presença de correlatos neuroquímicos, hoje demonstrados por exemplo na depressão e na ansiedade, não significa que a causa seja orgânica. Há experimentos em animais, que o Graeff conhece melhor do que eu, em que se obtêm alterações biológicas em animais depois de eles terem sido submetidos a situações de estresse. Isso não significa que o fator psicológico indutor de alterações biológicas possa necessariamente ser corrigido só com psicoterapia ou com um tratamento orgânico. Por exemplo, um psiquiatra norte-americano, Hagop Akiskal, dos Institutos Nacionais de Saúde Mental (EUA), acha que o tratamento psicoterápico da agorafobia* funciona de modo neuroquímico. O paciente é estimulado a sair à rua várias vezes, o que provoca descargas de norepinephrina no cérebro, induzindo alterações em determinados receptores, teoricamente responsáveis pela correção do substrato ligado ao transtorno. É uma psicoterapia que atua no substrato orgânico.

Gostaria de retomar a pergunta anterior, agora orientada para os psicanalistas. A questão da complementaridade dos fatores causais ficou evidente, mas, no quadro atual, onde a psicanálise teria uma maior influência no tratamento?

JFC – Seria ingênuo responder de modo simples. Concordo com a idéia de complementariedade. Mas essa idéia não significa que se possa pretender alcançar unidade teórica a respeito da 'causa' da doença mental. Ela significa que subordinamos esse tipo de discussão à ética da assistência. Porque estamos interessados em diminuir o sofrimento das pessoas que



nos procuram como clientes; aceitamos pesquisar o campo do mental a partir dos parâmetros da neuroquímica, da linguagem etc. Contudo, a meu ver, esse objetivo ético só será alcançado se delimitarmos cada vez mais os campos de investigação. Por exemplo, do ponto de vista de um clínico o que interessa na pesquisa sobre úlceras é conhecer que substâncias podem ou não inibir a ação do ácido clorídrico na mucosa gástrica ou intestinal. Dessa perspectiva, as 'causas' relevantes da úlcera serão diferentes das causas relevantes tomadas da perspectiva de um sanitarista, que pode, por exemplo, considerar o estresse urbano como fato mais importante na estratégia da prevenção das úlceras.

Essa abordagem também vale para o terreno das chamadas doenças mentais. Nesse caso, a psicanálise preocupa-se com aquilo que concerne ao campo das ações intencionais do sujeito, desprezando níveis subpessoais de determinação das condutas como fatores biológicos. Por exemplo, quando se pergunta em que casos de psicose a psicanálise pode intervir, responderia que em todos aqueles em que 'crenças' – na acepção de Donald Davidson – funcionam como fatores causais na produção de outras 'crenças' ou atos intencionais, cujo equilíbrio pretende-se alterar. Isso não quer dizer que essa concepção de 'causa' seja logicamente superior nem contraditória com a noção de 'causa biológica'. Isso significa que a 'objetividade' e a validade lógica de ambos os sistemas de causalidades subordinam-se ao objetivo ético, que é o de intervir de modo que o sofrimento psíquico dos chamados psicóticos possa atenuar-se ou desaparecer. O Birman chama isso de campo do simbólico; prefiro a idéia de conjunto ou sistemas de

ações intencionais que formam o sujeito. Mas isso tem menor importância. O fundamental é que se renuncie à ambição da psiquiatria do século passado, que era a de unificar os vocabulários científicos, deixando aos pesquisadores a liberdade de aprofundarem seus domínios de investigação, guardando como última instância normativa a idéia de ética de cuidados ou de assistência.

JB – Queria continuar nesse bonde, que pode ser chamado desejo. Estamos falando de campos que têm objetos teóricos diferentes. O campo das neurociências, especialmente da psicofarmacologia, foi definido há pouco. O outro, o da psicaná-

lise, se apóia em uma teoria da subjetividade. É a concepção que a psicanálise constrói do que é o sujeito e seus impasses que vai definir onde ela entra nesse campo multifacetado e multideterminado. Quando Freud insistia que os sintomas têm um sentido – isso se mantém até hoje –, ele dizia que o sintoma não é uma negatividade, mas uma positividade, isto é, algo que não se pode descartar como um resíduo que atrapalha. O que me cabe é destacar como o sujeito está expressando algo que ele não consegue verbalizar, a não ser através do sintoma. Isso é um divisor de águas metodológico, do ponto de vista da concepção teórica e da orientação terapêutica. Portanto, é muito importante para restaurar uma subjetividade perturbada. Pode-se reduzir, com medicamentos, determinados níveis de angústia. Mas, se não for decifrado o que o sujeito diz através do sintoma, não se consegue cortar e elaborar o problema que está em causa. Assim, não é possível pensar a construção do sujeito se não considerarmos o modelo que o Jurandir denomina intencional e eu lingüístico. Esse modelo implica, além do psiquismo, um domínio sociocultural (valores, fins, estética, ética, toda uma série de elementos que vão compor o sujeito). Radicalizando, é preciso que se pergunte se é possível pensar em perturbação psíquica sem se pensar na existência de um sujeito, em uma intencionalidade. Esse é o campo de legitimidade epistemológica da psicanálise. É daí que ela, a psicanálise, vai pensar na utilidade ou não de medicamentos no campo clínico. Certos níveis de ansiedade são paralisantes certamente, pois impedem o sujeito de trabalhar psiquicamente, de reencontrar a sua função subjetiva. É o que Freud denominava angústia traumática. Ela é paralisante, catastrófica. O sujeito entra em um estado de afanise, fica eclipsado, fora da jogada. O medicamento diminui o nível de ansiedade, possibilitando assim que tenha curso o trabalho de reconstituição subjetiva. É o caso do uso de medicamentos no surto psicótico. Mas o medicamento, por si só, não cura. Com ele, transforma-se a angústia catastrófica em uma angústia

reconstrutiva, o que Freud denominava angústia-sinal. Esse encaminhamento terapêutico é necessário, porque não há sujeito se o indivíduo está paralisado na catástrofe. Porém, a angústia-sinal do sujeito não pode e não deve ser eliminada, pois é fundamental para que o sujeito coloque em ação seus processos lingüísticos de simbolização. Por isso, é contra-indicado usar medicamentos no tratamento das neuroses, pois há o risco de apagar o que o sujeito está dizendo através dos sintomas e de sedar a angústia-sinal. Vale dizer, existe aqui o risco de desorganizar a função reconstrutiva do sujeito que se exerce em torno dos mecanismos simbólicos.

Quando se fala de doença, fala-se de cura. Então, quem cura no campo da doença mental? De acordo com Birman, o medicamento levanta a bola para a psicanálise chutar. Mas pode-se considerar o contrário: a psicoterapia como coadjuvante do medicamento, elemento de cura mais eficaz?

MV – O Birman expôs pontos dos quais um psiquiatra clínico discorda. Um deles é a divisão dos transtornos mentais em psicoses e neuroses. De um lado, ficam as psicoses com as causas orgânicas, o tratamento pelo psiquiatra e o medicamento. Do outro, ficam as neuroses com as causas 'psicológicas' e o tratamento psicoterápico feito pelo psicanalista. Isso acabou na psiquiatria moderna. Nos sistemas modernos de classificação, essas palavras foram abolidas por causa de suas conotações dúbias. Hoje, não se acredita mais que as chamadas psicoses sejam causadas puramente por fatores orgânicos, nem que as neuroses sejam causadas puramente por fatores psicológicos. Desde 1985, há avanços enormes no tratamento medicamentoso das antigas neuroses, principalmente das ansiedades, entre elas a doença do pânico*, a agorafobia, a fobia social e o transtorno obsessivo-compulsivo. Fala-se ainda que o medicamento prepara o paciente para a psicoterapia. Essa é uma visão também superada. O medicamento não deve ser dado só no surto, como algo

paliativo. Estudos recentes mostram que, quando se usam medicamentos por períodos de pelo menos dois anos na síndrome do pânico, há uma correção do funcionamento de uma região do cérebro, o *locus ceruleus*, e do substrato neuroquímico responsável pelo transtorno. Isso ocorre também no tratamento da úlcera. Antigamente, os medicamentos contra úlcera eram ministrados só nas crises. Hoje, eles são usados por períodos prolongados e corrigem os chamados receptores H2 (de histamina) da mucosa gástrica. Os cirurgões de úlcera estão de mãos abanando. Estamos acompanhando, desde 1985, cerca de mil casos de pânico no Centro de Ansiedade e Depressão do Instituto de Psiquiatria da UFRJ, que coordeno. Há cerca de 70% de remissão total de sintomas, após dois anos com tratamento à base de medicamentos. Não diria que é o único tratamento ou que a psicoterapia não pode ajudar. Ela pode ajudar e muito. Em casos crônicos de agorafobia, por exemplo, apesar dos ataques de pânico serem abolidos pelo medicamento, o paciente pode continuar sem conseguir sair de casa. Isso porque ele desenvolveu um 'medo de ter medo', um aprendizado que pode ser desfeito pela psicoterapia. A evidência clínica e a pesquisa básica mostram hoje efeitos curativos de medicamentos em vários transtornos antigamente chamados neuroses.

FG – Como critiquei o reducionismo, queria qualificar essa crítica. É diferente falar de reducionismo filosófico e de reducionismo metodológico. Esse último é muito necessário, o outro causa distorção. O Versiani mencionou os modelos animais. Esse é o meu campo de atuação. A vantagem desse modelo é que, como o animal não tem linguagem, é possível separar bem o que fica no nível lingüístico – e envolve os fatores socioculturais – do que existe em organismos que não têm essas propriedades. Modelos animais consubstanciam a visão de que as causas podem ter uma natureza e os efeitos serem revertidos por intervenções de outra natureza. Exemplo: o desamparo aprendido. Embora também

feito com ratos, esse modelo é mais interessante com cães, por terem esses animais um repertório emocional mais fácil de perceber. Idealizado pelo pesquisador norte-americano M.E.P. Seligman, o teste coloca cães em uma situação em que não podem fazer nada para evitar ou escapar de estímulos dolorosos (choques elétricos), aplicados sem aviso prévio. Os animais aprendem que não adianta fazer nada para evitar os choques, o que é um estado cognitivo típico da depressão. Nesse estado, eles têm muita dificuldade em aprender outras tarefas. Observaram-se duas maneiras para fazer o animal voltar ao normal na capacidade de aprender e nas manifestações emocionais. A primeira era administrar medicamentos antidepressivos; a segunda, afagar o cão e incentivá-lo na hora de aprender. Em termos neuroquímicos, essa submissão aos choques inevitáveis e imprevisíveis (incontroláveis) diminui os níveis de noradrenalina no hipotálamo*. A reserpina, droga que provoca depressão em alguns pacientes, como mencionou o Versiani,

também causa eliminação dos estoques de noradrenalina cerebral. Portanto, é hora de ultrapassar o dualismo cartesiano. Não devemos considerar unicamente que, se o fator determinante é de natureza psicológica, as consequências serão unicamente comportamentais ou psicológicas, pondo o cérebro de lado. Também não devemos considerar que, se a causa primária é orgânica, não existem alterações psicológicas. Há estudos que mostram que a experiência muda morfológicamente o cérebro, por exemplo, tornando-o mais pesado e com mais sinapses entre os neurônios. Experiências psicológicas afetam o cérebro e intervenções no cérebro afetam o modo como vemos, percebemos,

sentimos e agimos, isto é, as duas esferas funcionam conjugadas.

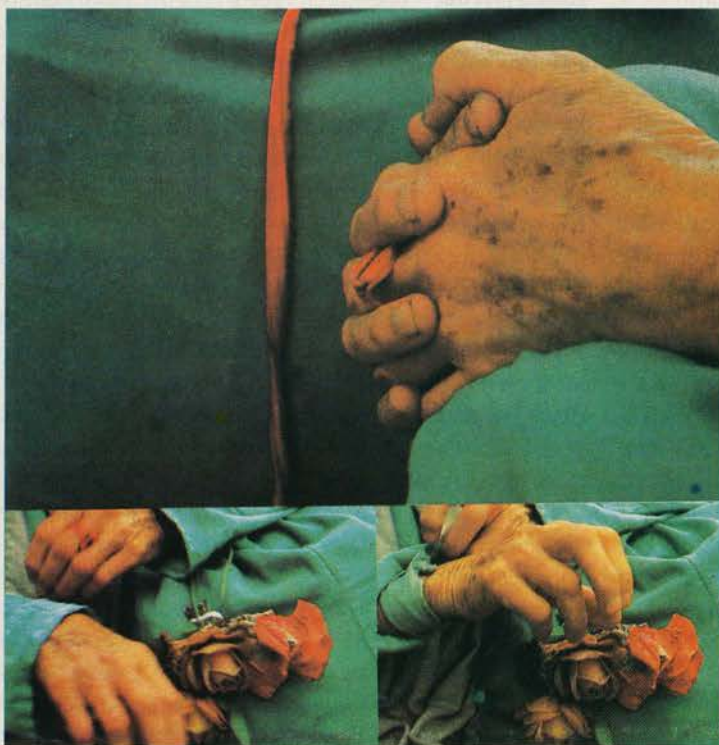
Para finalizar, há cura para as doenças mentais?

JFC – A cura, entendida como o restabelecimento de um equilíbrio prévio, é uma definição médica, e isso não existe na psiquiatria. A pessoa pode ter uma ex-

do, conseguimos muitas vezes favorecer a pessoa.

FG – A cura nesse campo é um problema complexo. Em outras áreas da medicina, muitos se contentam em melhorar. Um diabético não é curado, é compensado. Ele se injeta insulina periodicamente e vai vivendo assim. Uma hérnia diafragmática é

tratada com agente anticlóridico. Fica-se assim até que se faça a operação que realmente cura. Por que cobrar da psiquiatria a cura de algo muito mais complicado do que o diabetes e a hérnia? É um setor muito mais difícil. Na doença mental, há uma forte rotulação sociocultural. Até o critério de normalidade é difícil de ser estabelecido. Exemplo: falou-se em linguagens diferentes. Uma coisa que menciono nas aulas de ansiedade que dou para farmacólogos e estudantes de medicina é que a ansiedade é necessária. Nossa abordagem experimental parte do pressuposto de que a ansiedade provém de uma raiz filogenética, ou seja, das reações de defesa que os



mamíferos apresentam em resposta aos perigos que costumam encontrar no ambiente em que vivem. Então, é fundamental ter medo, caso contrário podem advir consequências graves, como lesões ou mesmo a morte. A ansiedade por si só não é um problema médico e, por isso, não deve ser tratada. Aí entraria toda a psicanálise, ou seja, entender o significado da situação, o porquê de se estar ansioso etc. Falar em cura nesse setor é mais problemático que em outros campos da medicina. Assim, por que não podemos nos contentar em melhorar? Melhorar é possível, e de várias maneiras.

JB – Na psicanálise a cura é problemática

Glossário

por causa dessa idéia de restauração do estado anterior ao acontecimento. No estado de perturbação, o sujeito perde sua capacidade de produção de normas, tanto biológicas quanto psíquicas. A função do tratamento nas perturbações psíquicas é restaurar uma certa plasticidade do sujeito, para que ele tenha novamente a possibilidade de novas produções normativas. Tentamos fazer com que ele se torne mais elástico, com maior capacidade de superação dos obstáculos que se impõem, tanto em nível social quanto pessoal.

MV – A 'cura', o *restitutio ad integrum*, na medicina como um todo, apesar de todo o progresso atual, ainda é rara. Isso é particularmente válido para as doenças crônicas e a maioria dos transtornos mentais se enquadram nessa categoria. Contudo, se considerarmos que até a década de 70 a maior parte dos transtornos mentais resultava em importantes graus de permanente incapacitação – e isso não é mais verdade –, há motivo para otimismo. Nas depressões e nas diferentes formas de ansiedade, o avanço foi maior. Com o lítio e os antidepressores, obtêm-se remissões em dois terços dos casos. No terço restante, há graus variáveis de melhora. Na esquizofrenia, o quadro, infelizmente, é mais sombrio – diferentes níveis de melhora sim, mas raramente a recuperação total. Essas 'curas' ou graus de melhora significativos têm sido obtidos graças à inserção da psiquiatria no modelo médico moderno. Resultados de pesquisa com números representativos de pacientes e metodologia adequada (escalas operacionais de avaliação, entrevistas, diagnósticos computadorizados, métodos duplo-cego com controle de placebo etc.) têm permitido e corroborado esses avanços terapêuticos.

As fotografias que ilustram este debate integram o trabalho intitulado Região dos desejos, realizado pelo fotógrafo e psicanalista Hugo Denizart na Colônia Juliano Moreira, no Rio de Janeiro.

Agorafobia – medo extremo, com conseqüente evitação de lugares ou situações dos quais o indivíduo não possa sair caso tenha sintomas de ansiedade, como túneis, engarrafamentos, aviões, *shopping centers* e grandes espaços abertos.

Ansiedade – sentimento de expectativa. Quando 'normal', é adaptativo. Quando 'anormal', é muito desagradável, incapacitante e freqüentemente acompanhado de sintomas físicos (taquicardia, sudorese, tremores, tonteira etc.).

Depressão – tristeza patológica acompanhada de sintomas, como perda de peso, insônia, inibição psicomotora, perda de energia, idéias suicidas e perda da auto-estima.

Esquizofrenia – doença crônica e incapacitante com perda de contato com a realidade, alucinações, delírios, embotamento afetivo, desagregação do pensamento e outros sintomas.

Hipotálamo – região do cérebro situada no diencéfalo, ventralmente ao tálamo, ligada à glândula hipófise por uma haste. Funcionalmente, o hipotálamo está implicado na regulação hormonal do sistema autonômico simpático e parassimpático, do apetite, da temperatura e das emoções.

Neurose – termo que se prestou a vários significados no passado. Mais conhecido dentro da teoria psicanalítica freudiana, caracteriza-se por sintomas psíquicos, mas sem perda de contato com a realidade, relacionados a conflitos reprimidos do inconsciente ou a impulsos do inconsciente, não descarregados.

Pânico – ataques abruptos de ansiedade ricos em sintomas físicos, geralmente inesperados, pelo menos no início do transtorno.

Paralisia geral progressiva (ou paresia geral) – distúrbio psiquiátrico causado pela sífilis, quando seu agente, o *Treponema pallidum*, afeta o sistema nervoso central. Caracteriza-se por euforia, idéias de grandeza, perda da capacidade intelectual. Entretanto, também podem ocorrer depressão do humor e irritabilidade. Atualmente, ocorre muito raramente devido à eficácia da penicilina no tratamento da sífilis.

Pelagra – distúrbio psiquiátrico decorrente da deficiência nutricional, mais especificamente do ácido nicotínico, uma vitamina B. Caracteriza-se por dores de cabeça, insônia, apatia, confusão mental, delírios e perda da capacidade intelectual (demência). Reverte com a ingestão do ácido nicotínico.

Psicanálise – teoria desenvolvida por Freud baseada na dominância dos processos inconscientes sobre a consciência, onde se formula a divisão do psiquismo entre o isso (pulsões), o eu (contato com a realidade) e o supereu (representante dos valores éticos).

Psicose – termo usado de diferentes maneiras, em diferentes épocas, em função de várias teorias. Na teoria psicanalítica: regressão a estágios muito primitivos, com invasão do consciente e do ego por conteúdos inconscientes e perda de contato com a realidade. Na psiquiatria 'clássica': doença mental grave de base orgânica ou endógena. No DSM-III-R: apenas qualificativo de gravidade. Ainda no DSM-III-R e classificações modernas: os termos neurose e psicose foram abandonados como designações de 'transtornos' ou doenças por causa de seus múltiplos significados.

Psiquiatria – especialidade médica que lida com o estudo e o tratamento dos transtornos mentais.

CONCURSO PÚBLICO

CENTRO BRASILEIRO DE PESQUISAS - CBPF

Estão abertas as inscrições, até o dia 27 de dezembro de 1993, para concurso público de títulos e provas para provimento de:

- 01 vaga de **PESQUISADOR TITULAR** na área de **TEORIA DE CAMPOS**;
- 01 vaga de **PESQUISADOR TITULAR** na área de **FÍSICA EXPERIMENTAL DE ALTAS ENERGIAS**;
- 01 vaga de **PESQUISADOR TITULAR** na área de **FÍSICA DA MATÉRIA CONDENSADA TEÓRICA** na subárea de supercondutividade e férmions pesados;
- 01 vaga de **PESQUISADOR ADJUNTO** na área de **FÍSICA EXPERIMENTAL DA MATÉRIA CONDENSADA** na subárea de ressonância magnética nuclear aplicada a magnetismo de sistemas metálicos;
- 01 vaga de **PESQUISADOR ADJUNTO** na área de **FÍSICA NUCLEAR EXPERIMENTAL** na subárea de radioatividade natural e reações fotonucleares;
- 02 vagas de **PESQUISADOR ADJUNTO** na área de **FÍSICA EXPERIMENTAL DE ALTAS ENERGIAS**, conforme editais publicados no *Diário Oficial* da União de 28/09/93, No. 186, Seção III.

Poderão inscrever-se pesquisadores com doutorado em física ou área afim. Para as vagas de titular, exigem-se, pelo menos, seis anos de pesquisa após a obtenção do título.

O concurso constará de análise e apreciação de títulos, prova pública de defesa e arguição do memorial e prova pública de erudição e expressão.

Inscrições: (das 9 às 16 horas)

Comissão Supervisora de Concursos/CBPF
Rua Xavier Sigaud 150, 2º. andar, sala 208,
Ala B, Urca Cep: 22290-140
Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Informações: Tel.: (021) 541.0337 - ramal 152
E-mail: aguidao@abcimpa.br ou
caruso@lafex.cbpf.br ou chung@cat.cbpf.br



CNPq Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico



CENTRO BRASILEIRO DE PESQUISAS FÍSICAS - CBPF

INEP

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO

Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais

Campus da UnB - Ala Sul - Asa Norte, CEP 70910-900, Brasília, DF.

