



(Fonte: Will Drinker e Greg Dunn. Reprodução)

Neurociência e arte em imagem do cerebelo sob luz multicolorida ao projeto autorreflexão.

A neurociência em nosso cotidiano

Área se destaca pela importância de sua colaboração ao avanço da ciência e pelo impacto de seu progresso na vida das pessoas

* Carlos Alexandre Netto

Resumo

A neurociência é uma área multidisciplinar de pesquisa dedicada a desvendar a ação complexa de várias estruturas do sistema nervoso responsáveis pela modulação do comportamento e das reações do indivíduo ao ambiente externo e interno. Apesar de ser uma das áreas mais recentes das ciências da vida, a neurociência se destaca pelo impacto que seu progresso traz para a vida das pessoas, tanto pelo entendimento das funções neurais superiores, normal e patológica, como pelo desenvolvimento de terapêuticas para doenças neurológicas e psiquiátricas. Neste artigo, destacamos algumas contribuições da neurociência do comportamento para o entendimento e o tratamento da doença de Alzheimer, da depressão e da ansiedade social, com foco em estudos de neuroimagem e da meditação de atenção plena como ferramenta terapêutica e preventiva de fatores de risco para demências.

Palavras-chave: Neurociência; Neuroimagem; Doença de Alzheimer; Depressão; Ansiedade; Meditação.

Introdução

A neurociência é uma das áreas mais vibrantes da pesquisa científica, tanto pela multiplicidade de olhares como pelo impacto que as descobertas trazem para a vida e o bem-estar das pessoas. De característica multidisciplinar, o estudo do sistema nervoso desvenda a ação complexa de várias estruturas que modulam o comportamento e as reações do indivíduo ao ambiente, envolvendo disciplinas básicas (morfologia, fisiologia, bioquímica, genética) e clínicas (neurologia e psiquiatria), e outras aparentemente mais distantes (como física, matemática e computação).

Estabelecida como uma das mais recentes áreas das ciências da vida, seu início pode ser definido a partir dos trabalhos seminais de Santiago Ramon y Cajal e Camillo Golgi, que identificaram a estrutura celular e a conectividade do sistema nervoso, e de Ivan Pavlov, que demonstrou o papel do sistema nervoso na modulação do comportamento alimentar, todos na transição entre os séculos XIX e XX [1].

Apesar de sua juventude, a neurociência é destaque pela importância de sua colaboração ao avanço da ciência, materializada, por exemplo, no Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia, que teve sua primeira edição em 1901 e já contemplou mais de 50 cientistas que tiveram como objeto de pesquisa o sistema nervoso [1].

Neurociência do comportamento

Um dos fundadores da neurociência do comportamento foi Pavlov, que no discurso da

cerimônia do Prêmio Nobel, em 1901, afirmou que

"... apenas um aspecto da vida nos interessa: nossa constituição psíquica, cujo mecanismo está envolto em escuridão.

Todo o empenho humano é empregado para trazer luz, como a arte, a religião, a literatura e a filosofia.

Mas o homem tem agora outro potente instrumento, a ciência natural com seus métodos objetivos." [2].

Considerando a complexidade da área de pesquisa e o crescimento exponencial do número de publicações, especialmente a partir da última década do século XX, decidimos empregar estudos bibliométricos para selecionar alguns temas científicos com maior relevância para a sociedade. Os estudos bibliométricos identificam as contribuições científicas publicadas em jornais especializados de ampla circulação internacional, todos previamente revisados por pares, com os maiores números de citações por outros autores/artigos. Isto significa que a comunidade especializada reconhece a relevância dos artigos e baseia novas hipóteses e estudos nas ideias e conceitos veiculados.

O rigoroso estudo de Andy Yeung e colegas [3] identificou os 100 artigos mais citados em neurociências até o ano 2016. O conjunto de artigos listados atingiu a impressionante média de três mil citações e podem

"O imageamento cerebral é fruto do tremendo avanço científico e tecnológico das últimas décadas."

ser classificados em cinco grandes tópicos, com destaque para doenças neurológicas, circuitos moduladores das emoções e neurobiologia do comportamento. A doença mais estudada foi (e ainda é) a doença de Alzheimer.

Tratamento eficaz para a doença de Alzheimer?

A doença de Alzheimer (DA) é uma das principais causas de demência e figura entre os 10 mais importantes causas de morte e morbidade neurológica no mundo. Ela é definida como doença neurodegenerativa progressiva que leva à destruição irreversível de neurônios, o que causa déficits cognitivos e de memória; com a evolução do quadro os pacientes perdem a independência e a própria identidade. Sua incidência cresce com o aumento da expectativa de vida da população, e projeções estatísticas estimam que quase 50% das pessoas com mais de 80 anos desenvolverão DA (Figura 1).

Os primeiros estudos identificaram a perda de neurônios colinérgicos no prosencéfalo basal, região do cérebro envolvida na modulação da memória, em pacientes com a DA, no início dos anos

1980; na década seguinte foi identificado um biomarcador para a forma familiar e a evolução neuropatológica da doença foi estabelecida a partir de duas características fundamentais: os emaranhados neurofibrilares, que correspondem a uma disfunção do esqueleto celular de neurônios em regiões cerebrais afetadas, e a deposição de placas beta-amiloides no parênquima cerebral, isto é, no espaço entre as células neurais [3].

A evolução de pesquisa, utilizando vários modelos experimentais (sobretudo em roedores, muitas vezes geneticamente modificados) revelou que uma molécula precursora amiloide faz parte das membranas neuronais saudáveis. Esta proteína precursora pode ser quebrada em dois pontos por enzimas específicas; o peptídeo beta-amiloide é o que se acumula na doença de Alzheimer. Todos temos algumas placas amiloides com no decorrer do envelhecimento, mas na DA os depósitos amiloides são muito mais volumosos e atingem muitas áreas do cérebro.

Partindo da hipótese que a deposição amiloide é um dos fatores causais da doença, pesquisadores desenvolveram anticorpos monoclonais contra

as placas amiloides, na esperança de que a destruição das placas pelos anticorpos pudesse interromper ou reverter o avanço dos sintomas. Apesar dos resultados pouco animadores em ensaios clínicos, o anticorpo foi aprovado para uso pelo órgão regulador norte-americano (*Food and Drug Administration - FDA*), decisão que gerou muitas críticas de cientistas e clínicos [4]. Hoje, estão em desenvolvimento novos anticorpos contra os oligômeros beta-amiloides, que são os pequenos peptídeos que se agregam para compor a placa amiloide, com resultados experimentais animadores. A terapêutica imunobiológica inaugurou um novo tempo para o tratamento da DA, 20 anos após a aprovação dos fármacos hoje largamente utilizados e com alguma eficiência nas fases iniciais.

Imageamento cerebral nas doenças psiquiátricas

Outra área de grande interesse científico e da sociedade é o estudo das doenças psiquiátricas.

O diagnóstico e o tratamento dos transtornos psiquiátricos

dependem da avaliação dos sintomas psicológicos e do comportamento dos pacientes. Apesar dos manuais e escalas utilizados na rotina de atendimento, clínicos e pesquisadores concordam sobre a necessidade de buscar biomarcadores confiáveis para elucidar os mecanismos neurobiológicos envolvidos na etiologia das doenças e na expressão dos sintomas para o desenvolvimento de melhores estratégias de tratamento. Desde os anos 1980, estudos de neuroimagem vêm sendo realizados com esta finalidade.

O imageamento cerebral é fruto do tremendo avanço científico e tecnológico das últimas décadas. O uso da tomografia computadorizada causou forte impacto na psiquiatria biológica ao demonstrar o alargamento dos ventrículos cerebrais em pacientes com esquizofrenia, i.e., foi a primeira evidência de que uma doença psiquiátrica poderia estar ligada a alterações na estrutura, e talvez na função, do cérebro. As novas tecnologias, Tomografia por Emissão de Pósitrons (TEP), Ressonância Nuclear Magnética (RNM) estrutural e funcional, vêm proporcionando aumento vertiginoso do conhecimento sobre alterações funcionais nos mais diversos quadros psiquiátricos e contribuindo para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas. Um estudo bibliométrico recente [5] identificou os 100 artigos mais citados em neuroimagem nas doenças psiquiátricas, seguindo a mesma metodologia do estudo anteriormente referenciado [3]. Dentre as patologias mais