Sistema Nacional de Avaliação da Educação Básica

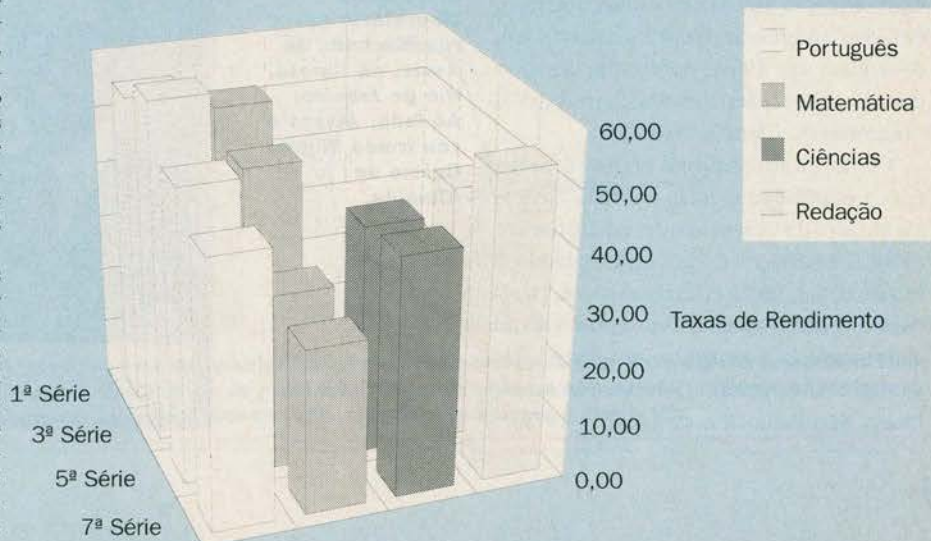
A taxa de rendimento em matemática, em nível nacional, cai de 51,58 para 28,83 entre a primeira e a sétima séries. Por sua vez, a taxa de rendimento em português cai de 56,02 para 46,48% entre as mesmas séries. Apenas no caso de ciências, o desempenho observado entre a quinta e sétima séries mostra uma pequena melhoria, passando de 40,37 para 41,87. Pode-se dizer que o ensino fundamental brasileiro, além de altamente seletivo e segregador, também é ineficiente em termos de transmissão dos conteúdos à medida que os estudantes conseguem prosseguir os estudos. As taxas de rendimento podem ser associadas às características, formas de atuação e condições de trabalho do professor, bem como a aspectos relativos à gestão das unidades escolares.

Todos estes dados estão à disposição dos pesquisadores interessados que devem entrar em contato, através de microcomputador (via modem), com o sistema de boletins eletrônicos (BBS) no telefone (061) 347-1995. Eles resultam do desenvolvimento do Sistema Nacional de Avaliação da Educação Básica - SAEB, pelo Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais - INEP, em articulação com a Secretaria de Educação Fundamental - SEF, do MEC, e com as Secretarias Estaduais de Educação. Os

dados do primeiro ciclo de aferição iniciado em 1990 foram consolidados em 1993. A partir de 17 de novembro de 1993 será iniciado o segundo ciclo de aferição, aplicando-se testes

a uma amostra de alunos das 1ª, 2ª, 3ª, 5ª e 7ª séries, além de se levantarem dados sobre os professores e a gestão das unidades escolares pesquisadas.

Taxas de rendimento segundo séries e disciplinas - Brasil 1990



Ciência? Vá procurar outro lugar!

Pesquisadores lembram a história e falam dos problemas atuais das neurociências no Brasil

“A Faculdade de Medicina não é feita para pesquisas; isso deve ser feito em outro lugar.” Se não fosse a insistência do médico Álvaro Ozório de Almeida, essa frase curta e incisiva poderia ter atrasado em muitos anos o início da neurofisiologia no Brasil. De volta ao país em 1906, depois de um período no Instituto Pasteur, em Paris – onde estudou com Delezenne e Pozerski –, Álvaro solicitou ao então diretor da Faculdade de Medicina para que, ao final do expediente, às 4h da tarde na época, não fossem desligados a luz e o gás dos laboratórios. O diretor disse não. “Questão de economia”, alegou. A negativa não intimidou Álvaro Ozório. Se na Universidade não havia espaço para a ciência, então ele iria exercê-la em outro lugar.

Porão da casa

Bastou um rearranjo no galpão da casa de seus pais, na rua Almirante Tamandaré nº 10, no bairro do Flamengo, Rio de Janeiro, para transformá-lo em um modesto laboratório de pesquisas. “Meus pais concordaram com a idéia e em conversas nas tardes de domingo nosso amigo Cândido Gaffrée (sócio de Eduardo Palassin Guinle, na Companhia Docas de Santos) animou-nos a executá-la.” Assim lembrou Álvaro, em sua conferência *Valor da Ciência*, em dezembro de 1949, publicada um ano depois pela Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC).

Começou aí a fisiologia no Brasil, numa época em que “a ciência era feita basicamente fora da Universidade, em institutos, museus e serviços do governo federal ou estadual, ou ainda em laboratórios particulares”, como relata o livro *Formação da Comunidade Científica no Brasil*, de Simon Schwartzman (Editora Nacional/Finep, São Paulo/Rio de Janeiro, 1979).

Pouco depois, Miguel Ozório de Almeida, irmão de Álvaro, se juntou ao laboratório. Nas palavras do próprio Álvaro, esse foi “o grande acontecimento dessa época, o melhor de todos (...); tinha eu um companheiro, dobrara o número de pesquisadores do laboratório, com a vantagem de não haverem dobrado as despesas e os ordenados”. Miguel se dedicou ao estudo do reflexo patelar em cães.

Em um de seus trabalhos conjuntos, os irmãos Ozório de Almeida mostraram que

o choque traumático por hiperpnéia, obtido em cães por Yandell Henderson, não passava de uma queda da temperatura central do animal até um ponto que provocava a morte pelo frio. “Matamos assim de frio alguns cães no Rio de Janeiro, acelerando-lhes a respiração, e retificamos idéias erradas sobre o assunto”, lembrou Álvaro na mesma conferência.

Miguel Ozório, a partir de 1910, iniciou seus estudos em neurofisiologia, publicando uma observação que logo o tornou



Acima, Álvaro Ozório de Almeida no laboratório na rua Machado de Assis, no Catete, Rio de Janeiro. Ao lado, Álvaro e seu irmão Miguel Ozório de Almeida.





Acima, Branca Fialho, irmã de Álvaro e Miguel. Ao lado, Haity Moussatché (à direita) com Maurício Rocha e Silva.



conhecido na Europa. Verificou que o chamado sinal de Babinski (sintoma que indica lesão do feixe piramidal) é inibido por isquemia da perna. Seguiu-se uma série de estudos, como uma revisão das teorias sobre o funcionamento elementar do sistema nervoso (1914).

Machado de Assis

Em 1915, os pais de Álvaro mudaram-se para a rua Machado de Assis, no bairro do Catete, Rio de Janeiro, e com eles foi o laboratório. "Este ficou bem instalado, com duas boas salas, câmara escura, canalização de gás, eletricidade, água sob pressão comum e sob alta pressão" (*Valor da Ciência*, SBPC, 1950). Álvaro idealizou ainda um biotério silencioso para cães, para que os latidos e uivos não incomodassem a vizinhança.

Vários colegas da Faculdade de Medicina trabalhavam nesse laboratório, como Afrânio Peixoto, Agenor Porto, Pedro Pinto, Dionizio Ausier Bentes. Passaram por lá também cientistas estrangeiros como Gley, Lapique e Madame Lapique, H. Laugier e Henry Piéron e Madame Piéron. "Nele trabalharam ainda pessoas desinteressadas que de início não eram profissionais da fisiologia mas que se interessavam pelo desenvolvimento da ciência no Brasil, como foi o caso de minha irmã Branca Fialho que com tanta eficiência colaborou em muitos trabalhos", recordou Álvaro Ozório de Almeida, em 1949.

A casa da rua Machado de Assis tor-

nou-se um centro cultural, onde se reuniam intelectuais de várias áreas do país, além de cientistas estrangeiros como Albert Einstein, Marie e Irène Curie, Jacques Hadamard, Paul Langevin, entre outros. Sua localização tornava-o acessível sobretudo aos estudantes de medicina da época, que em grande parte reuniam-se no Café Lamas, no Largo do Machado.

Em 1926 e 1927, Miguel Ozório publica seus estudos 'Sur la theorie de la addition latente' e 'Sur l'excitation électrique des nerfs et des muscles, nos *Annales de Physiologie et de Physicochimie Biologique*, trabalhos cujos resultados foram expressos em equações matemáticas.

O laboratório permaneceu ativo até 1932, quando a mãe de Álvaro morreu, seis anos depois do pai. "O laboratório da Machado de Assis tinha preenchido sua função; dei por encerrado o seu ciclo", relatou Álvaro.

Convulsões

Em meados da década de 30, Miguel Ozório volta ao Instituto Oswaldo Cruz e organiza um laboratório dedicado à neurofisiologia. De 1934 a 1940, Miguel, Mario Vianna Dias e Haity Moussatché – esse último nascido na Turquia, em 1910, e formado médico pela Universidade do Brasil, em 1933 – iniciaram estudos em epilepsia já na Seção de Fisiologia desse instituto (ver *Ciência Hoje*, nº 6, p. 66).

Moussatché decidiu estudar crises epiléticas em cobaias. Brown-Séquard,

cientista francês, havia feito experiências seccionando as raízes dorsais das medulas espinhais desses animais e observou uma convulsão generalizada que começava pelas patas. Anos mais tarde, Pagniez e colaboradores perceberam que um tipo de piolho (*Gyrropus ovalis*), que se instalava na região do pescoço das cobaias, era o agente que produzia uma crise convulsiva nesses animais semelhante à da crioepilepsia. "Repetimos e confirmamos essa experiência", lembra Moussatché.

Os piolhos eram de espécie diferente (*Trimenopum mesnili*). As patas posteriores das cobaias eram imobilizadas para evitar que elas coçassem a região do pescoço e, com isso, os piolhos se desenvolviam livremente. "Com a eliminação experimental desses parasitas, observamos que os fenômenos convulsivos desapareciam", conta Moussatché, hoje pesquisador titular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro.

Epilepsia de Amantea

Vianna Dias e Moussatché trabalharam alguns anos na chamada epilepsia de Amantea. Para estudar esse fenômeno, Moussatché trepanava uma área de dois milímetros quadrados na caixa craniana de cobaias e depositava acetilcolina sobre a região motora do córtex cerebral. A substância excitava o local e surgiam as convulsões generalizadas.

Pouco depois, Moussatché passou então a estudar esse tipo de fenômeno em cães. O livro de John Fulton, famoso autor da época, comentava que a mediação química pela acetilcolina nas sinapses do sistema nervoso autônomo estava demonstrada, mas não havia ainda experiências definitivas mostrando que essa substância seria também um mediador nas sinapses centrais. "Quando obtive a excitação de um ponto sensitivo-motor em cães pela aplicação direta de uma solução de acetilcolina fiquei impressionado", lembra Moussatché. Em 1941, ele publicou o trabalho na *Revista Brasileira de Biologia*, porque "na Segunda Guerra Mundial, a comunicação entre os pesquisadores internacionais ficou difícil e esse trabalho, apesar da originalidade, não teve maior repercussão", lamenta o pesquisador.

Do contrabando informal à falta de técnicos

Em plena Década do Cérebro, as neurociências brasileiras – assim como todo o sistema de C&T no país – ressentem-se ainda de um mal crônico: falta de verbas. Mas vale ressaltar que a área aproveitou o fomento de épocas em que a política científica foi mais promissora, embora sofresse também o contingenciamento de verbas ao longo de seu desenvolvimento, principalmente na desastrosa era Collor.

“O principal problema, claramente decorrente da falta de verbas, é a impossibilidade de se consolidarem os grupos, que precisam abandonar a linha de pesquisa iniciada ou perdem pesquisadores que abandonam o país. Esse problema tem se agravado de 1990 para cá”, analisa Ivan Izquierdo, responsável pelo Centro da Memória da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. “Prioridades?”, pergunta o pesquisador. “A primeira é verba; a segunda, verba; e a terceira, verba, porque é daí que vêm as bolsas, os

auxílios etc. Os grupos são bons, mas não há continuidade”, completa ele.

João Radvany, neurologista do Hospital Albert Einstein, em São Paulo (SP), é mais incisivo: “Salários e falta de diretrizes”, afirma o médico. Nessa área aplicada, Radvany lembra que, embora outros países tenham começado a aplicar desde 1983 a técnica de ressonância magnética nuclear em medicina, o Brasil só começou a fazê-lo em 1986, naquele hospital. “Na época, não havia informações suficientes e foi preciso recriar idéias, que mais tarde foram ou não confirmadas pela literatura”, lembra. “Hoje, as grandes cidades do país têm o equipamento”, acrescenta.

Formado em medicina em 1968, pela Faculdade de Medicina da USP (FMUSP), Radvany começou a trabalhar com neuroimagem ainda em 1975 nos EUA. Três anos depois, de volta ao país, vai para o Hospital das Clínicas, ligado à FMUSP. Suas principais contribuições foram em imagens de

uma doença degenerativa hereditária denominada Machado-Joseph e em cirurgia de epilepsia.

Para Carlos Tomaz, do Setor de Psicobiologia da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da USP (*campus* Ribeirão Preto), um dos maiores problemas para a área de neurociências no Brasil é ainda a importação de material e equipamentos, principalmente reagentes e drogas. “É uma dificuldade enorme, que tem diminuído um pouco nos últimos anos. Mesmo com dinheiro, muitas vezes não se consegue obter o material em 24 ou 48 horas”, lamenta o pesquisador. “No Brasil, o cientista é antes de tudo um contrabandista”, acrescenta ele.

Carlos Tomaz ressalta que o Sistema de Armazenamento e Distribuição de Insumos (Sardi) ajudou muito a suprir a falta de reagentes, mas para contornar a situação os cientistas da área montaram uma rede informal de empréstimos, que engloba tanto as sociedades científicas quanto os pesquisadores individuais. “Às vezes, pegamos material emprestado de outro colega e devolvemos quatro, cinco ou seis meses

Fundação do Instituto de Biofísica

Na virada de 1945/46, um carioca, formado pela então Faculdade Nacional de Medicina, promoveu uma guinada nas pesquisas em neurociências no Brasil. Carlos Chagas Filho, filho do cientista Carlos Chagas, transformou o antigo laboratório de Física Biológica da Universidade do Brasil – fundado por ele em 1937 – no Instituto de Biofísica, atualmente vinculado à Universidade Federal do Rio de Janeiro. “Com a fundação de um instituto, eu passaria a me entender diretamente com o reitor da universidade e não precisaria mais prestar contas ao diretor da Faculdade de Medicina”, esclarece Carlos Chagas Filho.

O auxílio financeiro veio de Guilherme Guinle (filho de Eduardo Palassin Guinle), um dos herdeiros da Companhia Docas de Santos. “Guilherme merece todo o crédito pela criação do instituto”, comenta Carlos Chagas Filho. Uma das histórias contadas por ele retrata a importância da ajuda financeira do empresário. “Certa vez, liguei para ele e disse que precisava

comprar um equipamento de cinco mil dólares, para a época uma quantia bem elevada. Ele respondeu: ‘Passe aqui no escritório amanhã de manhã’. No outro dia, o cheque estava lá. E isso se repetiu várias vezes”, lembrou Chagas Filho.

Onze anos antes da fundação do Instituto de Biofísica, Carlos Chagas Filho obtinha sua livre-docência pela Faculdade Nacional de Medicina e, em 1937, a cátedra de física biológica na mesma instituição.

Segundo o livro *O Instituto de Biofísica*, organizado por Darcy Fontoura de Almeida, pesquisador do mesmo instituto, esse centro de pesquisas deu “à biologia no Brasil uma dimensão moderna, tirando-lhe parte do caráter ancilar em relação à medicina” e “criou condições administrativas autônomas que possibilitaram a realização de investigações experimentais, de modo até então desconhecido na Universidade do Brasil, através da aplicação à pesquisa biológica dos métodos de investigação da física moderna”.

Peixe elétrico do Amazonas

De 1946 a 1951, as primeiras linhas de pesquisa no Instituto de Biofísica privilegiaram um animal típico do ambiente natural brasileiro: o poraquê (*Electrophorus electricus*), peixe elétrico da Amazônia. Carlos Chagas Filho centrou seus estudos na descrição da organização estrutural e dos mecanismos funcionais da eletroplaca, o órgão que comanda a descarga elétrica no poraquê.

Os resultados sobre a eletroplaca desse animal foram outro marco das neurociências no Brasil. Carlos Chagas Filho observou que o órgão elétrico do poraquê pode ser excitado diretamente por estímulos locais, e indiretamente através das vias nervosas. Em paralelo, esse cientista explorou os mecanismos de ação do curare, veneno tradicionalmente usado por índios da Amazônia, sobre as descargas elétricas do poraquê. Em suas pesquisas, ele identificou os receptores da acetilcolina (substância química responsável pela transmissão dos impulsos elétricos no poraquê), introduzindo assim o

depois, quando o nosso pedido chega do exterior”, explica. “Como as redes de suprimento lá fora são mais eficientes, isso dá condições e tempo ao pesquisador de redirecionar as suas experiências com mais agilidade”, compara.

Ele reclama ainda da escassez e da defasagem das bibliotecas. Segundo ele, as bibliotecas da USP, da EPM, da UFRJ são “raras exceções em um mar caótico”. “Muitas vezes, os pesquisadores se juntam para assinar do próprio bolso revistas de referência como o *Current Contents*”, diz.

Por fim, ele diagnostica o último dos maiores problemas da área: “é comum o jovem pesquisador voltar ao país e não ter condições de desenvolver o que aprendeu lá fora. As agências de fomento deveriam criar uma linha de investimento só para a montagem de novos laboratórios”. Segundo ele, esse *start money* motivaria e daria condições mínimas para o jovem cientista se estabelecer.

Dora Fix Ventura concorda. “É preciso criar empregos e condições adequadas para o pesquisador recém-formado”, diz

ela. Além disso, aponta a pesquisadora, “há pouca comunicação entre os pesquisadores da área, que só ocorre em encontros científicos e quase não acontece durante o ano”. Para resolver o problema, Dora Fix Ventura sugere a criação de uma rede eletrônica de comunicação em neurociências e comportamento.

Para Carlos Eduardo Rocha-Miranda, atual vice-presidente da Academia Brasileira de Ciências, um dos problemas da infra-estrutura das neurociências no Brasil é a falta de técnicos especializados. Ele dá o contra-exemplo, citando uma de suas passagens pela Austrália. Lá, segundo ele, é comum encontrar técnicos de laboratórios com mestrado e doutorado, seguindo um plano de carreira independente dos pesquisadores.

Haity Moussatché se detém na falta de recursos humanos e grupos de pesquisa no país. “São poucos centros e não há muita gente trabalhando nessa área. Precisamos de gente pensando e trabalhando em ciência”, acrescenta. Moussatché ressalta, porém, que a quantidade de resultados significativos em neurociências é

diretamente proporcional à complexidade do objeto estudado e à das técnicas empregadas. “A complexidade funcional do cérebro ultrapassa a de qualquer outro órgão”, concorda Rocha-Miranda. E resume: “Ainda estamos engatinhando”.

Para Cesar Timo-Iaria, os problemas de financiamento da pesquisa, que ameaçam não só seu crescimento como, talvez, até sua própria sobrevivência, podem comprometer o progresso alcançado pelas neurociências brasileiras ao longo dos últimos 60 anos. “Se isso não ocorrer, as perspectivas são muito promissoras, uma vez que o número de jovens pesquisadores em neurociências é um dos mais expressivos de toda a ciência brasileira”, afirma. “Os programas de pós-graduação em neuroanatomia e neurofisiologia estão entre os mais procurados, o que assegura a manutenção do crescimento de recursos humanos”, acrescenta.



conceito de especificidade dos receptores (moléculas de ocorrência universal no reino animal), cuja ação é a de reagir com o neurotransmissor, possibilitando a transferência da informação nervosa de um neurônio a outra célula.

A identificação do receptor nicotínico no poraquê garantiu a Carlos Chagas Filho um papel de destaque na área. Ele notabilizou-se ainda pela introdução na área da pesquisa biomédica no Brasil de técnicas avançadas como a microscopia interferencial, ultracentrifugação, cromatografia, eletroforese e traçadores radioativos (ver *Ciência Hoje*, nº 7, p. 56).

Criação do CNPq

De 1952 a 1961, a criação do Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) – atual Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – foi fundamental para o desenvolvimento do Instituto de Biofísica. Um convênio com a Fundação Rockefeller (EUA) facilitou o intercâmbio de pesquisadores brasileiros e estrangeiros e o período de 1962 a 1971 marcou o

fortalecimento da pós-graduação no instituto. Houve então um crescimento da atividade científica, atestado pelos 44 projetos de pesquisa discutidos na Jornada Interna de 1971.

Ondas de Leão

Competir internacionalmente no campo das neurociências não era tarefa fácil para a ainda acanhada comunidade brasileira dessa área. Na Europa, essa atividade científica já havia começado desde o final do século passado.

Mesmo em desvantagem, a neurofisiologia brasileira obteve na década de 40 seu primeiro marco internacional, até hoje um dos mais conhecidos e importantes trabalhos na área. Em 1943, Aristides Pacheco Leão descobriu, em sua tese de doutorado na Universidade Harvard (EUA), o fenômeno da *depressão alastrante*, que pouco depois passou a ser conhecido também como onda de Leão (ver *Ciência Hoje*, nº 7).

Ao retornar dos EUA, Aristides Leão, nascido em agosto de 1914, inaugurou a

primeira linha de pesquisa independente da de Chagas Filho no Instituto de Biofísica.

A onda de Leão é um estado temporário de quase interrupção da atividade elétrica do córtex cerebral, que se alastra como um onda circular em torno do ponto inicial e desaparece depois de alguns minutos. Como é um fenômeno provocado, apresenta o interesse de se assemelhar aos fenômenos cerebrais que ocorrem na epilepsia e na enxaqueca.

Nova geração

A formação de recursos humanos nas décadas de 60 e 70 foi crucial para o estabelecimento de uma massa crítica para esse campo no Brasil. Nesse período, grupos de pesquisa e pós-graduação se fortaleceram em várias regiões do país e com isso outras contribuições importantes apareceram.

No Instituto de Biofísica, Eduardo Oswaldo Cruz e Carlos Eduardo Guinle da Rocha-Miranda – esse último introdutor da computação em pesquisas biológicas

Who's Who das neurociências no Brasil

As neurociências no Brasil já têm seu primeiro *Who's Who* da área. Pronto desde março do ano passado – é disponível na Academia Brasileira de Ciências –, o *Catálogo das Neurociências no Brasil* supriu a carência de uma listagem de pesquisadores e temas de pesquisas nessa área no país.

Segundo a introdução do próprio catálogo, o projeto que levou à elaboração dessa publicação foi antecedido por uma proposta, ainda em 1975, de Aristides Pacheco Leão, então presidente da Academia Brasileira de Ciências. Um dos objetivos do Grupo de Pesquisa em Neurociências, formado na época, era o de elaborar um catálogo com o levantamento dos recursos humanos e dos materiais dessa área. “Na época, não houve infraestrutura para levar o projeto adiante e não foi possível dar seguimento à proposta”, comenta Rocha-Miranda. Mas em uma das atas de reunião desse grupo já constavam 22 grupos de pesquisa e mais 19 pesquisadores trabalhando individualmente no país. Hoje, segundo mostra uma das listagens ao final do catálogo, são pelo menos 84 grupos de pesquisa, distribuídos por nove estados e o Distrito Federal.

Em 1989, surgiria uma nova chance para levar à frente a promessa do catálogo. O simpósio-satélite *Perspectives of Neuroscience in South America*, realizado na reunião anual da Federação das Sociedades de Biologia Experimental (Fesbe), em Caxambu (MG), deu partida a um levantamento minucioso, cujo objetivo era mapear grupos em neurociências no Brasil, na Argentina, no Chile, na Colômbia, no Uruguai e na Venezuela. David Ottoson,

secretário-geral da *International Brain Research Organization* (Ibro), foi um dos responsáveis por essa iniciativa.