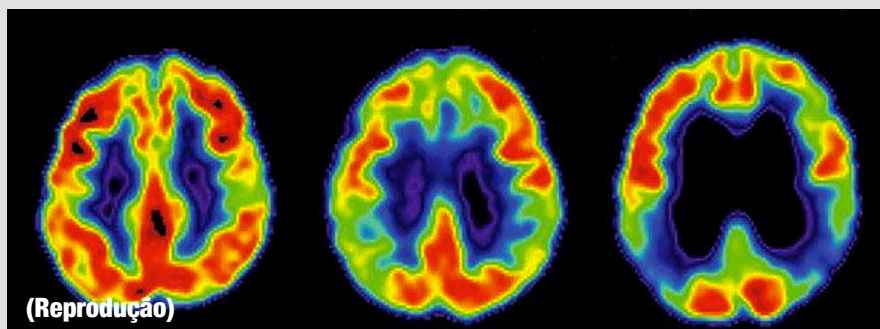


Figura 1. PET-scan mostra evolução da doença de Alzheimer no cérebro.

estudadas estão justamente aquelas de maior incidência na população, como depressão, transtornos de ansiedade e esquizofrenia, bem como outras que afetam pacientes ainda em pleno desenvolvimento, como os transtornos do espectro autista e de hiperatividade e déficit de atenção.

Estimulação cerebral em depressão resistente ao tratamento

A depressão é o transtorno psiquiátrico mais comum e uma das principais causas de incapacidade no mundo. O uso adequado de psicofarmacologia e de técnicas psicoterapêuticas oferece aos pacientes tratamento efetivo, com alívio dos sintomas e ajustamento socioafetivo. Contudo, parcela de até 20%, dos pacientes não responde aos tratamentos convencionais e, após o uso de múltiplos tratamentos, serão diagnosticados com depressão resistente ao tratamento (DRT).

O trabalho de Helen Mayberg e colegas, publicado na revista *Neuron*, em 2005 [6], foi o mais citado na área, somando mais de 1780 citações. O grupo de pesquisa investigou o uso de estimulação cerebral profunda (ECP) num ensaio clínico em pacientes com DRT. Este tipo de estimulação foi desenvolvido para pacientes da doença de Parkinson, e consiste em procedimento neurocirúrgico para a colocação de eletrodos em regiões cerebrais sabidamente envolvidas na doença para estimulação crônica (semelhante ao que acontece em pacientes com marca-passo cardíaco). No estudo, os eletrodos foram

implantados numa área que apresenta hiperatividade (região subgenual do cíngulo, conhecida como área BA25) em pacientes com sintomas depressivos graves, pois a eficácia terapêutica (medicamentos antidepressivos, terapia eletroconvulsiva, estimulação magnética transcraniana) parece estar associada a uma diminuição de atividade nesta mesma região. Seis pacientes com DRT foram selecionados e tiveram os eletrodos implantados. Após dois meses de estimulação, eles foram avaliados através de escalas padronizadas de depressão e testagem neuropsicológica. Os resultados demonstraram remissão sustentada da depressão, com início aos dois meses e mantida seis meses após o procedimento, em quatro dos seis pacientes estudados. Os efeitos antidepressivos foram associados a redução marcante do fluxo sanguíneo cerebral na área BA25, bem como em outras áreas corticais e límbicas associadas, medido por TEP. Este foi o estudo pioneiro a sugerir que a interrupção da atividade patológica focal em circuito límbico-cortical pela estimulação elétrica, provavelmente pela ativação de neurônios inibitórios, pode efetivamente reverter os sintomas em pacientes com DRT.

Os estudos com ECP para a depressão continuam, com o objetivo de estabelecer as áreas cerebrais e os melhores protocolos de estimulação, uma vez que a doença está associada a sistemas, vias, cerebrais disfuncionais, e não a uma falha generalizada de um ou mais tipos de neurotransmissores (as substâncias responsáveis pela comunicação entre os neurônios).

Aqui é interessante recuperar a visão de Arvid Carlsson, brilhante neurofarmacologista que recebeu o Prêmio Nobel em 2000 pela demonstração da presença e da função dos neurotransmissores no cérebro. Ele foi um dos cientistas que defendeu, e demonstrou, a ideia de que os distúrbios do comportamento são provavelmente causados por disfunções neurais, uma vez que os tratamentos eficazes modulam a ação de neurotransmissores cerebrais. Apesar de ter-se dedicado ao estudo da dopamina, seu laboratório desenvolveu o protótipo dos inibidores de recaptação seletiva de serotonina para uso em depressão. Hoje esta classe de farmacológica é a primeira escolha no tratamento da depressão. Em seu discurso na cerimônia do Nobel, afirmou:

"...as novas técnicas de imagem, métodos de análises de imagem... serão muito úteis para reduzir as diferenças entre os estudos animais e humanos. Pelo menos, estas abordagens contribuirão para revelar nossa enorme ignorância sobre o cérebro humano." [7].

Felizmente, sua longevidade (faleceu em 2018, aos 95 anos) permitiu-lhe acompanhar parte desta nova caminhada da neurociência.

Meditação para redução do estresse em pacientes com ansiedade social

A ansiedade é uma condição humana cada vez mais

comum. O entendimento de suas bases biológicas iniciou com Darwin, ao comparar as respostas de medo em animais com aquelas de seres humanos. Respostas de medo são elicitadas sempre que o indivíduo se percebe em situação de perigo, e o estudo em animais experimentais já desvendou boa parte das vias neurais e dos neurotransmissores envolvidos. Há um repertório mais amplo de respostas a situações de estresse, definidas como o conjunto de reações a circunstâncias súbitas ou ameaçadoras, nem sempre reais, que ativam um eixo nervoso que inclui hipocampo, hipotálamo, hipófise e córtex suprarrenal.

Estudos experimentais sobre o medo condicionado (quando o animal aprende a emitir respostas de medo a um estímulo anteriormente neutro, como um som) revelaram que a amígdala, uma estrutura bilateral subcortical formada por uma dezena de núcleos neurais com inúmeras conexões, tem papel central no processamento das emoções e da ansiedade. Importante revisão, publicada por Joe LeDoux, em 2000 [8], apontou como os achados em animais podem ser aplicados ao estudo das emoções em humanos, especialmente os transtornos de ansiedade e na depressão. Este é um dos artigos mais citados em neurociência básica, com mais de quatro mil citações [3].

O termo meditação abarca ampla variedade de práticas, algumas delas milenares. Os estudos científicos usualmente empregam a meditação baseada em atenção plena (MAP, *mindfulness* em inglês), que

consiste no cultivo de consciência vigilante dos pensamentos, ações, emoções e motivações, especialmente da respiração, bem como de atenção dirigida e de habilidades de regulação das emoções.

Estudo muito interessante realizado por PR Goldin e colegas estudou o efeito da meditação de atenção plena na modulação das emoções em pacientes com ansiedade social [9]. O trabalho examinou se a MAP seria capaz de modular a reatividade emocional em pacientes com transtorno de ansiedade social (AS), caracterizado por um medo irracional de situações sociais e crenças negativas sobre si mesmo que interferem na vida do indivíduo. Ensaio clínico com grupo de pacientes (média de 35 anos de idade) diagnosticados com AS receberam treinamento em programa de MAP durante oito semanas. Após, foram submetidos a exames de RNM funcional enquanto realizavam testes de reação a emoções e crenças negativas. Todos os pacientes apresentaram diminuição dos sintomas de ansiedade e depressão, e melhora da autoestima (através de escalas validadas) ao final do programa. Os exames funcionais revelaram diminuição da atividade na amígdala e aumento da atividade em áreas envolvidas no processamento da atenção, associados a diminuição da reatividade emocional negativa.

Este é um dos estudos de neuroimagem em psiquiatria mais citados, pois além de pioneiro, oferece evidência da eficácia de um tratamento não farmacológico (meditação) e de um possível mecanismo de ação, diminuição de atividade

neural, em estrutura cerebral reconhecidamente importante para a regulação das emoções, a amígdala.

Meditação para prevenção e bem-estar no envelhecimento

O aumento da expectativa média de vida da população traz consigo a maior incidência de doenças associadas ao envelhecimento, com destaque para as demências. Muito se tem pesquisado sobre estratégias para prevenção das demências e intervenções sobre mudanças no estilo de vida, como dieta e atividade física, revelam-se promissoras (Figura 2).