O *Catálogo de Neurociências* é a concretização desse levantamento e também realiza um dos objetivos da *South American Brain Research Organization* (Sabro), fundada em Buenos Aires (Argentina) em 1991, e filiada à Ibro. “O catálogo tem uma função acadêmica, mostrando quem faz o quê. Além disso, pretende-se que outras edições mostrem quanto custa fazer neurociência”, comenta Rocha-Miranda. Segundo ele, a publicação também deve servir de subsídio para grupos latino-americanos da área decidirem para qual instituição enviar seus alunos.

No catálogo (com cerca de 120 páginas), consta o nome do grupo de pesquisa, o responsável, as especialidades, o local de trabalho, os integrantes, as linhas de pesquisa e algumas publicações selecionadas. Há também um relatório por especialidade e por estado, índices alfabéticos dos responsáveis e dos integrantes.

Para o próximo ano, Rocha-Miranda diz que o atual catálogo deve ser expandido – como meta da Sabro para abranger outros países latino-americanos –, atualizado e colocado em uma rede de comunicação via computador.

A Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento deu apoio oficial ao empreendimento e o Programa Avançado de Neurociências da UFRJ cedeu recursos e infraestrutura. O Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e a Financiadora de Estudos e Projetos foram os responsáveis pela ajuda financeira ao projeto.

no Brasil – pertencem a uma nova geração de pesquisadores formada no exterior. A dupla dedicou-se ao estudo da fisiologia visual de mamíferos, mais especificamente a do gambá. Mais tarde, um ramo importante desse grupo implantou-se na Universidade do Pará.

O laboratório de depressão alastrante, iniciado por Pacheco Leão no Instituto de Biofísica, dedica-se hoje integralmente ao estudo desse fenômeno, realizado sobretudo por Hiss Martins Ferreira, Romualdo J. do Carmo, Fernando Azeredo, Rubem Guedes e outros colaboradores. Esse grupo da Biofísica originou um grupo na Universidade Federal de Pernambuco, liderado atualmente por Rubem Guedes.

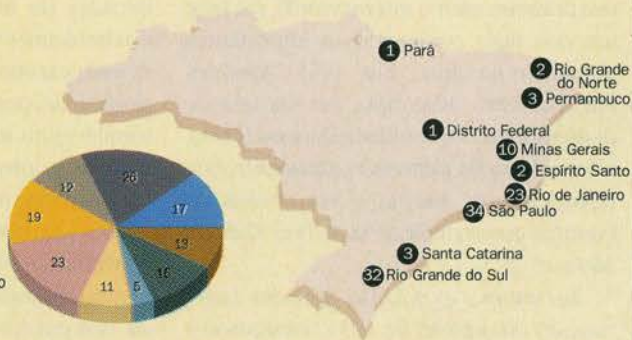
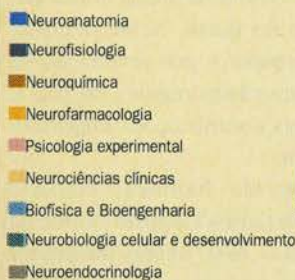
Em São Paulo

O estado de São Paulo passou a ser centro de referência em neurofisiologia com a chegada, em 1955, de Miguel Rolando Covian, assistente de Bernardo A. Houssay, em Buenos Aires, para chefiar o Departamento de Fisiologia da recém-criada Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo. Tendo estagiado com Philip Bard, na Universidade Johns Hopkins, Covian foi o pioneiro da neuroendocrinologia, disciplina que ajudou a criar.

Covian se destacou pela identificação dos mecanismos neurais relativos ao balanço hidroeletrolítico e do apetite específico. Esse pesquisador argentino, recentemente falecido, contou com a colaboração de José Antunes-Rodrigues, hoje diretor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e chefe de um grupo de neuroendocrinologistas na mesma instituição.

Covian seria o responsável pela formação de Wilson Saad, líder de um laboratório na Faculdade de Odontologia da Unesp (Araraquara) – hoje quase todo envolvido em pesquisas sobre regulação neural do meio interno –, Maria C. Lico, descobridora da mediação humoral dos efeitos analgésicos da acupuntura – mais tarde atribuída à liberação de endorfinas –, Andrés Negro Villar, Ricardo Marseillan e Annete Hoffmann.

Em 1966, Frederico Graeff fundou e dirigiu o Laboratório de Psicofarmacologia na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. Lá se formaram inúmeros pesquisadores na área da neurobiologia das emo-



ções. Vinte anos depois, Graeff transferiu-se para o Setor de Psicobiologia da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da USP, na mesma cidade, onde lidera um grupo de pesquisadores.

Na capital paulista e no sul

Na capital paulista, Cesar Timo-Iaria formou um grupo forte e passou a estudar e a contribuir para o entendimento, entre outras coisas, dos mecanismos fisiológicos do sono. Ele próprio lembra parte do início das neurociências no país:

"A história das investigações sobre o sistema nervoso no Brasil iniciou-se neste século. Houve incursões breves nesse campo por parte de neuropsiquiatras do Rio de Janeiro e São Paulo nas décadas de 20 e 30. Foram particularmente relevantes os neuropsiquiatras do antigo Hospital Juqueri, em São Paulo, onde as pesquisas se concentravam na neuropatologia humana e experimental. O patologista russo Tretiakov, da antiga escola de Bechtereva, deu início no começo da década de 30 no Hospital Juqueri a uma dinastia de neuropatologistas de primeira classe, salientando-se A. Maffei, Paulo Pinto Pupo

e Aloysio de Mattos Pimenta. Esse último, ousado neurocirurgião, fez no fim dos anos 30 no Juqueri as primeiras leucomias e arteriografias fora de Portugal, onde Egas Moniz e J. Almeida Lima, entre 1932 e 1936, as haviam desenvolvido."

Egresso do laboratório de Covian, Timo-Iaria levou posteriormente para a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo linhas de pesquisa em fisiologia dos sistemas motores e de mecanismos de acoplamento de ajustes vegetativos (hemodinâmicos, ventilatórios e metabólicos) de vários comportamentos, assim como sobre fisiologia do sono.

Alguns dos discípulos de Timo-Iaria, como Nubio Negrão, Juares A. Ricardo e Sarah Joyce Shammah Lagnado, foram os pioneiros das pesquisas em neuroanatomia em São Paulo. Outros hoje ocupam posições importantes em universidades norte-americanas e européias, destacando-se Edson Xavier Albuquerque (Universidade de Maryland/EUA), Massako Kadekaro (Universidade do Texas/EUA) e Amadeo C. Nascimento (Universidade de Sarre/Alemanha).

Em 1968, voltando de seu doutorado nos EUA, Dora Fix Ventura introduziu a área de

psicofisiologia da visão no Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. Hoje, ela lidera um grupo que estuda sistemas visuais de várias espécies animais, desde abelhas até o homem.

Na Escola Paulista de Medicina, também na capital, os estudos sobre o princípio ativo da maconha e seus efeitos psicotrópicos, realizados por José Ribeiro do Valle, Elisaldo Carlini, Sérgio Tufik, entre outros, garantiram o lugar dessa instituição na área de psicofarmacologia. Carlini foi o fundador do Departamento de Psicobiologia, de onde saíram vários neurofarmacologistas brasileiros.

No extremo sul do país, Ivan Izquierdo, pesquisador argentino naturalizado brasileiro, destacou-se como pioneiro na área de neurociências naquele estado. Sua principal linha de pesquisa foi sobre eventos envolvidos na modulação da memória (ver 'A química da memória' nesta edição). Hoje, ele coordena o Centro da Memória da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Cássio Leite Vieira (Ciência Hoje/Rio de Janeiro).

Colaborou Luisa Massarani (Ciência Hoje/Rio de Janeiro).

Sinopse Preliminar do Censo Demográfico 1991

O IBGE está divulgando mais uma Sinopse Preliminar do Censo Demográfico, desta vez, com os resultados de Sergipe e Mato Grosso. Já foram publicadas as Sinopses do Piauí, Goiás, Distrito Federal, Rio de Janeiro, Maranhão, Paraná, Rondônia, Acre, Santa Catarina, Alagoas, Pará, Mato Grosso do Sul, Roraima, Amapá, Paraíba, Ceará, Espírito Santo, Rio Grande do Norte, Minas Gerais, Amazonas, Pernambuco e São Paulo. As Sinopses estão também disponíveis em fita magnética e disquete.

As Sinopses trazem informações sobre população residente (urbana e rural), domicílios, características do espaço geográfico e evolução da população (taxas de crescimento e densidade demográfica). Pela primeira vez, são divulgados dados comparativos com os Censos de 1940 a 1980.



IBGE Centro de Documentação e Disseminação de Informações - CDDI
Rua General Canabarro, 666 - Maracanã - 20271-201 - Rio de Janeiro - RJ
Tel.: (021) 284-0402 Fax: (021) 234-6189 Telex: 2134128

SE O ASSUNTO É BRASIL, PROCURE O IBGE.



O olho e a visão dos grandes roedores da Amazônia

Cutia, paca e capivara têm a visão adaptada a seus hábitos diurnos

Comparar a organização do sistema nervoso de diferentes animais é importante para descobrir as soluções homólogas – na forma e na função – que a natureza adotou para captar e processar a informação disponível no meio ambiente ou no meio interno.

Em particular as estruturas neurais dedicadas à visão – sistema visual – têm sido objetos de numerosos estudos envolvendo os diversos estágios da via visual: a óptica do olho, a tradução da informação luminosa em uma linguagem própria do sistema nervoso, o processamento dessa informação neural nos circuitos da retina, a sua codificação nas descargas bioelétricas das células ganglionares retinianas até o processamento que o córtex cerebral realiza, que leva à percepção visual e à modificação do comportamento do animal em resposta à estimulação física

(luminosa) da entrada sensorial.

Trabalhando no Departamento de Fisiologia da Universidade Federal do Pará, temos realizado, a partir do início da década de oitenta, estudos comparativos da organização do sistema visual de um grupo de roedores da Amazônia, próximos entre si do ponto de vista evolutivo mas que têm como particularidade estilos de vida diferentes no que diz respeito ao ciclo diurno de atividade. Verificamos que diversos aspectos da organização do sistema visual correlacionam-se com as necessidades adaptativas desses roedores. Por exemplo, a óptica ocular dos que têm hábitos noturnos, como a paca, reflete a necessidade de maior captação de luz para manter a iluminância retiniana em níveis adequados à estimulação das células receptoras, as que transformam a luz em descargas bioelétricas codificadas (figura 1).

Um dos aspectos estudados em detalhe foi a organização da camada de células ganglionares da retina. Essas células encontram-se em uma posição estratégica na via visual, pois toda a informação coletada pelos olhos é enviada aos estágios subsequentes de processamento neural de forma codificada, através das fibras que essas células emitem até o cérebro. Devido à relação topográfica relativamente simples entre o espaço-objeto (o mundo exterior), o espaço-imagem (o fundo do olho) e a disposição dos neurônios na retina capazes de processar cada ponto da imagem, o mero estudo da distribuição das células ganglionares nos mostra como cada local do espaço que o animal vê é analisado pelo cérebro. Novamente, a comparação entre roedores diurnos, como a cutia, noturnos, como a paca, ou crepusculares, como a capivara, forneceu dados extremamente interessantes (figura 2).

A proximidade zoológica desses animais revela-se em diversos aspectos comuns da organização de suas retinas, enquanto seus diferentes estilos de vida refletem-se no grau de desenvolvimento de determinadas especializações retinianas. Em todas as espécies estudadas observou-se a presença de uma faixa visual com maior densidade de células ganglionares, estendendo-se na região da retina que analisa o horizonte visual.

Outras características comuns são a presença de um acúmulo de células ganglionares grandes no extremo temporal da faixa visual e a maior densidade de células ganglionares na metade dorsal do que na ventral. Entretanto, outras características correlacionam-se com a atividade diurna de cada animal. Espécies diurnas, como a cutia, apresentam a região central da retina (faixa visual) com uma densidade de células ganglionares até 24 vezes maior que a da periferia. Nas espécies crepusculares, como a capivara, esta proporção cai para 18; nas espécies noturnas é inferior a quatro. Isto significa

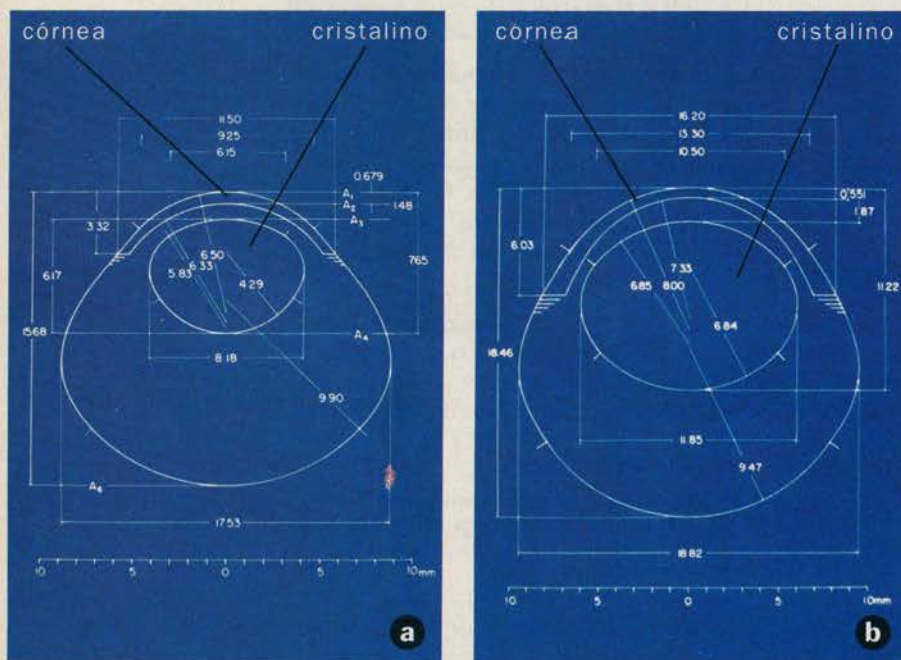


Figura 1. Comparação da óptica ocular de roedores da Amazônia: (a) cutia, diurna, e (b) paca, noturna. A cutia e a paca, apesar de aparentadas filogeneticamente, têm olhos diferentes, dimensionados para atender às necessidades visuais de cada espécie. As maiores dimensões da córnea e do cristalino da paca propiciam maior iluminância das imagens retinianas, essencial para a visão à noite.

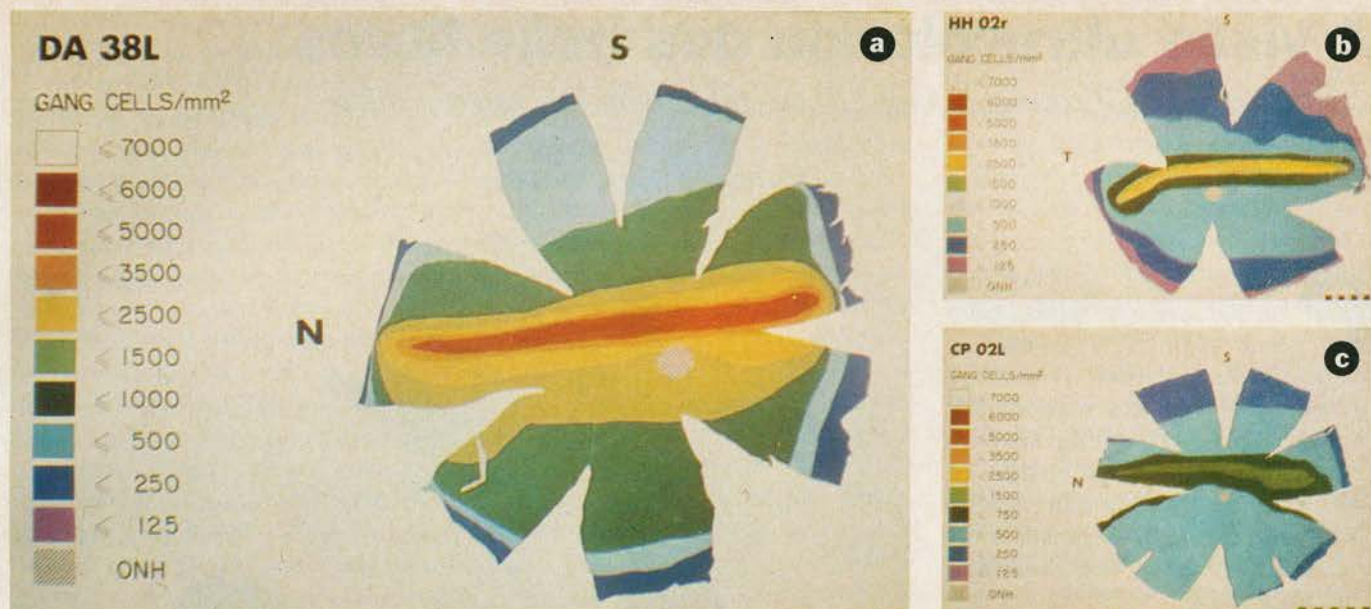


Figura 2. Comparação da organização da retina de três roedores da Amazônia. Como as retinas são calotas esféricas, têm que sofrer alguns cortes radiais para poder ser aplanadas contra uma lâmina de vidro. As células ganglionares são então contadas ao microscópio, e sua densidade é apresentada na figura com um código de cores. Três espécies foram estudadas: uma diurna, a cutia (a), uma crepuscular, a capivara (b), e outra noturna, a paca (c). Nos animais diurnos o horizonte visual é analisado com um número relativamente maior de 'canais de amostragem' (células ganglionares). Nos noturnos a densidade de canais é sacrificada em favor do aumento da área de ação de cada canal.

que os animais diurnos analisam as regiões mais importantes do campo visual com um grau maior de detalhamento.

No córtex cerebral as informações são processadas de uma forma cujos princípios básicos só agora começam a ser entendidos. O córtex cerebral possui muitas áreas visuais, as quais diferem por seus tipos celulares, pelo padrão de conexões e pela maneira como o mundo está nelas representado.

A chamada área visual primária, ou

área 17 de Brodmann, tem uma topografia onde as relações de proximidade dos objetos do mundo exterior são preservadas em uma representação ponto-a-ponto. Nós estudamos a área 17 do córtex visual da cutia para conhecer como está organizado o 'mapa' cortical desse animal tão diferente do homem quanto ao uso que faz da visão, e quanto à organização da sua retina.

Como se vê na figura 3, cada ponto do córtex é ativado por uma pequena região

do espaço visual, sobre a qual movimentamos os estímulos luminosos durante o experimento. Observamos que determinadas regiões do campo visual ocupam uma porção maior do mapa cortical do que outras, o que pode ser uma pista importante para entender qual a função de cada área cortical.

Um fato surpreendente foi observado quando os resultados obtidos sobre a óptica ocular, a retina e o córtex visual primário foram comparados. A densidade relativa de canais de processamento de informação (células nervosas) que recebem informação do horizonte é bastante diferente na retina e no córtex visual primário, uma diferença que não pode ser explicada por efeitos ópticos. Duas hipóteses foram então propostas: uma baseada na separação de canais paralelos de processamento de informação visual, e outra baseada na microcircuitaria cortical. O teste experimental dessas hipóteses é o passo seguinte de nossa investigação.

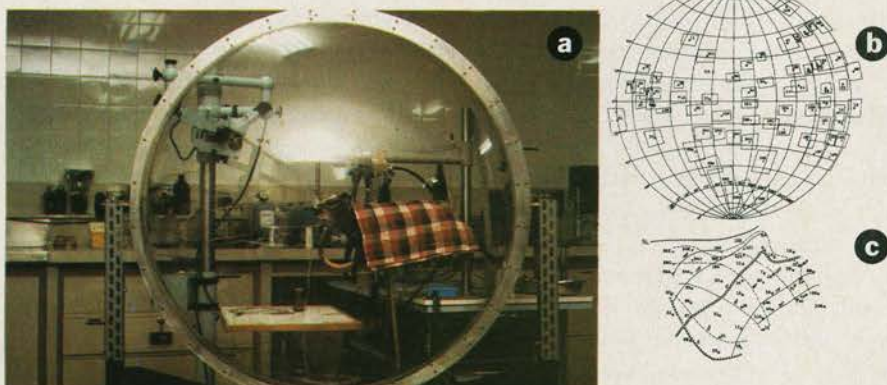


Figura 3. A foto (a) mostra uma experiência de mapeamento do córtex visual da cutia. O animal é anestesiado, e um de seus olhos é colocado no centro de um hemisfério de acrílico, enquanto seu cérebro é exposto cirurgicamente para registro dos sinais elétricos dos neurônios visuais. O hemisfério representa o 'mundo visual' da cutia, e pode ser ilustrado como um mapa com meridianos e paralelos (b). No desenho, os retângulos representam regiões do espaço capazes de ativar as células de cada região do córtex, estudado por meio de uma fina agulha inserida no cérebro para captar os sinais elétricos. Do estudo resulta um segundo mapa (c), que representa como o mundo visual 'se projeta' no córtex visual da cutia.

Cristovam W. Picanço-Diniz
Luiz Carlos de Lima Silveira

*Departamento de Fisiologia,
Universidade Federal do Pará.*

Eduardo Oswaldo-Cruz

*Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho,
Universidade Federal do Rio de Janeiro.*

A visão ultracolorida dos beija-flores

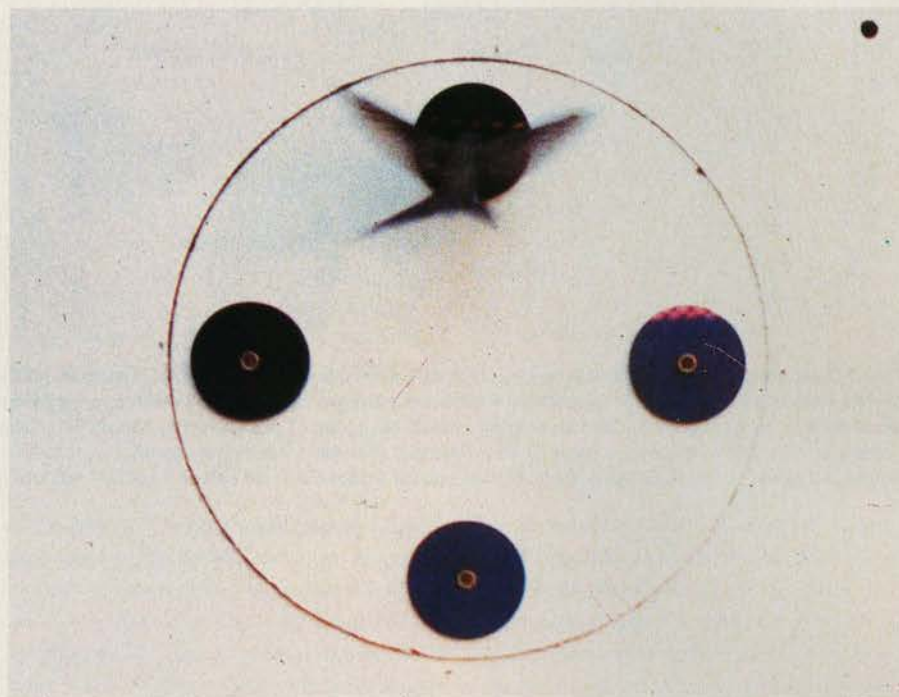
Pesquisas na USP revelam: beija-flores percebem luz ultra-violeta

Pensava-se, até o início dos anos 70, que apenas os invertebrados eram capazes de ver luz ultravioleta (UV). De fato, a córnea, o cristalino e os demais meios ópticos 'transparentes' do olho humano bloqueiam todos os comprimentos de onda abaixo de 400 nm (faixa de UV). O chamado 'espectro visível', na verdade, abrange para o homem a faixa de ondas eletromagnéticas entre 400 e 700 nm.

Foi com surpresa, pois, que o pesquisador americano Anthony Wright, da Universidade Columbia em Nova York, descobriu, em 1972, num experimento simples, que a visão de cores do pombo é afetada pelos componentes UV da luz branca. Ou seja, ao contrário do ser humano, o pombo diferencia luzes brancas com UV daquelas sem UV. Essa descoberta foi confirmada em 1978 por outros autores, que também determinaram os comprimentos de onda na faixa do UV para os quais os pombos têm maior sensibilidade. A partir da década de 80 vários pesquisadores descobriram visão ultravioleta não só em outras aves, como também em alguns peixes e lagartos. Assim, parece provável que os vertebrados não mamíferos tenham essa capacidade em comum.

A pesquisa evoluiu recentemente para a identificação das células do olho responsáveis por captar especificamente a luz UV. Células como essas, muito sensíveis à luz, são chamadas 'fotorreceptores', e sua sensibilidade é devida a pigmentos fotossensíveis, cuja capacidade de absorção em diferentes comprimentos de onda pode ser determinada por uma técnica conhecida como microespectrofotometria.

Foi desse modo que os pesquisadores Ferenc I. Hárosi e Yoko Hashimoto, do Laboratório de Biologia Marinha, de Woods Hole, Massachusetts, encontraram em uma espécie de peixe, a carpa japonesa, fotorreceptores sensíveis ao UV. Em aves, por



Painel de treino e testes com estímulos ultravioleta. Na presença de várias cores o beija-flor dirige-se àquela em que foi antes treinado, e que é de cor ultravioleta. O disco escolhido aparece preto aos nossos olhos, pois somos insensíveis à cor ultravioleta.

outro lado, nada se sabe ainda sobre o fotorreceptor responsável pela visão UV, ou até mesmo se existe um fotorreceptor especializado para isso. Pouco se sabe também sobre a utilidade e a importância dessa capacidade no comportamento visual do animal que a apresenta.

Em alguns casos, como o de beija-flores, talvez seja mais fácil descobrir isso. Essas aves, assim como vários insetos, alimentam-se do néctar das flores. Nestas, os componentes UV parecem ser muito importantes para promover o contraste entre objeto e fundo (ver 'A visão de cores das abelhas', em *Ciência Hoje*, nº 67, 1990). Em seu ambiente natural, as flores refletem UV, enquanto a folhagem que as cerca absorve UV. Flores que ocorrem em lugares rochosos ou sobre areia, isto é, fundos que não absorvem, mas sim refletem UV, não apresentam essa característica. Portanto, a visão UV poderia ser

útil ao beija-flor em sua busca de néctar pois lhe permitiria detectar melhor as flores sobre os fundos em que ocorrem.

Outra função que pode ser comum aos beija-flores e a aves que não visitam flores, é a identificação de membros da mesma ou de outras espécies, através da cor da plumagem. Sabe-se também por pesquisa recente do cientista alemão Dietrich Burkhardt, da Universidade de Regensburg, que a plumagem de várias aves tem reflexos no UV. Isso ocorre em plumas de algumas regiões do corpo e não em outras, criando padrões de contraste de várias cores, nas quais a faixa do UV é um dos componentes.

A capacidade do beija-flor de discriminar cores é muito desenvolvida, segundo os resultados obtidos em 1981 com métodos comportamentais pelo pesquisador norte-americano Timothy Goldsmith e colaboradores, da Universidade Yale, e

também em nosso laboratório. Embora ele em geral pareça manifestar preferência pelo vermelho, não se sabe se isso é inato ou decorrente de se alimentar em flores vermelhas. Beija-flores aprendem com mais facilidade a coletar água açucarada na presença de estímulos coloridos situados nos extremos do espectro visível para o homem, ou seja, vermelhos e azuis. Não são tão hábeis para as cores intermediárias, como verde e amarelo. Esta demonstração ainda não foi estendida para o UV.

Em nosso laboratório estudamos a capacidade do beija-flor (*Eupetomena macroura macroura*) não só de identificar luz UV, mas também de distinguir entre diferentes 'tons' ultravioletas. Treinamos beija-flores a beber água açucarada na presença de um 'tom' UV e verificamos, na ausência da água açucarada, para qual dentre quatro 'cores' UV ele se dirigia. Foi possível demonstrar, nessa situação, que o beija-flor discriminava perfeitamente os quatro estímulos, todos vistos como pretos pelo olho humano. Essa demonstração faz supor que esses animais possuam fotorreceptores sensíveis ao UV. Esse é o próximo passo da pesquisa, e muito interessante, pois se aos quatro receptores já descritos para aves em geral, acrescentarmos um para o UV, o beija-flor teria visão pentacromática, muito mais diversificada que a humana, que é tricromática.

O cérebro e a fome

Funções cerebrais ficam prejudicadas com a desnutrição

Como todas as partes de um organismo em desenvolvimento, o sistema nervoso do feto e da criança necessita de um suprimento adequado de nutrientes, que lhe chega através do sangue. Esses nutrientes constituem a 'matéria-prima' com a qual o cérebro imaturo vai se desenvolvendo, através de três processos fundamentais: (1) hiperplasia (aumento do número de células), (2) hipertrofia (aumento do tamanho das células), e (3) mielinização (revestimento dos prolongamentos celulares com um envoltório de gordura (mielina), de grande importância na transmissão de informações ao longo das células nervosas). Uma vez desenvolvido, o cérebro do adulto continua a utilizar os nutrientes (sobretudo oxigênio, glicose e certos aminoácidos) para produzir energia e os seus constituintes químicos, especialmente os neurotransmissores (substâncias por meio das quais os neurônios se comunicam), todos fundamentais para o seu funcionamento.

Inúmeros estudos clínicos e experimentais têm comprovado que a deficiência nutricional produz efeitos mais severos sobre o sistema nervoso quando ocorre no início da vida (no caso do homem, esse período se estende da gestação aos primeiros quatro anos) porque é nessa fase que os processos de hiperplasia, hipertrofia e mielinização estão ocorrendo com maior intensidade.

O cérebro formado na vigência da desnutrição terá alterações na sua estrutura e função, tal como uma casa construída com matéria-prima inadequada (em qualidade ou em quantidade). Muitas dessas alterações dificilmente podem ser, depois, revertidas completamente. Em outros mamíferos, esse período tem sido também estudado, uma vez que a experimentação em animais tem um papel importante para o conhecimento das relações entre cérebro e nutrição. O rato é o animal mais utilizado nesses estudos. Nessa

espécie, o período de desenvolvimento rápido do cérebro corresponde ao aleitamento (três primeiras semanas de vida pós-natal).

O Laboratório de Fisiologia da Nutrição do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco vem se dedicando, há muitos anos, à análise dos efeitos da desnutrição sobre o sistema nervoso, através de modelos experimentais. São particularmente interessantes os resultados obtidos com o uso de uma dieta experimental, denominada 'dieta básica regional' (DBR) confeccionada com alimentos que, em uma determinada proporção, constituem a alimentação diária de populações economicamente menos favorecidas da Zona da Mata de Pernambuco. Essa dieta (composta basicamente de feijão mulatinho, farinha de mandioca, batata doce e charque) é multideficiente, e contém apenas 8% de proteínas, cerca de 40% do teor da dieta normal para o rato (ver 'O Cérebro desnutrido' em *Ciência Hoje*, nº 18).

Os resultados obtidos em ratos desnutridos pelo uso da DBR mostram que eles, quando comparados com ratos bem nutridos, apresentam distúrbios na estrutura e nas funções neurais, evidenciados por: (1) redução do peso cerebral; (2) alterações bioquímicas (deficiências nos teores de proteínas e de ácidos nucleicos cerebrais, bem como de aminoácidos e de glicose no sangue); (3) alterações comportamentais, como deficiência na capacidade de aprender uma tarefa, exacerbação do comportamento exploratório do ambiente e persistência, por um período maior do que o normal, do fenômeno da 'imobilidade reflexa' (esse fenômeno, também conhecido como imobilidade tônica ou hipnose animal, consiste numa reação supostamente de defesa, na qual o animal fica paralisado por algum tempo quando é manipulado, contido e colocado de costas para o chão); (4) alterações neurofarmacológicas (maior

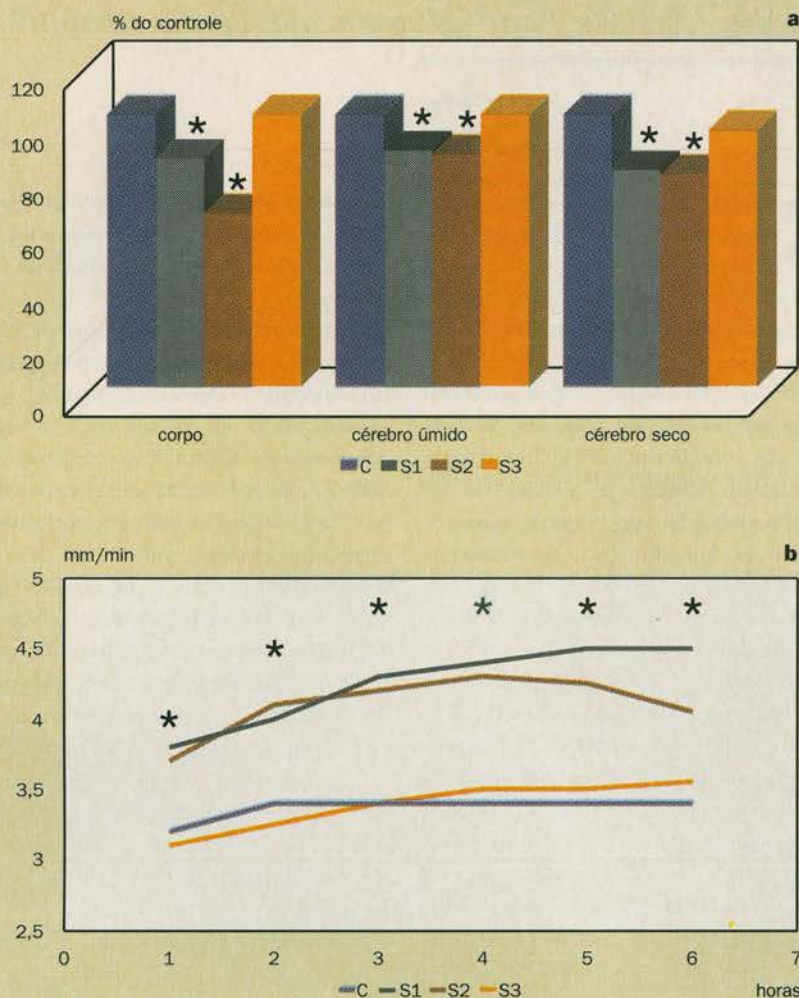
Dora Fix Ventura

Emílio Takase

Instituto de Psicologia e

Núcleo de Pesquisa em Neurociências e Comportamento,

Universidade de São Paulo.



Pesos médios do corpo e do encéfalo (gráfico a) e velocidades médias de propagação da depressão alastrante (gráfico b) de quatro grupos de ratos adultos: um de ratos bem nutridos, o grupo controle (C) e três de ratos cujas mães foram alimentadas, durante a gestação e o aleitamento, com a 'dieta básica regional' suplementada com proteínas de baixa qualidade (S1), associada a vitaminas, lipídios e minerais (S2), ou então suplementada com proteína de boa qualidade (S3). Os asteriscos indicam diferenças estatisticamente significantes em relação ao grupo bem nutrido.

susceptibilidade à convulsão induzida por drogas e redução do efeito analgésico da estimulação elétrica periférica repetitiva – a 'eletroacupuntura'; (5) alterações dos sinais elétricos produzidos pelos neurônios, compreendendo redução da velocidade de condução de impulsos em nervo periférico, bem como maior facilidade para se deflagrar o fenômeno da 'depressão alastrante' da atividade elétrica cerebral (DA).

Nos últimos anos, nossos estudos concentraram-se neste fenômeno. A DA consiste numa resposta reversível do tecido nervoso, provocada por estimulação

elétrica, mecânica ou química de um ponto desse tecido. Caracteriza-se por diminuição (depressão) acentuada da atividade elétrica dos neurônios do local estimulado, com duração de um a dois minutos, propagando-se concentricamente, a partir do ponto de estímulo, com velocidade da ordem de 2 a 5 mm/min. Em seguida, a atividade começa a recuperar as características normais, completando-se a recuperação em 10 a 15 minutos (ver 'Depressão alastrante' em *Ciência Hoje*, nº 37).

O efeito facilitador sobre a DA, observado em ratos desnutridos precocemente

pela DBR, parece ser causado principalmente pela deficiência protéica da dieta, uma vez que a suplementação apenas com os demais nutrientes que faltam (vitaminas, minerais e gorduras) não evita esse efeito. Isso é conseguido elevando-se o nível protéico da dieta para valores normais (22%), mas somente quando a proteína usada na suplementação é a caseína, isto é, proteína de boa qualidade (ver figura). Uma proteína é considerada de boa qualidade quando, na sua composição, figuram todos os aminoácidos essenciais, em teores que se assemelham aos da 'proteína padrão', preconizada pela Organização Mundial da Saúde. Em geral, as proteínas que melhor preenchem esses requisitos são as de origem animal.

Esses dados indicam que se deve levar em conta não apenas a quantidade, mas também a qualidade das proteínas a serem usadas como suplementação. Os resultados de nosso trabalho representam um alerta aos programas de suplementação alimentar para crianças recém-nascidas quanto aos tipos de proteínas utilizadas.

Além da desnutrição, temos estudado também o efeito sobre a DA de diversas situações que sabidamente alteram a excitabilidade cerebral, tais como: privação de sono; hiper e hipoglicemia; anestésicos; manipulações farmacológicas de neurotransmissores; tratamento com lítio; alcoolismo; hipotireoidismo; envelhecimento e alteração ambiental. A participação efetiva de estudantes de graduação e de pós-graduação, aos quais propiciamos iniciação e aperfeiçoamento científicos, é um estímulo adicional para intensificar o estudo desse fascinante tema das neurociências.

Rubem Carlos Araújo Guedes

Naide Regueira Teodósio

Departamento de Nutrição,

Universidade Federal de Pernambuco.

Os circuitos visuais do cérebro da abelha

A controvérsia dos neurônios sensíveis a cor: onde estão localizados?

A retina e os lobos ópticos da abelha (ver 'Visão de Cores das Abelhas', em *Ciência Hoje*, nº 67, 1990) têm sido muito estudados nos últimos 30 anos por vários motivos: (1) a visão é muito importante para esse inseto, importância evidenciada pelo tamanho da retina e dos lobos ópticos, que ocupam pouco mais da metade do sistema nervoso; (2) abelhas são facilmente treináveis, permitindo assim testes comportamentais de hipóteses levantadas a partir de estudos sobre o sistema visual; (3) o acesso às estruturas visuais é relativamente fácil: pode-se obter registros dos sinais elétricos emitidos por neurônios individuais *in vivo*, e além disso pode-se marcá-los com corantes e identificá-los ao microscópio após o experimento. Com essas técnicas, procura-se conhecer a organização funcional do sistema.

Uma das principais funções visuais da abelha é a detecção das cores dos objetos. Para essa função o inseto emprega deter-

minadas células presentes na retina, que por serem seletivamente sensíveis à luz são chamadas de fotorreceptores. Temos trabalhado há vários anos desenvolvendo métodos que permitam obter, através da resposta elétrica do fotorreceptor à luz, as suas curvas de sensibilidade às cores. Nossa conclusão é de que há três tipos de fotorreceptores em diversas espécies de abelhas brasileiras, cada um deles com sensibilidade máxima para luz ultravioleta, azul e verde, respectivamente.

Uma outra questão é como a informação de cada tipo de fotorreceptor é integrada no sistema nervoso para que a abelha veja cores e isso se traduza em comportamento. É imprescindível a existência de neurônios que codifiquem cor, ou seja, que respondam de forma qualitativamente diferente (com excitação ou com inibição dos sinais elétricos) a luzes de diferentes regiões do espectro.

As estruturas do cérebro da abelha que recebem as informações enviadas pela

retina são chamadas, em conjunto, de lobos ópticos, e são constituídas por três divisões – lâmina, medula e lóbula (figura 1). As fibras nervosas dos fotorreceptores sensíveis ao verde e ao azul se estendem até a lâmina, onde fazem contacto com células monopolares dessa estrutura. As fibras dos fotorreceptores sensíveis ao ultravioleta alcançam a medula, mas fazem também contacto com células monopolares ao passar pela lâmina.

O pesquisador suíço Willi A. Ribbi, do Instituto Max Planck, em Tübingen, na Alemanha, descreveu células monopolares da lâmina que recebem contactos dos três fotorreceptores (L1), apenas do verde e do azul (L2), ou só de um tipo, provavelmente verde (L3). Existe também um quarto tipo que não recebe conexão direta de nenhum fotorreceptor (L4). Dessa forma, pode-se esperar que na lâmina, a exemplo do que ocorre na camada de células bipolares da retina de vertebrados, haja codificação de cor.

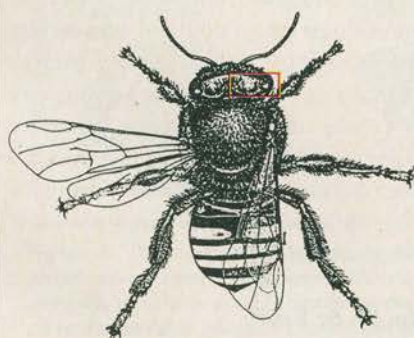
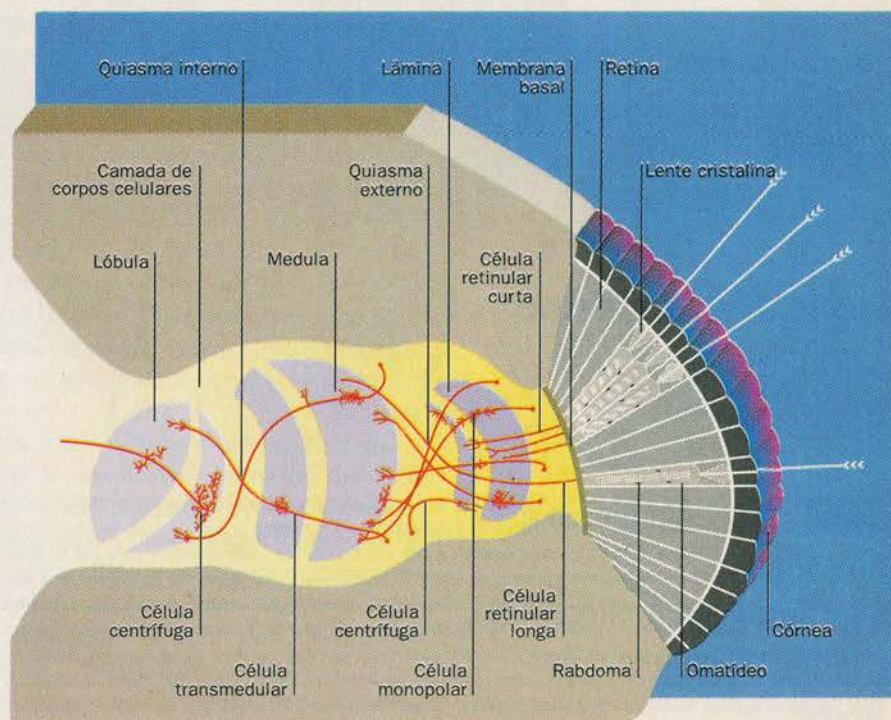


Figura 1. Desenho esquemático do olho e do cérebro da abelha, indicando a posição dos neurônios visuais.



Sr. Reitor
Sr. Vice-Reitor
Sr. Pró-Reitor
Sr. Diretor
Sr. Coordenador
Sr. Professor

Publiquem no
Jornal da Ciência Hoje
seus editais de concurso
de professor e de interesse
da comunidade científica.

Por duas razões:
sai muito mais barato; e
o público-alvo é atingido
em cheio.

Ligue agora mesmo:
(021)295 4846

Editais mais econômico e
tiro-e-queda
é no Jornal da Ciência Hoje,
o jornal do cientista no
Brasil.

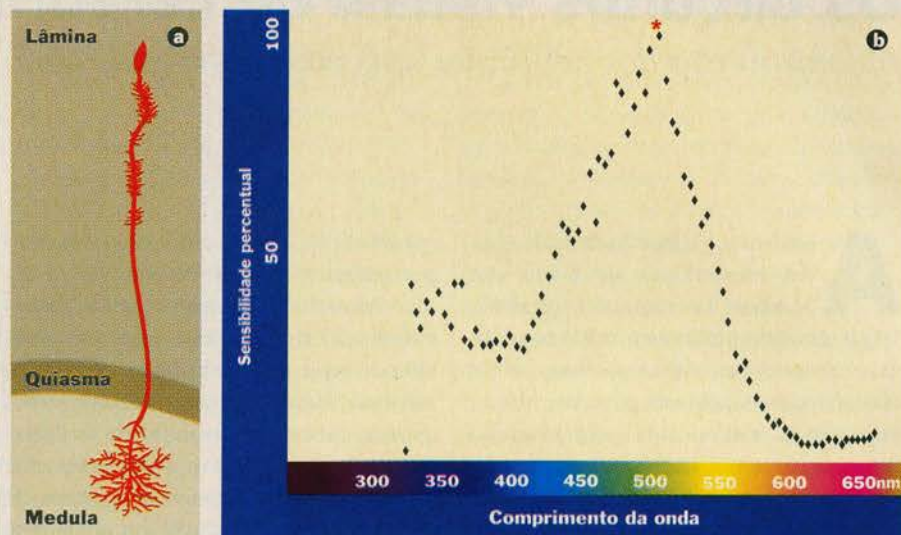


Figura 2. O desenho em (a) representa uma célula nervosa do tipo monopolar cuja foto se vê na figura 1. Essa célula foi estudada captando-se os sinais elétricos que ela emite quando o olho da abelha é estimulado com luz de diferentes cores. A curva em (b) representa a sensibilidade espectral desse neurônio. Pode-se observar que sua sensibilidade máxima (*) encontra-se na faixa da cor verde (cerca de 530 nm de comprimento de onda).