Um estudo piloto realizado na França comparou estrutura e função de algumas áreas cerebrais entre meditadores Budistas (entre 60 e 70 anos de idade, com mais de 15.000 horas de prática) e adultos que não meditavam [10]. As análises dos exames de RNM estrutural e de TEP para análise do metabolismo demonstrou que os meditadores apresentavam maior volume de substância cinzenta e do metabolismo da glicose nas áreas corticais pré-frontal, cíngulo anterior e posterior, e na ínsula. Tais áreas estão envolvidas

"A ciência é a maior aventura do espírito humano e base do desenvolvimento social e econômico dos povos."

justamente no processamento das emoções e da atenção, e se apresentam reduzidas com o envelhecimento [10].

Tal resultado promissor levou um grupo de pesquisa europeu liderado por Gael Chetelat a estudar se a meditação introduzida na rotina de adultos saudáveis poderia preservar sua estrutura cerebral e funções cognitivas no contexto do Projeto Europeu Medit-Aging; os primeiros resultados foram divulgados em 2022 [11]. Seguindo o desenho de um estudo clínico randomizado, adultos com 65 anos ou mais, sem qualquer sintomatologia cognitiva, neurológica ou psiquiátrica prévia, foram aleatoriamente divididos em três grupos: treino em meditação, treino em língua não-nativa (inglês), sem intervenção. O período de intervenção foi de 18 meses, após o qual exames de neuroimagem para medir possíveis alterações do volume e de fluxo sanguíneo (medida indireta do metabolismo) do córtex cingulado anterior e da ínsula, utilizando RNM e PET, e avaliação de regulação

da atenção, capacidades socioemocionais e capacidade de autoconhecimento foram realizados.

Não foram encontrados efeitos da meditação ou da aprendizagem de língua sobre o volume, ou a perfusão nas estruturas cerebrais estudadas, porém o grupo que meditou apresentou melhores escores de regulação de atenção e de capacidades socioemocionais do que os treinados na segunda língua. A falta de efeito da meditação sobre a estrutura cerebral pode indicar que o período de 18 meses não é suficiente para produzir tais efeitos nesta faixa etária, uma vez que os efeitos da prática intensiva por longos períodos ou mesmo por 8 semanas em adultos jovens são bem documentados. De qualquer forma, os efeitos positivos sobre as medidas psicoafetivas sugerem claramente que a meditação pode ser uma ferramenta útil para melhorar a qualidade de vida e para a prevenção de quadros demenciais.

Neurociência no cotidiano

A ciência é a maior aventura do espírito humano e base do desenvolvimento social e econômico dos povos. Apesar de ser uma das áreas mais recentes das ciências da vida, a neurociência se destaca pelo impacto de seu progresso na vida das pessoas. Neste artigo, destacamos algumas contribuições da neurociência do comportamento para o entendimento e o tratamento de algumas doenças cerebrais, bem como para a adoção de novos hábitos de vida para o envelhecimento sadio.

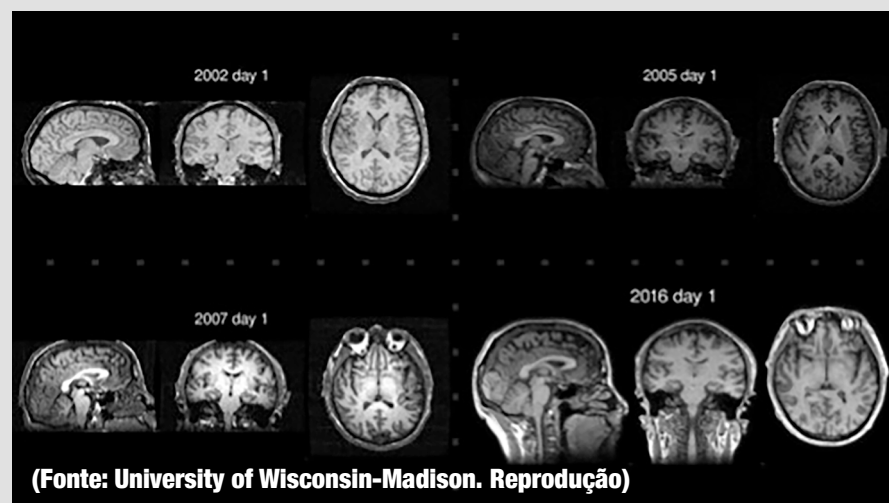
Em seu discurso na cerimônia Nobel em 1906, Cajal afirmou que

“o conhecimento exato da estrutura cerebral é de suprema necessidade para o desenvolvimento de uma psicologia racional.” [12].