Em locais mais centrais do sistema nervoso da abelha foram de fato encontrados neurônios codificadores de cor. Um tipo responde excitatoriamente a verde e inibitoriamente a azul e ultravioleta (-UV-B+G) e outro responde excitatoriamente a azul e inibitoriamente aos extremos do espectro, ou seja, verde e ultravioleta (-UV+B-G). Na lâmina, contudo, registros acompanhados de marcação não tinham sido obtidos até o trabalho de nossa equipe, dada a dificuldade de acesso a essa estrutura e a pequena dimensão das células. Nesse trabalho, num total de mais de 200 células, não foi possível encontrar um único neurônio codificador de cor na lâmina, embora células monopolares coincidentes em sua morfologia com as L1 e L2, descritas por Ribi, tenham sido marcadas com corante injetado intracelularmente após o registro dos sinais elétricos.

Todas as células encontradas têm sensibilidade cromática semelhante à dos receptores sensíveis ao verde, não havendo resposta qualitativamente diferente aos diversos comprimentos de onda da luz. A figura 2 oferece um exemplo dos registros comumente encontrados, mostrando a forma da resposta elétrica que a célula emite em resposta à luz (b), a curva de sensibilidade espectral (c) e o desenho de

uma célula marcada com um corante para que sua forma pudesse ser visualizada ao microscópio.

A aparente ausência de codificação de cor não pode ser uma característica das células da lâmina, pois se assim fosse não haveria como explicar que o sistema nervoso da abelha codificasse cores azuis, já que não existe informação do receptor do azul enviada diretamente a locais posteriores à lâmina. Esse resultado deve refletir algum problema metodológico na testagem. É possível pensar, por exemplo, que o componente associado com azul nas L1 e L2 e com UV nas L1 seja pequeno e por isso não observável em nossa situação experimental. É também possível que a morfologia esteja errada e que o canal do azul seja L3, do qual nunca tivemos evidência de marcação. Os axônios dessas células monopolares são aparentemente menores do que os de L1 e L2, e talvez tão pequenos que não foi possível obter registros com os métodos atualmente disponíveis.

John M. de Souza

Dora Fix Ventura

Instituto de Psicologia e

Núcleo de Pesquisa em Neurociências e

Comportamento,

Universidade de São Paulo.

Transplantes de tecido nervoso e recuperação de funções

Esperança renovada para os doentes neurológicos do futuro

Nas duas últimas décadas, intensificaram-se os estudos sobre transplante de tecido nervoso. Por um lado, essa técnica constitui uma poderosa ferramenta experimental que vem ajudando a entender o funcionamento do sistema nervoso. Por outro lado, a possibilidade do uso de enxertos de tecido nervoso para reparar danos e restaurar funções nervosas atrai a atenção da maioria dos pesquisadores da área, pois esses enxertos poderiam ser utilizados para aliviar sintomas de lesões cerebrais ou de doenças neurodegenerativas, em seres humanos.

Essa possibilidade é exemplificada pela doença de Parkinson. A doença se caracteriza por prejuízos no controle do movimento, em decorrência de distúr-

bios no funcionamento de alguns grupos de neurônios situados no interior do cérebro, principalmente a substância negra e o chamado *locus coeruleus*; há um marcado decréscimo da produção de dopamina (substância utilizada na comunicação entre as células da substância negra e as de uma outra região cerebral, denominada corpo estriado).

O tratamento tradicionalmente utilizado nesses pacientes envolve a administração de drogas que facilitam a comunicação neuronal efetuada pela dopamina no sistema nervoso. Esse tratamento, todavia, é acompanhado de efeitos colaterais indesejáveis, que não aparecem com o enxerto de tecido nervoso fetal rico em células que produzem dopamina, em pacientes com a doença

de Parkinson. O tecido enxertado diretamente no corpo estriado eleva os níveis de dopamina nessa área cerebral, produzindo a reversão de alguns dos sintomas da doença.

De modo similar, problemas de memória em macacos portadores de lesões nos sistemas colinérgicos cerebrais (sistemas que utilizam acetilcolina para a transmissão de mensagens), são atenuados por transplantes de neurônios colinérgicos nas regiões afetadas.

Os circuitos cerebrais que utilizam dopamina e acetilcolina para transmitir mensagens no sistema nervoso fazem parte de uma categoria de circuitos nervosos denominados "sistemas moduladores globais" ou "sistemas difusos". Usualmente, distúrbios nesses sistemas

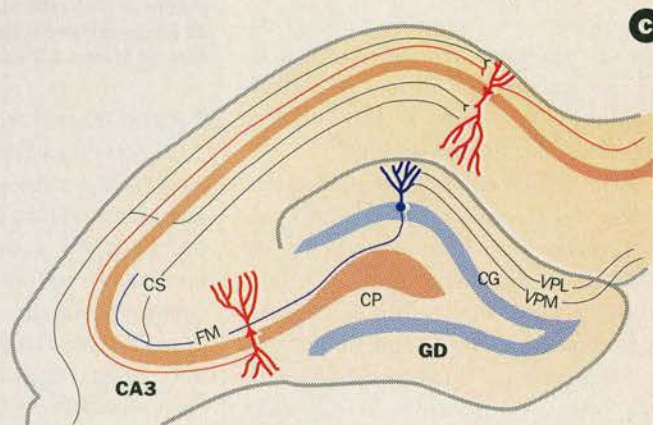
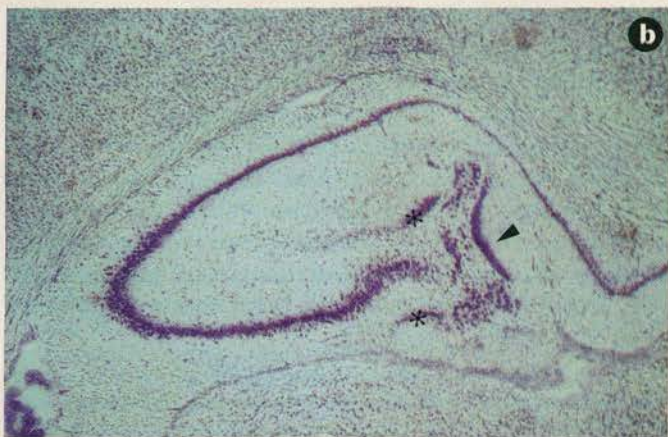
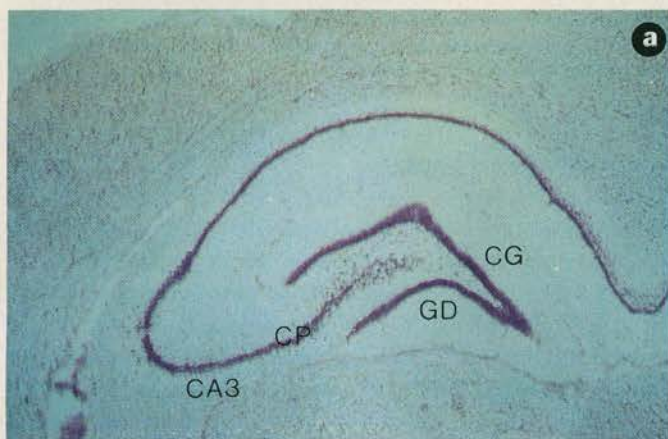


Figura 1. Fatias finas do hipocampo dorsal de um rato adulto normal, foram coradas por violeta de cresila (a) e (b). Os pontos roxos em fundo claro são os neurônios corados, e os aglomerados de neurônios são visíveis como manchas roxas, constituindo as diferentes regiões do hipocampo. As conexões 'ponto-a-ponto' estão representadas esquematicamente em (c), sob a forma de 'fios' que se prolongam das células de cada região. As células granulares (CG) do giro denteado (GD) recebem fibras nervosas topograficamente organizadas do córtex entorrinal, através da via perfurante lateral (VPL) e via perfurante medial (VPM) e, por sua vez, enviam suas próprias fibras para as células piramidais (CP) do campo CA3, através de suas fibras musgosas (FM). Em (b) aparece a 'cicatriz nervosa' provocada pela lesão das células granulares do giro denteado de ratos (*) e um transplante bem-sucedido de células granulares fetais (seta) nesta região.

levam a uma redução dos níveis do neurotransmissor em certas áreas cerebrais, com conseqüentes prejuízos no desempenho das suas funções. Nesses casos, transplantes de células nervosas específicas, que restabelecem os níveis do transmissor nas regiões afetadas, podem induzir melhora.

Há, entretanto, outros tipos de sistemas no cérebro, denominados 'ponto-a-ponto', cujas bases de funcionamento são completamente diferentes. Neles, a especificidade da conexão que se estabelece entre as células nervosas é fundamental. Ou seja, a circuitaria nervosa deve estar precisamente conectada para o desempenho apropriado da função.

Nos sistemas do tipo ponto-a-ponto, a recuperação funcional através de transplantes de células nervosas depende do restabelecimento da integridade anatômica das redes nervosas danificadas, pela formação de circuitos equivalentes; isto é, as células transplantadas devem não só receber projeções específicas de células do cérebro hospedeiro, como também enviar seus prolongamentos para outras células específicas desse cérebro, reconstituindo a circuitaria nervosa danificada. Portanto, recuperação funcional por transplante de tecido nervoso nesse tipo de sistema é mais difícil, e representa um grande desafio.

Num esforço conjunto de nosso laboratório, no Departamento de Fisiologia Geral do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, com o laboratório chefiado pelo Dr. Jeffrey A. Gray, no Departamento de Psicologia do Instituto de Psiquiatria da Universidade de Londres, estamos enfrentando esse desafio.

Em experimentos realizados com ratos, verificamos inicialmente que um conjunto de células do sistema nervoso (as células granulares do giro denteado do hipocampo) está envolvido nas funções de aprendizagem e memória. Essas células fazem parte de um sistema característico do tipo ponto-a-ponto: elas recebem fibras nervosas específicas e abundantes de duas áreas cerebrais (o córtex entorrinal e o septo medial) e, por sua vez, projetam-se maciçamente para uma outra região cerebral (o campo CA3 do hipocampo). Assim, cada um dos 'pontos' desse sistema situa-se em posições

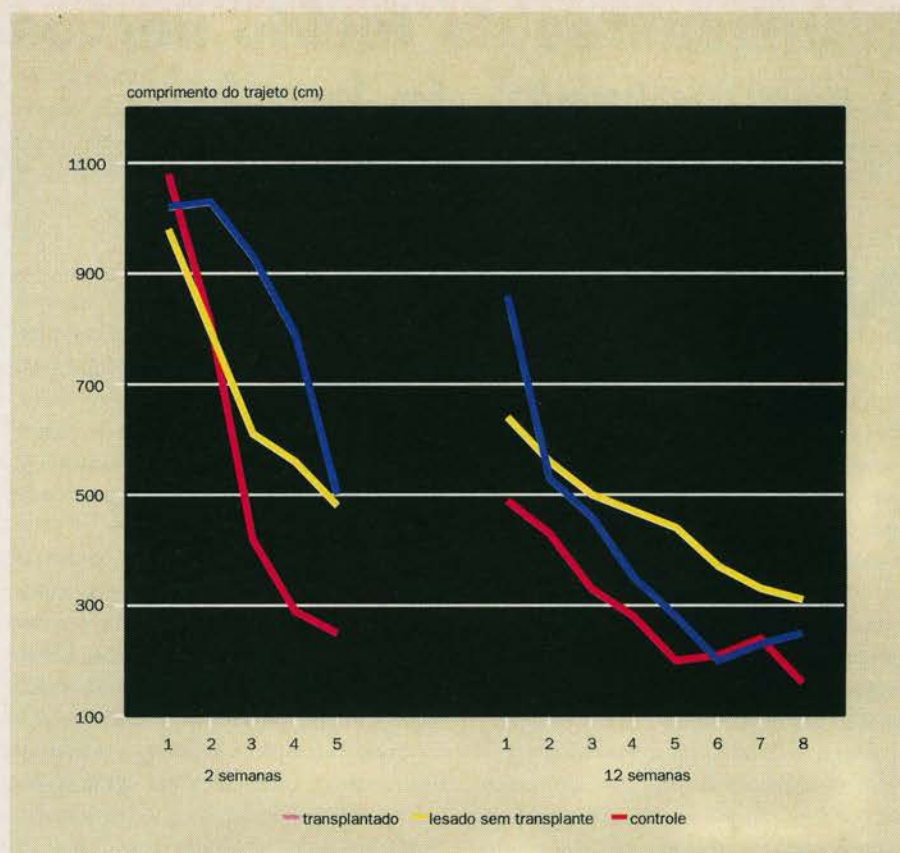


Figura 2. Os gráficos mostram o comprimento do trajeto dos animais no labirinto aquático, ao longo de cinco dias de treino duas semanas após o transplante (à esquerda) e de oito dias de treino 12 semanas após o transplante (à direita).

distintas do cérebro (figuras 1a e 1c).

A interrupção desse circuito nervoso, através da destruição seletiva das células granulares denteadas, resulta em severos prejuízos de aprendizagem espacial, medida no 'labirinto aquático'. No teste comportamental, o animal é colocado numa piscina circular de 2 m de diâmetro, situada numa sala com estímulos visuais evidentes nas suas paredes. Nessa piscina existe uma plataforma submersa, 1 cm abaixo do nível da água, na qual o animal deve subir para sair da água. Como as bordas da piscina são homogêneas, a única fonte de informação sobre a localização da plataforma é o conjunto de pistas das paredes da sala. Assim, ao longo de vários dias de treinamento, o animal deve aprender a utilizar as pistas da sala para 'navegar' na piscina e encontrar a plataforma. O trajeto do animal na piscina é medido e seu comprimento permite avaliar a precisão com que os animais dirigem-se à plataforma: quanto menor o comprimento do trajeto, mais

precisa sua orientação e memória espacial.

Nos animais com lesões das células granulares denteadas, o comprimento do trajeto decresce ao longo das sessões de treino, porém em menor proporção relativamente aos animais normais, o que indica seu prejuízo. O transplante de células granulares denteadas fetais em ratos com esse tipo de lesões leva à recuperação parcial da função perdida, isto é, o comprimento do trajeto passa a se assemelhar ao dos animais normais. Realizamos testes nos mesmos animais duas e 12 semanas após a cirurgia de transplante. A recuperação da aprendizagem espacial foi observada 12 semanas, e não duas semanas após o enxerto. Concluímos que o tempo para a reconstrução da circuitaria nervosa danificada está entre duas e 12 semanas (figura 2).

Depois de terminados os testes comportamentais que evidenciaram a melhora da aprendizagem, o estudo do cérebro

desses animais ao microscópio, evidenciou o dado mais interessante: que as células granulares implantadas sobreviveram (figura 1b), receberam as fibras topograficamente organizadas do córtex entorrinal e do septo medial, e enviaram suas fibras para o campo CA3 do hipocampo (não ilustrado na figura) reconstruindo assim o circuito danificado. Em outras palavras, as células implantadas não só sobreviveram e cresceram, mas também estabeleceram conexões apropriadas com as outras áreas cerebrais. Além disso, animais com transplantes mal posicionados por problemas na cirurgia, não exibiram essa integração anatômica, nem a melhora comportamental; que foi obtida apenas nos animais em que essa reconstrução anatômica foi observada.

Esses resultados são entusiasmantes. É possível restaurar e mesmo reconstruir circuitos neurais danificados, promovendo recuperação funcional, independentemente da natureza do sistema envolvido. Embora os resultados sejam promissores, as técnicas de implante precisam ser melhoradas para aumentar a eficácia dos tratamentos. Ademais, a modificação de células nervosas reproduzidas e mantidas em meios especiais de cultura, por engenharia genética, poderia auxiliar na obtenção de tipos celulares mais indicados para o tratamento de problemas neurológicos específicos.

Assim, o transplante de tecido nervoso constitui-se num poderoso instrumento para estudar o funcionamento do cérebro e, se bem utilizado, poderá vir a ser de grande utilidade no tratamento de problemas neurológicos em seres humanos, num futuro não muito distante.

Gilberto Fernando Xavier

*Instituto de Biociências,
Universidade de São Paulo.*

O movimento dos neurônios sob controle molecular

Pesquisadora da UFRJ estuda moléculas envolvidas na dinâmica embrionária

Durante muitos anos a maior parte dos estudos sobre o desenvolvimento do sistema nervoso era baseada em técnicas neuroanatômicas (o estudo da morfologia microscópica do sistema nervoso) e eletrofisiológicas (o estudo da atividade elétrica dos neurônios), que eram as únicas disponíveis até recentemente. Com essas técnicas foi possível aos pesquisadores descreverem as etapas envolvidas na gênese e maturação do sistema nervoso e identificar alguns dos mecanismos relacionados a este processo.

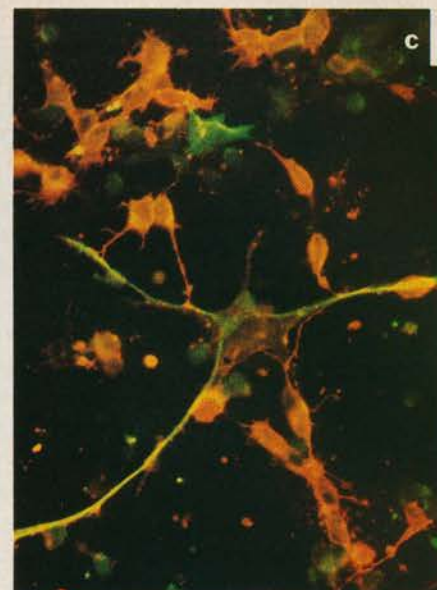
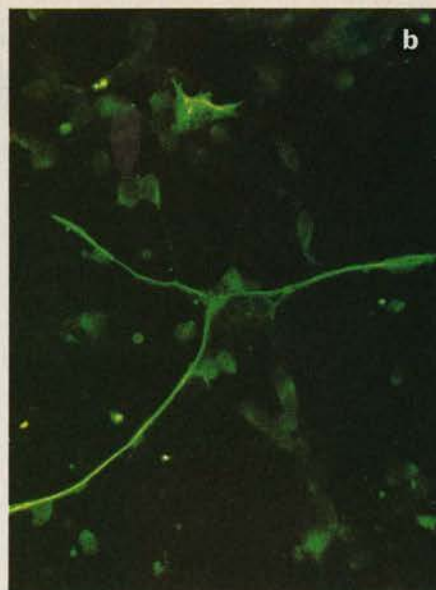
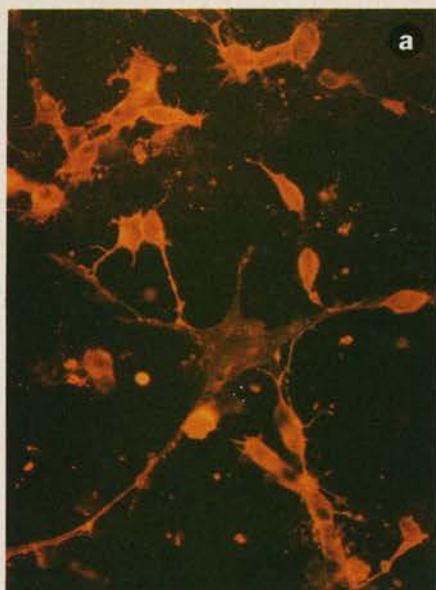
Ao se estudar esses mecanismos, chama a atenção imediata a complexidade dos mesmos e a grande precisão envolvida. Assim, por exemplo, neurônios são gerados próximos ao ventrículo cerebral, uma cavidade situada na parte mais interna do cérebro, e migram por vários milímetros de terreno até o local apropriado nas regiões mais superficiais do tecido cerebral, onde estabelecerão contacto com outros neurônios. O neurônio-alvo, por sua vez, deve ser localizado entre vários outros aparentemente iguais entre si. Essas observações levaram alguns pesquisadores a sugerir a existência de um mecanismo de reconhecimento baseado em moléculas presentes na superfície das células, semelhante ao que é utilizado, por exemplo, pelo sistema imune na ligação antígeno-anticorpo.

Diversos laboratórios passaram a investigar a existência de tais moléculas e o possível papel das mesmas durante o desenvolvimento do sistema nervoso. Essa busca se tornou mais fácil a partir do aparecimento da técnica de produção de anticorpos monoclonais. Foi possível então verificar a presença de determinadas moléculas durante diferentes etapas do desenvolvimento do sistema nervoso e identificá-las bioquimicamente. Após essa identificação, a etapa seguinte consiste em testar o possível papel destas moléculas no desenvolvimento normal e anormal.

Meu laboratório vem trabalhando nos últimos anos em um projeto em colaboração com Martha Constantine-Paton, da Universidade Yale, nos Estados Unidos, que tem por objetivo estudar uma dessas moléculas. Como modelo experimental utilizamos ratos, uma vez que existem muitos estudos descrevendo as etapas do desenvolvimento neural nessa espécie, o que nos permite melhor correlacionar os nossos resultados com os descritos na literatura.

O projeto foi iniciado gerando anticorpos monoclonais capazes de reconhecer antígenos presentes no sistema nervoso do rato em desenvolvimento. Com essa finalidade, pedaços triturados de tecido nervoso de embriões de rato são injetados sucessivas vezes na cavidade peritoneal de camundongos. O sistema imune desses animais passa a fazer anticorpos contra diversos antígenos do sistema nervoso de ratos. A seguir o baço é retirado e células do mesmo são fundidas com células tumorais especiais. Assim, obtemos células híbridas que contêm informação das células do baço de camundongo (capazes de produzir anticorpos) e das células tumorais (capazes de multiplicar-se em cultura).

Vários anticorpos são gerados dessa forma e o problema é selecionar os que são de interesse para os nossos objetivos, isto é, identificar moléculas que possam ser importantes no desenvolvimento normal do sistema nervoso. A nossa hipótese de trabalho foi a de que as moléculas envolvidas no desenvolvimento devem ter uma expressão restrita espacial e/ou temporalmente. Isso porque sabemos que as diversas etapas do desenvolvimento não ocorrem simultaneamente em todas as regiões, e mesmo numa determinada região são observadas diferenças na sequência de maturação. Os diversos anticorpos gerados são colocados em contato com tecido nervoso embrionário de rato e vão se ligar a antígenos presentes neste



(a) Neste painel vêem-se neurônios retirados do cérebro de ratos e mantidos em cultura durante um dia. As culturas foram colocadas em contato com o anticorpo que estamos estudando e com um marcador fluorescente de cor alaranjada. Observa-se que várias células dessa cultura expressam o antígeno que estamos estudando, pois aparecem marcadas de laranja. (b) A mesma cultura foi também colocada em contato com um anticorpo que marca especificamente células não neuronais também presentes nessa preparação. Para identificar este anticorpo utilizamos um marcador de cor verde. (c) Este painel é uma fotografia de dupla exposição das duas anteriores onde podemos verificar que as células que expressam o nosso antígeno (possivelmente neurônios) estão em contato com as células não neuronais.

tecido. A ligação do anticorpo ao tecido pode ser vista se adicionarmos um marcador fluorescente. Ao observar esta preparação num microscópio óptico adequado, as regiões onde houve ligação aparecem fluorescentes, e as outras escuras (ver figura). Dessa forma podemos ver e identificar quais regiões estão expressando o antígeno reconhecido por esse anticorpo.

O anticorpo que temos estudado identifica uma molécula que aparece em regiões de migração dos neurônios e de crescimento de axônios. Uma vez terminados esses processos a molécula desaparece. Através de estudos bioquímicos verificamos que trata-se de um gangliosídeo. Os gangliosídeos são glicolipídeos (gorduras associadas a carboidratos) muito abundantes no sistema nervoso. Esse gangliosídeo em particular aparece durante o desenvolvimento e desaparece no adulto. Verificamos também que o mesmo está presente em tecido nervoso de diversos mamíferos, inclusive do homem.

Essas observações nos levaram a formular a hipótese de que os gangliosídeos possam estar envolvidos no desenvolvimento. Se essa hipótese for correta, ao colocar o anticorpo em um sistema vivo ele se ligará ao antígeno, isto é, a esse

gangliosídeo específico, e impedirá que ele exerça sua função. Testamos esta hipótese utilizando neurônios retirados do gânglio da raiz dorsal de ratos embrionários, cultivados em um meio líquido especial por algumas horas.

Mantendo as condições adequadas de temperatura e pH, os neurônios se mantêm vivos e desenvolvem prolongamentos denominados neuritos. Através de um sistema de vídeo-microscopia, pudemos filmar o comportamento destes prolongamentos durante horas e verificamos que os mesmos crescem desde que as condições de cultura estejam adequadas. Verificamos também que eles expressam o gangliosídeo que estamos estudando. O nosso experimento consistiu em colocar o anticorpo no sistema e observar então o comportamento dos neuritos. Observamos que na presença do anticorpo eles param de crescer e inclusive apresentam retração.

Com esses estudos, identificamos uma molécula que parece estar envolvida com os eventos de migração neural e crescimento de prolongamentos durante o desenvolvimento do sistema nervoso. No momento, temos por objetivo investigar os mecanismos pelos quais esse ganglio-

sídeo exerce tal função. Esse conhecimento permitirá não apenas desvendar os processos moleculares que ocorrem durante o desenvolvimento normal do sistema nervoso, mas pode também permitir que entendamos o que ocorre durante o desenvolvimento anormal.

Nos últimos anos, diversos estudos têm mostrado que uma mistura de gangliosídeos injetada em pacientes pode aumentar a regeneração de nervos periféricos lesados e até mesmo melhorar a recuperação funcional após lesão da medula espinhal. No entanto, não se sabe como atua esta medicação. É possível que, ao compreender o mecanismo de ação dos gangliosídeos durante o desenvolvimento normal do sistema nervoso, possamos estar também contribuindo para uma melhor compreensão do seu potencial papel terapêutico.

Rosalia Mendez Otero

*Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho,
Universidade Federal do Rio de Janeiro.*

Tubos sintéticos para a regeneração de nervos

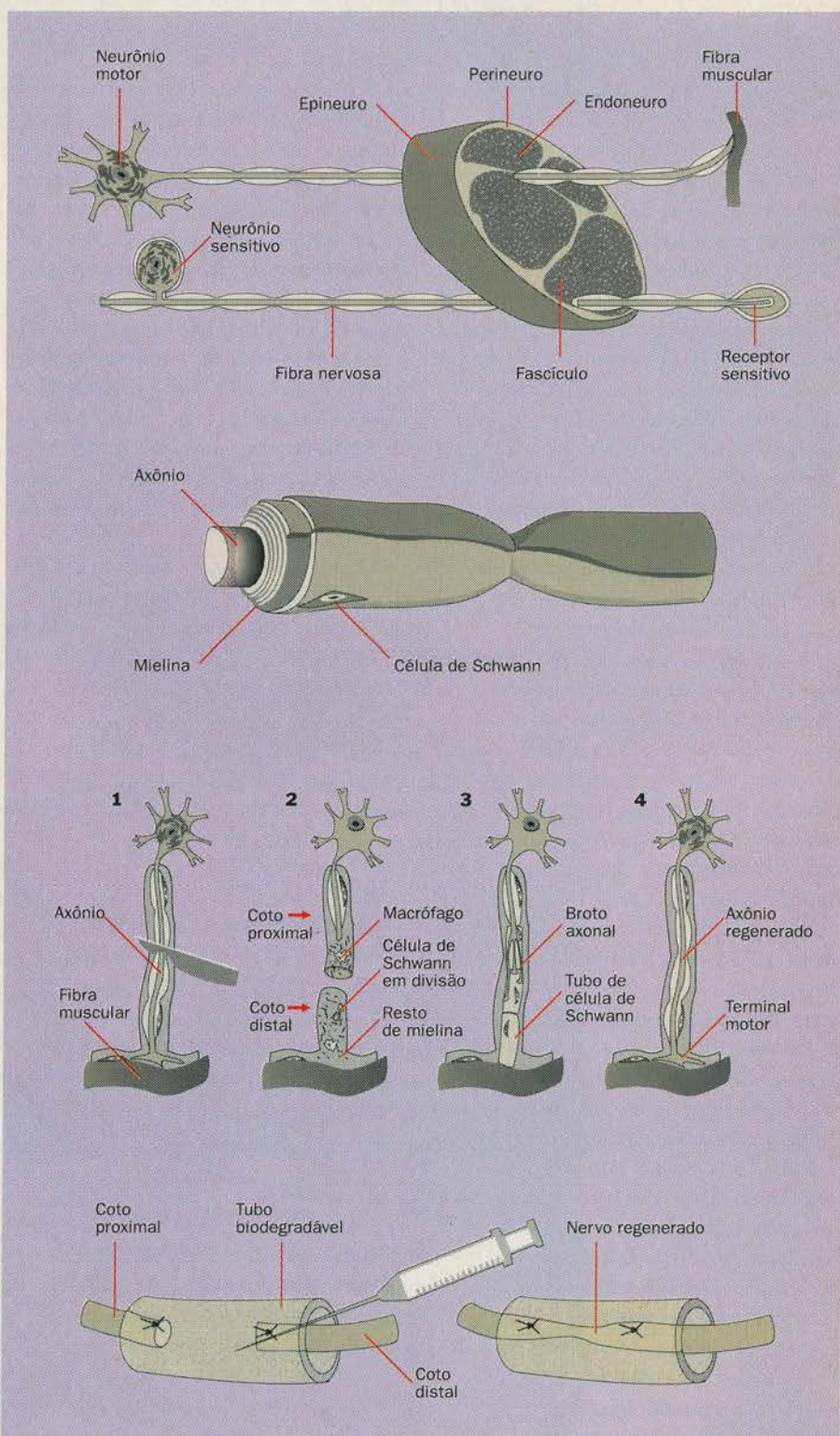
Os nervos são formados por longos prolongamentos de neurônios (chamados axônios), e têm por função transmitir informações entre o sistema nervoso central (medula espinhal e cérebro) e a periferia do corpo (músculos e receptores sensoriais).

Cada axônio, ou fibra nervosa, é envolvido por uma bainha de gordura e proteína, chamada bainha de mielina, produzida por um tipo especial de célula não nervosa, a célula de Schwann (ver figura). Alguns axônios não apresentam bainha de mielina, estando a célula de Schwann em contato direto com a membrana axonal.

Na porção superior da figura (a) está esquematizada a superfície de corte de um nervo onde são representados dois neurônios (motor e sensitivo). Os envoltórios do nervo estão indicados; o perineuro, em particular, delimita os vários fascículos nervosos. Em (b), um segmento de uma fibra nervosa é representado em maior aumento, evidenciando o axônio envolvido pela bainha de mielina e, mais externamente, pela célula de Schwann.

A série (c) ilustra a sequência de eventos durante a degeneração e a regeneração de uma fibra nervosa no sistema nervoso periférico. Em (1) secção do axônio, que é seguida em (2) pela degeneração de seu segmento distal e da bainha de mielina; as células de Schwann do coto distal proliferam ativamente. Em (3) ocorre brotamento do terminal axônico no coto proximal; alguns brotos têm acesso aos tubos de células de Schwann do coto distal. Em (4) a restauração do axônio do neurônio traumatizado leva à sua reconexão com a fibra muscular na periferia.

Na porção inferior da figura (d) estão representados a colocação de um tubo sintético e os dois cotos nervosos ancorados no seu interior com pontos de sutura; neste momento é adicionado na luz do tubo o agente farmacológico dissolvido em solução de colágeno. Na extremidade direita inferior da figura está esquematizado o nervo regenerado unindo os cotos nervosos, após algumas semanas do implante do tubo; uma vez cumprida a sua função, o tubo será degradado pelo organismo.



Entre as fibras de um nervo encontram-se elementos do tecido conjuntivo (fibroblastos e fibras colágenas) e vasos sanguíneos, formando o endoneuro, como mostrado na figura. Externamente situa-se um espesso envoltório (o perineuro), formado por camadas de células achatadas e que delimita vários fascículos no interior de um nervo. Finalmente, na superfície do nervo e amarrando os diversos fascículos, está o epineuro, também constituído por tecido conjuntivo e vasos sanguíneos.

A 'casa de máquinas' do neurônio é o seu corpo celular. Ali é o local de síntese de moléculas essenciais à manutenção da estrutura e função da célula nervosa. Substâncias produzidas pelo corpo celular são transportadas pelo interior do axônio até seus terminais periféricos. A interrupção desse fluxo, por compressão ou corte do axônio, leva à degeneração da parte localizada além da lesão. Desse modo, após o trauma de um nervo originam-se dois segmentos ou cotos: um contendo axônios unidos aos corpos celulares dos neurônios e metabolicamente viáveis (chamado 'coto proximal'), e outro distal, apresentando fibras separadas de seus corpos celulares de origem.

As fibras nervosas do coto proximal possuem uma capacidade intrínseca de regeneração e, decorridas poucas horas da lesão, dão origem a um grande número de brotos axonais. Já os axônios presentes no coto distal entram em processo de degeneração e desaparecem, juntamente com suas bainhas de mielina, poucos dias depois do trauma. As células de Schwann do coto distal entram em intenso processo de divisão celular e formam, após a remoção dos restos de axônios e de mielina, verdadeiros tubos ou canais que se estendem desde a área de lesão até os órgãos alvos na periferia. O problema crítico que as fibras nervosas regenerantes enfrentam é como atingir os canais de células de Schwann que se formam no coto distal, para que possam crescer e reinervar os músculos e receptores sensoriais na periferia. O trabalho em meu laboratório objetiva resolver esse problema.

Atualmente, os métodos cirúrgicos de reparo de nervos traumatizados estão baseados em critérios basicamente anatômicos, procurando-se restaurar a continuidade entre as várias camadas de tecido

conjuntivo do nervo afetado. Assim, o cirurgião deve costurar os cotos do nervo seccionado, reconhecendo os diferentes fascículos e procurando restabelecer a integridade anatômica encontrada no nervo antes da lesão. Infelizmente, os resultados clínicos finais não são completamente satisfatórios, por melhor que seja o afrontamento e costura das superfícies dos cotos nervosos.

Nos últimos anos, descobertas importantes têm sido feitas no estudo dos fenômenos celulares e moleculares da regeneração nervosa periférica. O papel do microambiente na regeneração das fibras nervosas, em particular, tem sido intensamente investigado, permitindo a caracterização de várias substâncias produzidas por células presentes nos nervos e nos órgãos-alvos, e que desempenham papéis importantes na regeneração de axônios lesados. A caracterização do microambiente tem possibilitado antever uma abordagem mais farmacológica e menos mecanicista no reparo de nervos traumatizados.

Minha equipe no Departamento de Histologia do Instituto de Ciências Biomédicas tem realizado experimentos em animais que consistem na introdução dos cotos de um nervo seccionado no interior de um tubo sintético, mantendo-se uma certa distância entre os mesmos. Esse espaço é preenchido em poucas horas por plasma sanguíneo que rapidamente origina uma ponte de fibrina unindo os dois cotos nervosos. Pelo interior dessa ponte migram fibroblastos, células de vasos sanguíneos e células de Schwann, que permitem o crescimento dos axônios em regeneração a partir do coto proximal.

Essa matriz de fibrina pode ser substituída, no momento do implante da prótese, por uma solução de colágeno, proteína que, em poucos minutos, forma uma malha tridimensional no interior do tubo, servindo como substrato para a migração celular e para o crescimento regenerativo dos axônios. A essa solução de colágeno adicionamos substâncias potencialmente benéficas no processo de regeneração axonal. Dentre as substâncias testadas até o momento, e que aceleraram o processo de regeneração, encontram-se vários fatores tróficos (substâncias essenciais à sobrevivência das cé-

lulas), substâncias que promovem a adesão de células à matriz extracelular, constituintes naturais das bainhas de mielina e substâncias do sistema imunológico. O emprego desses aditivos no interior dos tubos permite que sejam alcançadas altas concentrações locais dessas substâncias, o que seria inviável através da administração das mesmas a todo o organismo.

Antes que a técnica de tubulização comece a ser empregada na prática clínica é necessário que se desenvolvam tubos com paredes apropriadas. Vários laboratórios de pesquisa no mundo, em associação com o setor privado, procuram desenvolver polímeros biodegradáveis que possam ser utilizados na fabricação de tubos para regeneração de nervos. Não é uma tarefa fácil, pois o material a ser utilizado deverá, além de ser inerte, apresentar um tempo definido para o início da degradação pelo organismo. Do ponto de vista cirúrgico, deverá ser também transparente e suturável. A fabricação de tubos com paredes rugosas apresentando trabéculas seria extremamente interessante por facilitar que substâncias ali colocadas se difundissem para o interior da prótese. Um outro material promissor para a fabricação de tubos é o extrato de colágeno que, durante o processo de regeneração, seria incorporado ao epineuro do nervo.

Os resultados são animadores: é possível prever que, em poucos anos, os tubos sintéticos associados a drogas sejam utilizados rotineiramente no reparo de nervos traumatizados.

Ciro F. Da-Silva

*Instituto de Ciências Biomédicas,
Universidade de São Paulo.*

A única revista
de divulgação científica para crianças

CIÊNCIA HOJE

das crianças



jogos,
experiências,
ciência,
brincadeiras,
bichos,
contos

UMA PUBLICAÇÃO



Visão multidisciplinar em neurociências

O XVII Congresso Brasileiro de Neurociências e Comportamento, realizado de 25 a 28 de agosto de 1993, em Caxambu (MG), reuniu cerca de 500 pesquisadores da área, que participaram ativamente dos nove simpósios, 10 conferências (das quais, seis com conferencistas estrangeiros), três cursos, 18 comunicações orais e cerca de 270 painéis. Como o Congresso fez parte da VIII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental (Fesbe), os pesquisadores contaram ainda com diversas atividades em biofísica, farmacologia, terapêutica experimental, fisiologia, investigação clínica, bioquímica, biologia molecular e imunologia. "A idéia de trazer a SBNeC para a reunião da Fesbe foi possibilitar que os neurocientistas tivessem uma visão multidisciplinar", explicou Dora Ventura, pesquisadora da Universidade de São Paulo, cujo mandato na presidência da SBNeC terminou no Congresso.

A máquina do aprendizado

O que acontece quando o cérebro assimila uma nova informação? Por que ele retém alguns fatos e outros não? A memória humana, por exemplo, pode fixar cerca de 10 mil rostos, mas tem dificuldade para guardar o nome de todas essas pessoas. Para Yadim Dudai, do Instituto Weizmann de Ciência (Israel), essas questões estão em uma série de reações que ocorrem no organismo humano, envolvendo desde simples proteínas até informações genéticas.

Dudai, que participou do XVII Congresso Brasileiro de Neurociências e Comportamento, estuda especialmente eventos que acontecem no sistema nervoso durante a etapa inicial da formação da memória, ou seja, o que acontece nos instantes iniciais após a aprendizagem de uma nova informação.

O pesquisador do Weizmann falou à Ciência Hoje sobre como funciona essa 'máquina do aprendizado', conforme ele próprio definiu o cérebro humano.

Entrevista concedida a Luisa Massarani (Ciência Hoje/Rio de Janeiro).

O que acontece na etapa inicial de formação da memória?

Quando chega uma nova informação, o sistema nervoso tem que decidir se ela é suficientemente importante para ser guardada. Alguma coisa diz ao sistema nervoso que a informação deve ser retida e ocorrem mudanças para que isso aconteça.

Que animais o senhor estuda?

Durante muitos anos, estudei um organismo muito simples, a drosófila, mais conhecida como a mosca da banana, que tem vantagens experimentais como ter células grandes e em número limitado. Se queremos estudar a química de uma

única célula, é importante que ela seja grande. Interessei-me por organismos adequados para pesquisar genética porque mutações que destroem processos específicos podem ser induzidas. É como usar instrumentos de cirurgia muito delicados com os quais se podem retirar compostos químicos. A drosófila é um organismo muito conveniente para se fazer análise genética. Usando essa técnica, identificamos alguns complexos moleculares importantes nos primeiros segundos ou minutos da aprendizagem. Induzimos mutações e procuramos no organismo quais dessas mutações não provocavam a perda da capacidade de aprendizagem.



WELTON VIDEO FOTO

Quais os complexos moleculares importantes no período inicial da aprendizagem?

Os mais interessantes relacionam-se com uma série de eventos chamada 'cascata do GMP cíclico'. O GMP cíclico é uma molécula gerada na célula, em resposta a estímulos externos. Há uma enzima, a adenilciclase, que converte ATP (adenosina trifosfato) em GMP cíclico. Esse último se liga a um receptor responsável pela ativação dos processos intracelulares. Descobrimos que um tipo especial de adenilciclase, encontrado na membrana da célula, é importante no aprendizado, provavelmente porque essa enzima é capaz de reconhecer um estímulo externo e um estímulo interno à célula. Quando esses estímulos se juntam, eles ativam a enzima, levando a uma produção de grande quantidade de GMP cíclico e provocando mudanças no interior da célula. Esse é o início do processo em nível celular, importante para a produção da memória. Também há outra enzima importante, a fosfodiesterase, que quebra o GMP cíclico. Estudamos esses processos e identificamos os componentes moleculares da 'máquina do aprendizado'. A seguir, tratamos de estudar o mecanismo do aprendizado tal como ocorre em nosso cérebro.

Nesse momento foi necessário buscar outro animal para estudos?

Sim. O novo sistema deveria preencher diversos requisitos. A memória deveria ser bem robusta e o aprendizado bastante rápido, o que requeria que o animal estivesse aprendendo algo importante para ele. Escolhemos a aprendizagem em roedores. O mundo dos ratos e camundongos é químico. Eles não enxergam muito bem como os gatos, os macacos ou os seres humanos, mas têm o olfato e o gosto desenvolvidos. Eles aprendem com rapidez a reconhecer eventos químicos, como cheiros ou gostos novos e especialmente a relacioná-los com venenos. Isso é muito importante para a sobrevivência deles. Começamos a estudar a informação da aquisição de novos cheiros e gostos no córtex cerebral dos ratos e dos camundongos e descobrimos que ocorrem processos interessantes quando a informação penetra nessa região cerebral. Esses processos envolvem uma cascata de fosfo-

rilização, isto é, a incorporação de fosfatos nas proteínas celulares. A fosforilação, nesse caso, ocorre em um resíduo específico de uma proteína, chamado tirosina. Imediatamente após um rato provar um novo gosto, há uma mudança na fosforilação da tirosina na parte do córtex cerebral responsável pela aquisição do gosto e essa região sintetiza uma nova proteína para codificar a informação. Podemos bloquear essa informação pela injeção de drogas específicas nessa parte do cérebro, fazendo com que o animal não se lembre. Quando você vai para um outro país e prova novos alimentos, haverá certos processos na parte do cérebro responsável pela informação do gosto. Novas proteínas serão sintetizadas para guardar essa informação.

Mas as proteínas não são desintegradas pelo organismo?

Sim. Se a estocagem da informação fosse baseada só em mudanças nas proteínas, a memória degeneraria quando essas moléculas fossem desintegradas pelo organismo. É preciso um mecanismo que confira imunidade a esse processo de degradação: é a modulação da expressão genética no sistema nervoso. Não faz mal, então, se uma cópia da proteína é destruída, porque o gene produzirá uma nova. Também encontramos a provável identidade de um desses genes. É um gene que codifica uma proteína extracelular que degrada a matriz extracelular e prepara o terreno para formação de novas sinapses. Este é o modelo.

Como se explicam as preferências por um determinado gosto?

Há dois tipos de preferências: as que são inatas, com as quais nascemos, e as que são modificadas. Por exemplo, há uma informação intragenética em ratos que faz com que esses animais prefiram o açúcar à pimenta. Essa seria a preferência inata. Mas além das preferências inatas, novas informações necessárias são adquiridas pelo rato através de associações. Se você apresenta um novo gosto e o oferece associado a um veneno, então o rato vai aprender a rejeitá-lo e preferir outra coisa. Aprendemos a preferir coisas com base em associações.

E as 'preferências' da memória? Por exemplo, há pessoas que guardam mais facilmente números de telefone que outras informações. O que acontece?

Se você vai à rua e vê muita coisa, você só se lembrará daquilo que é potencialmente importante para você. Caso contrário, o cérebro fica sobrecarregado de informações que podem não ser muito importantes. Mas não há uma resposta definitiva para a sua pergunta. Lembramos de coisas com as quais estamos motivados para aprender e que parecem ser importantes. Por exemplo, lembramo-nos de gostos porque comida é importante para nós. Lembramo-nos de rostos porque reconhecê-los é importante para nós na sociedade.

A cultura tem um grande peso na 'preferência' da memória?

Sim. A interação social desempenha um papel importante para determinar do que devemos nos lembrar. Mas também temos mecanismos inatos para nos dizer que devemos nos lembrar de rostos. Você sabia que um ser humano pode reter na memória 10 mil rostos? Em uma experiência que fizemos, mostramos a um grupo de pessoas uma porção de fotos de rostos e, depois de muito tempo, mostramos de novo, acrescentando novos rostos. Essas pessoas puderam lembrar quais já tinham visto e quais eram os novos. Por outro lado, é difícil lembrarmos de nomes!

Como o modelo da drosófila ou o dos ratos pode ajudar a entender a questão da memória?

O modelo dos ratos especialmente só pode explicar os efeitos químicos. Não pode explicar os efeitos anatômicos. Se parte do cérebro está danificada, não se pode entender os efeitos da lesão com esse modelo. É como quando estudamos computadores: podemos tentar entender os computadores grandes, mas também podemos estudar componentes básicos como transistores em um modelo menor. Vamos assim entender um pouco do funcionamento, mas não toda a estrutura de um computador de grande porte. Quando estudamos os roedores, tentamos entender os mecanismos básicos. Para os mecanismos mais complexos, devemos procurar outros modelos.

Neuroanatomia em três dimensões

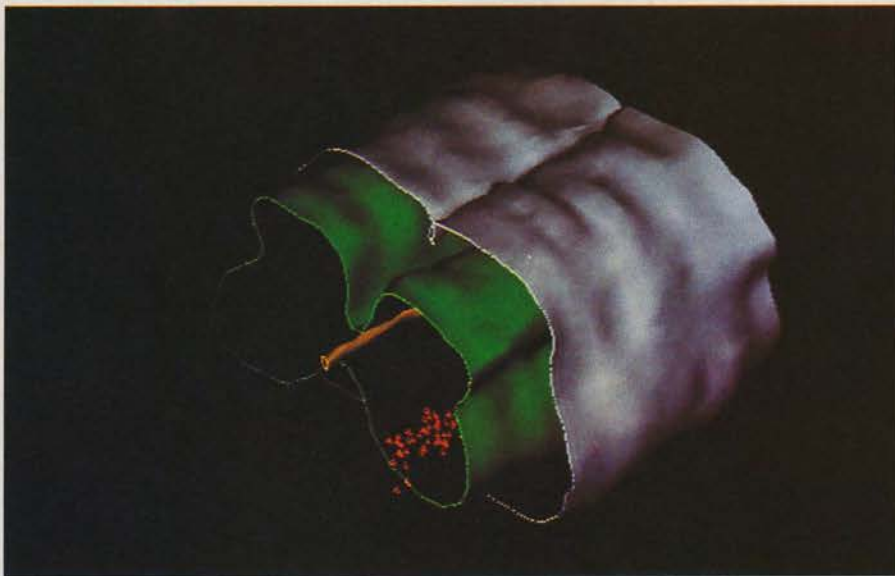
Ciro Ferreira da Silva, do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, uniu a técnica de projeção tridimensional à computação gráfica e obteve uma forma mais precisa para estudar neuroanatomia. O programa de computador usado, que cabe em um disquete de baixa densidade e roda até em um computador PC-XT, funciona como as máquinas antigas de fotografia tridimensional. Essas máquinas têm duas lentes, afastadas em cerca de seis milímetros.

A olho nu, as duas fotos resultantes apresentam discretas diferenças de ângulo, como se o fotógrafo tivesse trabalhado com uma câmera comum e feito uma suave rotação da máquina ao tirar a segunda foto. Quando vistas simultanea-

mente, através de um aparelho onde os dois olhos do observador se encaixam, as fotos aparecem como uma só imagem tridimensional.

O processo no computador é similar ao dessas máquinas. Ele gera uma segunda imagem a partir de uma foto apresentada, fazendo a rotação da 'segunda foto'. Além disso, com o computador é possível reconstituir algumas áreas pouco nítidas. O resultado é fotografado em slides e visto em um projetor, com o auxílio de óculos tridimensionais.

"A estrutura do cérebro necessariamente tem que ser vista tridimensionalmente, para ser melhor compreendida", justifica o pesquisador. Embora já usada em outros países, a técnica ainda é pouco difundida no Brasil.



Reconstrução tridimensional do sistema nervoso feita por computador, mostrando um segmento da medula espinhal de um camundongo, cujo nervo ciático foi seccionado e reparado pela técnica de tubulização. Em branco, a substância branca; em verde, a substância cinzenta; em amarelo, o canal central medular; em vermelho, os neurônios motores regenerados.

O colorido das emoções

Os níveis de benzodiazepinas, substâncias similares ao calmante Valium vendido nas farmácias, se alteram em determinadas estruturas do cérebro de ratos, quando os animais são submetidos a situações que geram estresse e ansiedade. Segundo tes-

tes realizados por Cláudio da Cunha, do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, esses níveis se reduziram em cerca de 70% na amígdala desses animais em tais circunstâncias. A amígdala é uma região do cérebro que

participa dos mecanismos de memória. Para Cunha, essa redução significa que os neurônios estão liberando benzodiazepinas, o que atenuaria a ansiedade do animal, deixando-o mais calmo.

Sabe-se que as benzodiazepinas atuam na memória, participando especificamente dos processos de esquecimento. Para ele, o esquecimento também tem um papel em fenômenos biológicos. Cunha citou o exemplo da mulher durante o parto, situação em que ela passa por um grande estresse e seu cérebro libera benzodiazepinas, acalmando-a e fazendo-a esquecer, posteriormente, de parte da dor. Se isso não ocorresse, as mulheres relutariam em ter outros filhos, comprometendo a sobrevivência da espécie.

Outra situação citada pelo pesquisador é quando o rato sai da toca para procurar alimento e encontra um gato. Ao fugir do felino, ele passa por um estresse elevado. As benzodiazepinas liberadas pelo cérebro vão ajudá-lo a esquecer parte do ocorrido. Caso contrário, ele não sairia outra vez para buscar novos alimentos. "Esse mecanismo pode ajudar na sobrevivência do homem e na sua qualidade de vida, fazendo-o esquecer de coisas ruins", disse Cunha. Mas enfatizou que é importante lembrar de parte do ocorrido, para garantir a sobrevivência da espécie. Para ele, a amígdala dá o "colorido emocional para a lembrança", acrescentando que "parte desse colorido é apagado pelas benzodiazepinas endógenas".

Além da amígdala (associada à ansiedade), Cunha avaliou o hipocampo (que participa no aprendizado) e o corpo estriado (responsável pela motilidade). Nessas duas últimas estruturas, as alterações nos níveis de benzodiazepinas não foram significativas.

Cunha quer agora estudar plantas para descobrir compostos que interfiram na memória. Segundo ele, os principais alvos são as plantas tóxicas, que muitas vezes excitam o sistema nervoso central (as drogas que melhoram a memória excitam esse sistema). A *Mascagnia cordifolia*, planta típica do Mato Grosso, já é uma das candidatas.

Cunha fez parte das equipes de Ivan Izquierdo, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (ver 'A química da memória', neste número), e de Jorge Medina, da Universidade de Buenos Aires.

O cérebro eletrônico

A invenção do computador foi um marco histórico para as neurociências. Antes disso, a matemática não tinha aparato tecnológico para descrever o cérebro humano. Hoje, cientistas de todo o mundo se preocupam em elaborar redes neurais artificiais (modelos computacionais baseados no funcionamento do cérebro humano) que conseguem até aprender (ver boxe 'O aprendizado de Pavlov').

Além de ajudar a conhecer o funcionamento cerebral, os modelos computacionais também podem avaliar as reações das redes neurais sob determinados estímulos ou as consequências de uma lesão específica sobre elas.

Esses modelos são ainda uma excelente

ferramenta na educação, já que permitem, por exemplo, simular experiências com animais, evitando que o aluno tenha que manusear, anestesiá-lo ou até mesmo sacrificar um animal.

Há várias aplicações práticas desses modelos. É o caso da rede neural desenvolvida por Renato Sabbatini, da Unicamp, capaz de fazer prognósticos de mortes em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave. O índice de acerto da rede é de 90%. Segundo o pesquisador, o percentual alcançado pelos médicos não chega a 70%.

Para Sabbatini, o desenvolvimento das neurociências computacionais provocou um fenômeno interessante: embora as

redes neurais artificiais tenham sido inspiradas inicialmente no sistema nervoso, hoje elas são usadas para entender esse mesmo sistema. "Fechou-se um círculo de ajuda mútua das ciências biológicas com as ciências exatas", enfatiza ele.

No entanto, apesar de todos os avanços das neurociências computacionais na última década, ainda se está longe de obter um similar eletrônico do cérebro humano, que tem bilhões de neurônios. Os sistemas artificiais mais complexos têm no máximo 3 milhões de neurodoss (neurônios artificiais), o equivalente ao sistema nervoso de uma sanguessuga. Os modelos do pesquisador da Unicamp têm entre 100 e 500 neurodoss, o que permite que eles desempenhem uma tarefa específica.

Correspondente assíduo de Sabbatini pelo correio eletrônico, James Bower, do Instituto de Tecnologia da Califórnia (EUA), conseguiu desenvolver um modelo com cerca de 22 mil neurodoss, capaz de reconhecer aproximadamente 100 tipos diferentes de cheiro. Dividindo seu tempo entre uma banda de rock (onde é guitarrista) e seu trabalho com modelagem do sistema nervoso de mamíferos, Bower estuda especialmente o olfato e o cerebelo, esse último responsável por parte do comportamento motor.

Segundo Bower, o Brasil pode ter acesso facilmente aos programas que ele desenvolve por serem *softwares* comuns. Ele defende as neurociências computacionais: "embora comprar um computador seja caro, ainda sai mais barato do que equipar um laboratório de fisiologia", enfatiza. "É uma tecnologia acessível a todos, sem levar em conta a situação financeira do país", acrescenta.

O aprendizado de Pavlov

O famoso fisiologista russo Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936) testou o condicionamento em cães. Já se sabia que esse animal salivava na presença de comida, mas em seu experimento Pavlov associou a comida a um sino: ele o acionava e ao mesmo tempo mostrava a comida, observando que o cão salivava.

Depois de repetir a experiência algumas vezes, Pavlov notou que apenas o som dissociado da comida fazia com que o cão salivasse. Há nessa experiência um estímulo incondicionado (a comida), um estímulo condicionado (o som) e uma resposta incondicionada (a salivagem) que se torna condicionada. A salivagem é instintiva no animal, mas a ligação entre o som e a saliva não é, fazendo parte do chamado aprendizado.

A explicação do pesquisador canadense Donald Hebb para o binômio som-saliva é a seguinte: existe previamente no sistema nervoso uma via estabelecida entre o neurônio 'sonoro' e o neurônio 'salivar', embora não esteja ativa. Quando os dois neurônios são ativados conjuntamente, algo se passa na sinapse e a conjunção entre os dois neurônios começa a mudar. Essa alteração não ocorre rapidamente: é preciso apresentar o estímulo diversas vezes, fazendo com que a sinapse se altere pouco a pouco. Ao final da mudança, o animal, no caso, realiza o aprendizado.

Ratos mutantes e sexo

Camundongos com mutações no cerebelo, descritos em 1955 por cientistas norte-americanos, têm dificuldade de discriminar odores. A pesquisa está sendo realizada por Claude Baudoin, da Universidade de Paris XIII (França), que esteve em Caxambu para o congresso de neurociências.

Outros estudiosos observaram que esses camundongos praticamente não acasalam. Quando encontram uma fêmea,

eles manifestam menos interesse sexual que os animais normais. Baudoin verificou que essa falta de interesse se devia ao fato de eles não serem sensíveis ao cheiro da secreção vaginal das fêmeas. Agora, o pesquisador francês está estudando o comportamento dos ratos mutantes para tentar restaurar o comportamento sexual dos machos.

Em outra pesquisa, Baudoin observou

que há traços comportamentais inscritos no patrimônio genético de algumas espécies de camundongo europeu. Essas espécies, quando livres, fazem reservas de alimentos, vivem em grupos formando verdadeiras famílias e constroem ninhos. Os camundongos, mesmo após várias gerações em cativeiro, retomam as suas características comportamentais iniciais quando voltam ao seu *habitat* natural. Um dos objetivos de Baudoin é fazer um modelo amplo sobre o comportamento dos roedores.

Tartarugas epiléticas

Estudos realizados com tartarugas podem contribuir para a compreensão da epilepsia humana e para a avaliação de drogas antiepiléticas. Essa linha de pesquisa é desenvolvida por Jaderson da Costa, do Instituto de Biociências da Universidade Federal e da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

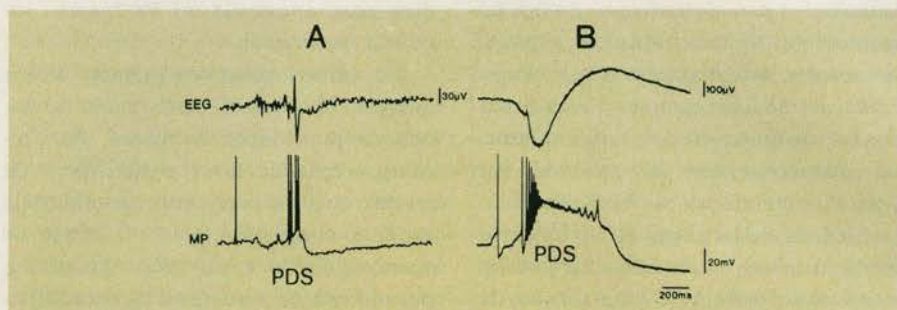
Costa verificou que o cérebro das tartarugas apresenta uma atividade elétrica espontânea epileptiforme, característica do intervalo entre as crises. Esse mesmo fenômeno é também observado em pacientes epiléticos.

Administrando bicuculina (uma droga convulsivante), o pesquisador conseguiu aumentar a frequência das descargas elétricas no cérebro desses animais, induzindo uma atividade típica da crise epilética. O uso de tartarugas nesse estudo apresenta a vantagem de “o cérebro des-

ses animais ter uma organização simples, ser de fácil acesso e resistente”, explica Costa.

A alta resistência do cérebro das tarta-

rugaz a baixas taxas de oxigênio permite estudos *in vivo* com o hemisfério cerebral isolado. Guardado a 4°C, o cérebro mantém suas características por algumas horas, sem afetar na qualidade da pesquisa. A tartaruga usada por Costa foi a *Chrysemis dorsbigni*, comum em água doce.



Atividade epileptiforme obtida entre as crises epiléticas. Os traçados superiores correspondem ao eletroencefalograma (EEG); os inferiores, à atividade de um neurônio isolado (MP). Em A, registra-se a atividade elétrica de uma célula nervosa que descarrega em salva: trata-se do fenômeno chamado onda despolarizante paroxística (PDS). Essa atividade celular é acompanhada por uma ‘ponta complexa’ de elevada amplitude no EEG. Em B, observa-se no EEG, sob a ação da bicuculina, uma ‘ponta’ de elevada voltagem e de longa duração, além de um PDS na forma de plateau (MP). Esses achados correspondem à atividade entre as crises da epilepsia humana.

A anatomia da vigília

A formação reticular (região do cérebro importante nos mecanismos de vigília-sono) foi o principal objeto de estudo de Juarez Aranha Ricardo, professor do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade de São Paulo (USP), que faleceu em 1991, com pouco mais de 40 anos. Ricardo, ao lado de Sarah Shammah-Lagnado, se destacou por suas pesquisas em neuroanatomia e, hoje, seus discípulos continuam suas linhas de pesquisa em diversos pontos do país.

Miriam Costa, por exemplo, está no Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte estudando a formação reticular parvocelular, um distrito da região estudada por Ricardo e Shammah-Lagnado. A pesquisadora observou que esse território é um centro coordenador de comportamentos motores orais, como salvação, mastigação, deglutição e vários movimentos faciais. Antes, os pesquisadores achavam que esse território não tinha funções próprias, servindo só como auxiliar de outras regiões.

No Centro de Ciências Biológicas da

Universidade Federal de Santa Catarina, José Marino Neto seguiu a linha da neuroanatomia comparada. Ele estabeleceu comparações do cérebro de aves – no caso, pombos – com os de mamíferos. O objetivo dessa linha de pesquisa é buscar similaridades entre esses animais, avaliando se eles têm a mesma solução anatômica para o mecanismo básico de alerta. Marino detectou homologias entre as aves e os mamíferos, especialmente em uma região do cérebro do pombo que corresponde ao córtex cerebral dos mamíferos, embora seja mais primitiva.

Newton Canteras, do ICB/USP, trabalha com dois campos: os circuitos límbicos (conjunto de regiões relacionadas com a motivação e com o colorido emocional) e os dos gânglios da base (conjunto de estruturas responsável pelo controle fino da atividade motora).

Shammah-Lagnado já estava na USP estudando neuroanatomia quando Ricardo voltou dos EUA, onde fazia um estágio no Instituto de Tecnologia de Massachusetts. Hoje, ela se dedica principalmente ao campo retrobulbar (território da formação

reticular). Esse campo está relacionado ao mecanismo de alerta (com forte cunho emocional), à resposta ao estresse, à atividade orofacial e ao comportamento sexual masculino. Segundo ela, esse campo pode estar relacionado também com a regulação da motricidade orofacial e com a perda de tônus muscular peculiar a uma fase específica do sono.

Comunicação no cérebro

Antônio Pereira Júnior e Eliane Volchan, ambos do Instituto de Biofísica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, demonstraram que há comunicação entre os dois núcleos do trato óptico (região do cérebro responsável pela estabilização das imagens visuais quando o corpo se movimenta) do gâmbá, através da linha média da região.

Não se conhecia essa comunicação em animal algum. Até hoje, não se sabe ao certo como os dois hemisférios do cérebro se comunicam, quando a pessoa, por exemplo, processa uma informação.

Novo teste para ansiedade

A equipe de Frederico Graeff e Carlos Tomaz, da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo (*campus* Ribeirão Preto), desenvolveu um novo modelo experimental que permitiu o estudo da ansiedade e da memória em ratos sem a interferência de outros processos psicobiológicos, como a dor e a privação. É possível também estudar em separado a ansiedade condicionada, provocada pelo pesquisador, e a ansiedade incondicionada, relacionada ao medo inato.

O labirinto em "T" elevado, como é chamado o novo teste, foi baseado no labirinto em cruz, proposto por Handley e

Mithani e amplamente usado por pesquisadores em vários países. O novo modelo tem dois braços sem paredes dos lados e um braço com paredes, enquanto o anterior tem mais um braço fechado.

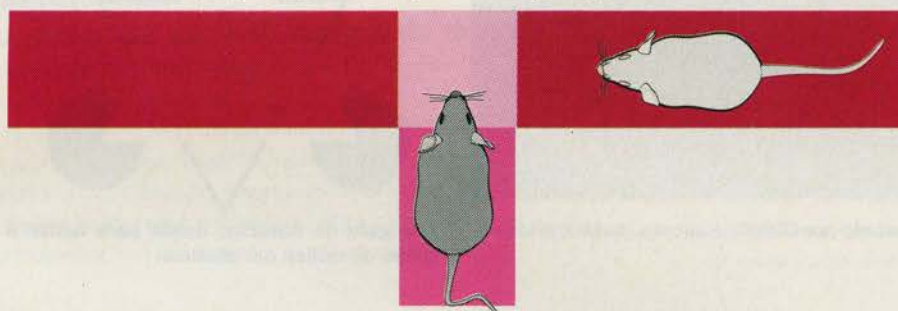
Sabe-se que camundongos têm aversão inata à altura e, principalmente, a espaços abertos. Assim, se o pesquisador colocar o animal no braço aberto, está fazendo aparecer o medo inato. Se posicioná-lo no braço fechado e esperar que ele vá até o braço aberto, está provocando o medo condicionado: da próxima vez que o animal for colocado no braço fechado, ele vai evitar ir até o braço aberto.

A pós-graduanda Milena Viana, da

mesma equipe, usou o modelo para testar o efeito de duas drogas calmantes (diazepam e ipsapirona), em ratos. Analisando o medo condicionado, a estudante observou que o diazepam fazia com que os animais perdessem a aversão pelos braços abertos. A ipsapirona provocava o mesmo efeito, se usada em doses altas.

Os testes foram repetidos três dias depois para avaliar a memória de ratos em situações de medo condicionado. Os animais tratados com solução-veículo e doses baixas de diazepam apresentaram memória ao espaço aversivo e não saíram do braço fechado ou demoraram a fazê-lo. Em doses altas, o diazepam exerceu um efeito amnésico e os animais saíram para os braços abertos. A ipsapirona apresentou uma tendência amnésica quando usada em doses maiores, mas não foi significativa.

Milena Viana observou que as drogas não tinham efeito ansiolítico ou amnésico quando estava em teste o medo inato. Assim, ela concluiu que só em situações de medo condicionado – como ocorre em alguns casos patológicos de ansiedade – essas drogas têm efeito. Para os medos incondicionados, como as fobias, as drogas não têm efeito.



Novo modelo experimental para testar ansiedade e memória em ratos.

Aranha aprendiz

A aranha pode ter um aprendizado sensorial e motor, o que foi observado através de sua capacidade de melhorar a construção das teias. A novidade – ainda em comprovação – é estudada por Selene da Cunha e Cesar Ades, do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

Há dois tipos de memória nesse animal: uma filogenética, derivada de seu passado evolutivo, e outra que decorre de suas experiências. Estudos feitos por Ades já haviam mostrado que a aranha tem o primeiro tipo de memória. A *Argiope argentata*, por exemplo, mantida em laboratório sem poder construir teias, retorna ao seu comportamento natural assim que é solta.

Os novos dados indicam que a



Vista dorsal da *Argiope argentata*.

aranha tem também o segundo tipo de memória. "A evolução não seria tão inábil a ponto de criar um animal que reagisse só automaticamente. A natureza deixa sempre uma margem de

ajuste, para que o animal possa se adaptar às mudanças ambientais", afirma o pesquisador. Ades acredita que as aranhas jovens são capazes de aprender mais rápido do que as velhas.

A ilusão das abelhas

Testes realizados por Cláudia Boacnin, mestranda do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, indicam que as abelhas, assim como os humanos, também têm as chamadas 'ilusões de óptica', especialmente aquelas relacionadas às

bordas e formas dos objetos.

A estudante realizou uma série de experimentos com abelhas, induzindo-as a procurar água com açúcar na borda de triângulos. Ao final, Boacnin usou o triângulo proposto pelo italiano Gaetano Kanizsa,

em 1955, no qual há ilusão de contraste e contorno: a disposição das figuras pretas fazem crer que há um triângulo desenhado de tom mais claro, quando na realidade ele não existe. As abelhas pousaram inúmeras vezes no triângulo de Kanizsa e caminharam pela borda 'fictícia'.

As abelhas têm também diversas capacidades visuais comprovadas, como percepção de cores, de movimento, de posição e de profundidade. A maioria dos estudos realizados nessa área são feitos em humanos. Os poucos existentes em animais são eletrofisiológicos e não comportamentais, como foi o de Boacnin.



Aparato experimental, com caixa de acrílico, montado por Cláudia Boacnin, da Universidade de São Paulo, para o teste com abelhas.



Triângulo de Kanizsa, usado para testar a ilusão de óptica em abelhas.

Reconhecimento visual em pombos

A 'inteligência' ou a 'habilidade cognitiva' não se restringe ao ser humano, estando presente em muitas outras espécies. Shigeru Watanabe, do Departamento de Psicologia da Universidade de Keio (Tóquio), mostrou que os pombos têm o reconhecimento visual muito desenvolvido.

Em uma câmara de experimentação, esses animais foram capazes de aprender não só a classificar diversos estímulos em categorias de 'alimento versus não-alimento', mas também a classificar esses estímulos em duas categorias arbitrárias, determinadas pelo experimentador. Os pombos também puderam reconhecer figuras geométricas (triângulos) feitas por computação gráfica, depois de um treinamento discriminativo com triângulos e três linhas.

Segundo Watanabe, o ectostriatum

(estrutura presente no cérebro dos pássaros) pode ter um papel no aprendizado do reconhecimento visual. Ele observou que lesões nessa região causam deficiência na classificação arbitrária e no reconhecimento das imagens, mas não na discriminação 'alimento versus não-alimento'.

Essas lesões fazem com que os pombos tenham dificuldade em distinguir uma espécie de outra – como, por exemplo, uma codorna de um estorninho – ou indivíduos não familiares de uma mesma espécie. No entanto, com tais lesões os pombos não confundem indivíduos de sua própria espécie com outras espécies de aves. "O reconhecimento de alimentos e o de sua própria espécie já estão fixados nos pombos quando eles chegam ao laboratório", explica Watanabe.



FOTO: CEDIDAS POR CLÁUDIA BOACNIN/USP

O hormônio da noite

A melatonina (hormônio responsável por 'avisar' o organismo que o ambiente externo está escuro) é o tema de estudo de Regina Markus, do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. A pesquisadora observou que a melatonina interfere periféricamente no organismo, agindo diretamente nos músculos.

Essa substância interfere na síntese de proteína celular, reduzindo sua velocidade para sincronizar o funcionamento das células. O que ocorre pode ser comparado a uma corrida de carros: quando é dada a largada, cada carro segue em sua própria velocidade. Se não houver um término da corrida, os automóveis não chegam a se encontrar. Como cada tipo de proteína é sintetizado em um tempo diferente, é preciso existir uma 'chegada' e uma nova 'largada' para que as proteínas sejam sintetizadas

simultaneamente pelo organismo.

A melatonina é secretada por uma região do cérebro, a glândula pineal, quando está escuro. Em indivíduos submetidos a escuro constante, ela é secretada conforme um ciclo regido pelo cérebro, que é de aproximadamente 25 horas nos seres humanos. No entanto, pessoas que permanecem ininterruptamente em ambientes claros não secretam essa substância.

Experimentos realizados por Markus mostraram que a retirada do gânglio cervical superior de animais – uma 'bolinha' de neurônios situada no pescoço – impede a fabricação da melatonina. "Esse gânglio liga funcionalmente a pineal ao olho, o órgão que detecta a escuridão", explica a pesquisadora. Por exemplo, acender a luz no meio da noite também interrompe a produção de melatonina.

Neuromediadores e receptores

Compreender a distribuição de diferentes subtipos de receptores no sistema nervoso, com conseqüente geração de modelos *in vivo* para o estudo dessas moléculas, é o principal objetivo de Luiz Britto e Dânia Hamassaki-Britto, do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Receptores são moléculas da superfície celular que reconhecem informações moleculares exteriores à célula. Os dois pesquisadores também estudam por que existem diversas moléculas receptoras para um mesmo neuromediador. Neuromediadores são moléculas que interagem com receptores específicos para permitir a comunicação celular.

Nos últimos anos, as técnicas de biologia molecular têm revelado uma grande variedade na organização molecular de neuromediadores e receptores. Por exemplo, só para o neuromediador acetilcolina foram descritos pelo menos cinco receptores do tipo muscarínico e muitos subcomponentes dos receptores do tipo nicotínico.

A função da diversidade química nas moléculas receptoras não é ainda compreendida, mas o rumo das pesquisas aponta para algumas hipóteses. Uma de-

las é que algumas formas de receptores surgem em momentos diferentes durante o desenvolvimento e talvez apareçam só em algumas fases. Outra alternativa é a variedade de propriedades fisiológicas dos vários tipos de receptores, sendo algumas formas mais sensíveis aos neuromediadores. Dessa maneira, as alterações que ocorrem no cérebro para permitir o aprendizado e a memória poderiam envolver modificações nas formas dos receptores.

O estudo dessas questões envolve a localização celular dos diversos tipos e subtipos de receptores. Para caracterizar os diversos tipos neuronais que contêm determinados receptores, bem como sua evolução ontogenética, os dois pesquisadores da USP vêm combinando a técnica de anticorpos com a de sondas de prova de ácidos nucleicos.

Os anticorpos permitem a detecção das proteínas que formam os receptores pelo princípio da ligação antígeno-anticorpo e sua visualização na célula é feita com uma reação adicional apropriada, em geral empregando fluorescência ou outros marcadores.

As sondas de prova são ácidos nucleicos

Diretoria da SBNeC

A nova diretoria da Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento (SBNeC) tomou posse no último dia 27 de agosto. Com mandato de três anos, Ricardo Gattass, do Instituto de Biofísica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, é o novo presidente. Rubem Guedes, do Instituto de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, assumiu a vice-presidência e Luis Menna-Barreto, do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP), ocupa a secretaria-geral. A tesouraria fica sob responsabilidade de Carlos Tomaz, da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da USP (*campus* Ribeirão Preto). O telefone da SBNeC é (011) 813-6944 ramal 7254, com Menna-Barreto.

(ADN ou ARN), cujas seqüências são complementares às do ARN mensageiro que codifica determinada molécula. A ligação da sonda de prova com o ARN mensageiro celular pode também ser revelada por uma reação adequada como, por exemplo, marcando-se a sonda de prova com um traçador radioativo.

Más lembranças

Pesquisa realizada por Márcia Chaves, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, indica que as pessoas lembram mais facilmente de aspectos ruins do que daqueles com teor positivo ou neutro (sem conotação afetiva). "É um tipo de comportamento para evitar que o indivíduo cometa o mesmo erro", explica ela.

A pesquisadora avaliou a capacidade de as pessoas recordarem palavras de uma lista com características positivas, negativas e neutras. Ela observou que as palavras negativas são mais facilmente evocadas, seguidas pelas positivas e, por último, pelas neutras. Segundo a pesquisadora, quanto mais idosa a pessoa, mais facilmente ela esquecerá as palavras neutras.

Publicada mensalmente sob a responsabilidade da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência.

Secretaria: Av. Venceslau Brás, 71, fundos, casa 27, Rio de Janeiro, CEP 22290-140. Tel.: (021) 295-4846. Fax: (021) 541-5342.

Editores: Ennio Candotti (Instituto de Física/UFRJ), Roberto Lent (Instituto de Biofísica/UFRJ), Ildeu de Castro Moreira (Instituto de Física/UFRJ), Luiz Drude de Lacerda (Instituto de Química/UFRJ), Yonne Leite e Carlos Fausto (Museu Nacional/UFRJ), Marília Martins da Costa Cruz (secretária).

Conselho Editorial: Alberto Passos Guimarães Filho (Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas/CNPq), Alzira de Abreu (Centro de Pesquisa e Documentação em História Contemporânea do Brasil/FGV), Ângelo Barbosa Machado (Instituto de Ciências Biológicas/UFMG), Carlos Morel (Fundação Oswaldo Cruz/RJ), Darcy Fontoura de Almeida (Instituto de Biofísica/UFRJ), José C. Maia (Instituto de Química/USP), Otávio Velho (Museu Nacional/UFRJ), Reinaldo Guimarães (Instituto de Medicina Social/UERJ), Sonia de Campos Dietrich (Instituto de Botânica/SP).

Diretor: José Monserrat Filho.

Secretaria de Redação: Cilene Vieira (editora associada); Soraya Araujo (secretária); Maria Ignez Duque Estrada e Marília Mendes Pessoa (editoras de texto); Cássio Leite Vieira (coord. de jornalismo); Luisa Massarani (repórter); Micheline Nussenzeig (internacional); João Bosco Jardim (editor de projetos especiais).

Edição de Arte: João de Souza Leite (direção de arte); Ana Claudia Ribeiro, Christiane Abbade e Claudia Fleury (programação visual); Carlos Henrique V. dos Santos e Luiz Baltar (desenho e arte-final).

Administração: Adalgisa M.S. Bahri (gerente), Neuza Luiza de S. Soares, Arino de Souza Dias, Pedro Paulo de Souza, Ailton Borges da Silva, Marly Onorato, Luciene de Santos Azevedo, Márcio de Souza.

Departamento Comercial e Assinaturas: Álvaro Roberto S. Moraes (diretor); Irani F. Araújo (secretária); Maria Lúcia da G. Pereira, Francisco Rodrigues Neto, Guilherme Frederico da Silva (atendimento ao assinante); Sandra M.L. Vaz de Oliveira (campanhas especiais); Moisés V. dos Santos, Delson Freitas, Daniel V. dos Santos, Jorge Noé Lopes Carmo, Márcia

Cristina Gonçalves da Silva, Manoel Antonio G. Aguiar (expedição); tel.: (021) 295-6198.

Colaboraram neste número: Elisa Sankuevitz (revisão); Luiz Fernando P. Dias (analista de sistema).

Conselho Científico: Antônio Barros de Castro (Faculdade de Economia e Administração/UFRJ), Antônio Barros de Ulhoa Cintra (Hospital das Clínicas/USP), Carlos Chagas Filho (Instituto de Biofísica/UFRJ), Carolina Bori (Instituto de Psicologia/USP), Crodovaldo Pavan (Instituto de Biologia/Unicamp), Dalmo Dallari (Faculdade de Direito/USP), Elisaldo Carlini (Departamento de Psicobiologia/EMP), Fernando Gallembeck (Instituto de Química/Unicamp), Francisco Weffort (Faculdade de Filosofia/USP), Gilberto Velho (Museu Nacional/UFRJ), Herbert Schubart (Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia), Herman Lent (Departamento de Biologia/Universidade Santa Úrsula), João Steiner (Instituto de Pesquisas Espaciais), José Antônio Freitas Pacheco (Instituto Astronômico e Geofísico/USP), José Goldenberg (Instituto de Física/USP), José Reis (SBPC), José Ribeiro do Valle (Departamento de Farmacologia/EPM), José Seixas Lourenço (Instituto de Geociências/UFGA), Luis de Castro Martins (Laboratório Nacional de Computação Científica/CNPq), Miguel Covian (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP), H. Moyses Nussenzeig (Departamento de Física/PUC-RJ), Newton Freire-Maia (Departamento de Genética/UFRJ), Oscar Sala (Instituto de Física/USP), Oswaldo Porchat Pereira (Dep. de Filosofia/USP), Otávio Elísio Alves de Brito (Instituto de Geociências/UFMG), Ricardo Ferreira (Departamento de Química Fundamental/UFPE), Sylvio Ferraz Mello (Instituto Astronômico e Geofísico/USP), Telmo Silva Araújo (Departamento de Engenharia Elétrica/UFPA), Warwick E. Kerr (Univ. Fed. de Uberlândia/MG).

Sucursal Belo Horizonte: Ângelo B. Machado, Roberto Barros de Carvalho, Marise de Souza Muniz - Depto. de Zoologia, Instituto de Ciências Biológicas/UFMG, C. Postal 2486, CEP 31270-901, Belo Horizonte, MG, tel.: (031) 443-5346.

Sucursal Brasília: Margareth Marmori - Edifício Multi-uso I, Bloco C, térreo, sala CT65, Campus Universitário, UnB, C. Postal 04323, CEP 70910-900, Brasília, DF, tel. e fax (061) 273-4780.

Sucursal Recife: Luiz Antonio Marcuschi, Angela Weber - Av. Luís Freire s/nº, CCN, Área I, Cidade Universitária, CEP 50740-540, Recife, PE, tel.: (081) 271-2211, r. 2468/2469.

Sucursal São Paulo: José Carlos C. Maia, Jesus de Paula

Assis, Afonso Baily, Marcelo Christoff, Maria Cristina Avelar, Paulo Cesar Nogueira, Soraya Smali, Gláucio C. Lobão - Rua Maria Antônia, 294, 4º andar, CEP 01222-010, São Paulo, SP, tel.: 813-3222, ramal 4.192.

Correspondentes: **Porto Alegre:** Ludwig Backup - Dep. de Zoologia, UFRGS, Av. Paulo Gama, 40, CEP 90046-900, Porto Alegre, RS, tel.: (051) 228-1633, r. 3108. **Curitiba:** Glaci Zancan - Dep. de Bioquímica, Universidade Federal do Paraná, Campus Universitário Jardim das Américas, CEP 81530-900, Curitiba, PR, tel.: (041) 266-3633 ramal 184. **Maceió:** Marize Primola Pedrosa - Departamento de Biologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Alagoas, Praça Afrânio Jorge, s/n, CEP 57072-970, Maceió, AL, tel.: (082) 223-5613 ramal 082. **Campina Grande:** Mário de Souza Araújo Filho - Dep. de Engenharia Elétrica, Universidade Federal da Paraíba, Rua Nilda de Queiroz Neves, 130, CEP 58108-670, Campina Grande, PB, tel.: (083) 321-0005.

Correspondente em Buenos Aires: Revista *Ciencia Hoy*, Corrientes 2835, Cuerno A, 5º A, 1193, Capital Federal, tels.: (00541) 961-1824, 962-1330.

Assinaturas para o exterior (11 números): US\$ 100 (via aérea).

Editoração eletrônica: Ana Claudia Ribeiro (coordenação). **Fotolito:** Rainer Rio (*imagesetter*) e Pamgraph. **Impressão:** Bloch Editores S.A. **Distribuição em bancas:** Fernando Chinaglia Distribuidora S.A., Rio de Janeiro (exclusiva em todo o território nacional). **ISSN-0101-8515.**

Colaboração: Para a publicação desta edição, *Ciência Hoje* contou com o apoio do Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF), Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Publicidade: Rio de Janeiro: Álvaro Roberto S. Moraes, tel.: (021) 295-4846, 295-6198, fax (021) 541-5342. **Brasília:** Deusa Ribeiro, tel.: (061) 577-3494, fax: (061) 273-4780.

FBB
FUNDAÇÃO BANCO DO BRASIL

Programa de Apoio a Publicações Científicas
SCT/PR CNPq FINEP

IVC
INSTITUTO VERIFICADOR DE CIRCULAÇÃO



A Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência foi fundada em São Paulo, em 1948. É uma entidade civil sem fins lucrativos nem cor política e religiosa, voltada para a produção do desenvolvimento científico e tecnológico no país.

Desde sua fundação organiza e promove reuniões anuais, com a participação de cerca de 70 sociedades e associações científicas das diversas áreas do conhecimento, onde professores e estudantes discutem seus programas de pesquisa. Temas e problemas nacionais e regionais são debatidos com participação franqueada ao público em geral. Através de suas secretarias regionais promove simpósios, encontros e iniciativas de difusão científica ao longo de todo o ano. Mantém ainda quatro projetos nacionais de publicação: a revista *Ciência e Cultura* (1948-) e a revista *Ciência Hoje* (1982-), que se destinam a públicos diferenciados, o *Jornal da Ciência Hoje* (1986-) e a revista *Ciência Hoje das Crianças* (1990-).

Podem associar-se à SBPC cientistas e não-cientistas que manifestem interesse pela ciência; basta ser apresentado por um sócio ou secretário-regional e preencher o formulário apropriado. A filiação efetiva-se após a aprovação da diretoria, e dá direito a receber o *Jornal da Ciência Hoje* e a obter um preço especial para as assinaturas das revistas.

Sede nacional: Rua Maria Antônia, 294, 4º andar, CEP 01222-010, São Paulo, SP, tel. e fax: (011) 36-1002 ou (021) 541-5342.

Regionais: **AC** - Depto. de Economia/UFAC, C. Postal 128, CEP 69900-000, Rio Branco, AC, tel.: (068) 226-1422, r. 134, fax: (068) 226-3017 (Reginaldo Fernando de Castela); **AL** - Centro de Ciências Biológicas/UFAL, Praça Agranio Jorge, s/nº, Prado, CEP 57010-000, Maceió, AL, tel.: (082) 223-5613 (Winston Menezes Leahy); **AM** - Depto. de Ciências da Saúde/INPA, C. Postal 478, CEP 69011-000, Manaus, AM, tel.: (092) 642-3377, r. 178/642, fax: (092) 642-3440 (Wanderli

Pedro Taddei); **BA** - Instituto de Física/UFBA, Rua Caetano Moura, 123, Federação, CEP 40210-350, Salvador, BA, tels.: (071) 247-2033/247-2343/247-2483 (Alberto Brum Novaes); **CE** - Depto. de Ciências Sociais e Filosofia/UFCE, Av. da Universidade, 2762, Benfica, CEP 60020-180, Fortaleza, CE, tel.: (085) 243-2747, fax: (085) 243-2514 (Maria Sulamita de Almeida Vieira); **DF** - Depto. de Sociologia, Instituto de Ciências Humanas/UnB, Campus Universitário, CEP 70910-900, Brasília, DF, tels.: (061) 348-2788/348-2389 (Ana Maria Fernandes); **GO** - Departamento de Física/UFGO, C. Postal 131, CEP 74580-000, Goiânia, GO, tel.: (062) 205-1000, r. 168 (Fernando Pelegrini); **MA** - Depto. de Biologia/UFMA, Largo dos Amores, 21, CEP 65020-000, São Luís, MA, tel.: (098) 232-3360 (Murilo Sérgio Drummond); **MS** - Depto. de Biologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/Fundação UFMS, Campus Universitário, CEP 79069-900, Campo Grande, MS, tel.: (067) 751-1746 (Antonio Carlos Marini); **PA** - Depto. de Geofísica, Centro de Geociências/UFPA, C. Postal 1611, CEP 66001-000, Belém, PA, tels.: (091) 229-5438 ou 229-1811, r. 26, fax (091) 229-9677 (Jacira Felipe Beltrão); **PB** - Dep. de Eng. Elétrica, Centro de Ciências e Tecnologia/UEPB, Rua Aprígio Veloso, 882, Bodocongó, CEP 58109-000, Campina Grande, PB, tel.: (083) 333-1000 (Mário de Souza Araújo Filho); **PE** - Depto. de Física/UFPE, Av. Prof. Luiz Freire, s/nº, Cidade Universitária, CEP 50740-540, Recife, PE, tel.: (081) 271-8450, fax: (081) 271-0359; **PI** - Depto. de Física do CCN/UFPI, Campus Universitário do Iinga, CEP 64000-000, Teresina, PI, tel.: (086) 222-1211, r. 283 (Paulo Rômulo de Oliveira Frotas); **PR** - Depto. de Métodos e Técnicas da Educação/UFPR, Rua General Carneiro, 460, sala 504, CEP 80060-150, Curitiba, PR, tel.: (041) 264-2511, r. 278 (Araci Astinelli da Luz); **Londrina** (seccional) - Depto. de Biologia Geral/UE de Londrina, C. Postal 6001, CEP 86051-000, Londrina, PR, tel.: (0432) 21-2000, r. 417/527 (Ilce Mara de Syllos Colus); **Maringá** (seccional) - Depto. de Biologia Celular e Genética/UE de Maringá, Av. Colombo, 3690, CEP 87020-900, Maringá, PR, tels.: (0442) 26-2727, fax: (0442) 22-2754 (Paulo Cezar de Freitas Mathias); **RJ** - Instituto de

Medicina Social/UERJ, Maracanã, CEP 20559-900, tels.: (021) 284-8249 ou 284-8322, r. 2303 (Reinaldo Felipe Nery Guimarães); **RN** - Depto. de Arquitetura/UFRN, C. Postal 1699-000, CEP 59072, Natal, RN, tel.: (084) 231-0664, fax: (084) 231-1699 (Ari Antonio da Rocha); **RO** - Depto. de Ciências Biomédicas/UFRO, CEP 78998-000, Porto Velho, RO, tel.: (069) 221-5622, fax: (069) 224-3093 (Elizabeth Antonia L. de M. Martinez); **RS** - Depto. de Zoologia/UFERS, Av. Paulo Gama, 40, CEP 90046-900, Porto Alegre, RS, tel.: (051) 228-1633, r. 3108 (Ludwig Backup); **Pelotas** (seccional) - Depto. de Matemática/UFPEL, Campus Universitário, CEP 96010-900, Pelotas, RS, tel.: (0532) 25-3455 (Lino de Jesus Soares); **Rio Grande** (seccional) - Depto. de Oceanografia/Fundação Universidade do Rio Grande, C. Postal 474, CEP 96200-000, Rio Grande, RS, tel.: (0532) 32-3300 (Norton Mattos Gianuca); **Santa Maria** (seccional) - Depto. de Física/UFMS, Campus Universitário, CEP 97119-900, Santa Maria, RS, tel.: (055) 226-1616, r. 213 (Cláudio de Oliveira Graça); **SC** - Coordenadoria Especial de Farmacologia, CCB/UFSC, Rua Dr. Ferreira Lima, 26, Centro, CEP 88015-420, Florianópolis, SC, tels.: (0482) 33-9491, fax (0482) 22-4164 (Therezinha Christina M. de Lima Nogueira); **SE** - CCET/UFSE, Campus Universitário, CEP 49000-000, Aracaju, SE, tel.: (079) 224-1331 (José Daltro Filho); **SP** (subárea I) - Depto. de História, Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas/USP, C. Postal 8105, CEP 05508-000, São Paulo, SP, tels.: (011) 210-2217/210-2314 (Zilda Márcia Gricoli Tokoi); **SP** (subárea II) - Depto. de Genética/ESALQ, C. Postal 83, CEP 13400-000, Piracicaba, SP, tels.: (0194) 33-0011, r. 4125, fax: (0194) 22-5925 (Maria Lúcia Carneiro Vieira); **SP** (subárea III, seccional Botucatu) - Depto. de Educação/Unesp, Campus Universitário, CEP 18610-000, Botucatu, SP, tel.: (0149) 22-0555, r. 2232 (Alfredo Pereira Junior); **SP** (subárea III) - DCCV, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias/Unesp, Rodovia Carlos Tonani, s/nº, km 5, CEP 14870-000, Jaboticabal, SP, tel.: (0163) 22-4000 (Áureo Evangelista Santana).



A LUTA DA GENTE.



O SONHO DA GENTE.



A ALEGRIA DA GENTE.



A GENTE.



O BANCO DA VIDA DA GENTE.

Gente tem que sonhar, tem que ter um trabalho, ter amigos de verdade, ter alegria, gente tem que dormir bem, xingar e brigar, ficar de papo pro ar, gente tem que viver e lutar muito pra ser feliz. E é nessa vontade de viver melhor que existe o apoio de um banco: Caixa Econômica Federal. A Caixa está no tijolo da casa própria, no começo de um grande ou pequeno negócio, na água que chega às torneiras, nos sistemas e redes da infra-estrutura urbana, nas idéias que precisam de crédito, nos sonhos depositados na poupança. A Caixa está do seu lado, bem à sua frente, e por trás dos momentos em que a vida quer se fazer mais digna. Por isso, lembre-se de que você tem Caixa pra viver melhor. Sempre.



CAIXA ECONÔMICA FEDERAL

O banco da vida da gente.

O CAMINHO PARA O DESENVOLVIMENTO ESTÁ EM SUAS MÃOS

A informação é um fator indispensável para o desenvolvimento dos pequenos negócios, seu crescimento e valorização.

É por esta razão que, em seus programas, o Sebrae sempre privilegiou o acesso à informação, como é o caso do Balcão Sebrae e da Rede Internacional de Serviços de Apoio à Média e Pequena Empresa. Um trabalho que está sendo ampliado, agora, na VI BIENAL INTERNACIONAL DO LIVRO DO RIO DE JANEIRO, com o lançamento do Programa EDIÇÃO SEBRAE e do Prêmio EDITORIAL SEBRAE "QUEM É MICRO E PEQUENA EMPRESA NO BRASIL".



O objetivo do Prêmio EDITORIAL SEBRAE é induzir, despertar e mobilizar o interesse do público técnico, empresarial, acadêmico e jornalístico para temas relacionados aos pequenos negócios.

Possibilitando a geração de trabalhos que possam trazer uma contribuição à informação, ao entendimento e à compreensão do mundo da Pequena Empresa, tanto nos aspectos técnicos e institucionais que envolvem sua atuação, quanto na experiência dos empreendedores.

Trabalhos que serão editados pelo Programa EDIÇÃO SEBRAE.

Coloque o seu talento a serviço do mais relevante setor da economia nacional.

Participe do Prêmio Editorial Sebrae "Quem é Micro e Pequena Empresa no Brasil". Retire o regulamento, com todas as informações, no Sebrae do seu Estado.

SEBRAE

O Serviço de Apoio à Pequena Empresa