Estamos longe de atingir a meta traçada pelo genial cientista espanhol, pioneiro e “pai da neurociência”, mas a caminhada até agora empreendida já trouxe enorme conhecimento sobre o funcionamento do cérebro e o comportamento humano, e alívio para o sofrimento de milhões de pessoas.

Referências

1. SOURKES, T. L. Neuroscience in the Nobel perspective. *Journal of the History of the Neuroscience*, 15(4), 306-17, 2006, DOI: <https://doi.org/10.1080/09647040600550327>
2. PAVLOV, I. *Nobel Lecture – Ivan Pavlov - Biographical*. Stockholm: Nobel Prize Outreach,



(Fonte: University of Wisconsin-Madison. Reprodução)

Figura 2. Fatias representativas de ressonância magnética mostra efeitos da meditação no cérebro ao longo do tempo.

“As novas tecnologias vêm proporcionando aumento vertiginoso do conhecimento sobre alterações funcionais nos mais diversos quadros psiquiátricos e contribuindo para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas.”

* Carlos Alexandre Netto é professor de Bioquímica no Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). É membro titular da Academia Brasileira de Ciências (ABC). Participou de diretorias da Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento (SBNEC), da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular (SBBq) e da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC). Foi reitor da UFRGS por dois mandatos (2008-2016).

1967. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1904/pavlov/lecture>. Acesso em: 21 set. 2022.

3. YEUNG, A. W. K.; GOTO, T. K.; LEUNG, W. K. At the Leading Front of Neuroscience: a bibliometric study of the 100 most-cited articles. *Frontiers in Human Neuroscience*, 21(11), 363, 2017, DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00363>

4. DUNN, B.; STEIN, P.; CAVAZZONI, P. Approval of aducanumab for Alzheimer disease - the FDA's perspective. *JAMA Internal Medicine*, 181(10), 1276-1278, 2021 Oct, DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.4607>

5. GONG, B.; NAVEED, S.; HAFEEZ, D. M.; AFZAL, K. I.; MAJEED, S.; ABELE, J.; NICOLAOU, S.; KHOSA, F. Neuroimaging in psychiatric disorders: a bibliometric analysis of the 100 most highly cited articles. *Journal of Neuroimaging*, 29(1), 14-33, 2019 Jan, DOI: <https://doi.org/10.1111/jon.12570>

6. MAYBERG, H. S.; LOZANO, A. M.; VOON, V.; MCNEELY, H. E.; SEMINOWICZ, D.; HAMANI, C.; SCHWALB, J. M.; KENNEDY, S. H. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45(5), 651-60, 2005 Mar, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014>

7. CARLSSON, A. A half-century of neurotransmitter research: impact on neurology and psychiatry (Nobel lecture). *Chembiochem*, 2(7-8), 484-93, 2001.

8. LEDOUX, J. E. Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-84, 2000, DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>

9. GOLDIN, P. R.; GROSS, J. J. Effects of mindfulness-based

stress reduction (MBSR) on emotion regulation in social anxiety disorder. *Emotion*, 10(1), 83-91, 2010, DOI: <https://doi.org/10.1037/a0018441>

10. CHÉTELAT, G.; MÉZENGE, F.; TOMADESSO, C.; LANDEAU, B.; ARENAZA-URQUIJO, E.; RAUCHS, G.; ANDRÉ, C.; DE FLORES, R.; EGRET, S.; GONNEAUD, J.; POISNEL, G.; CHOCAT, A.; QUILLARD, A.; DESGRANGES, B.; BLOCH, J. G.; RICARD, M.; LUTZ, A. Reduced age-associated brain changes in expert meditators: a multimodal neuroimaging pilot study. *Scientific Reports*, 7(1), 10160, 2017, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07764-x>

11. CHÉTELAT, G.; LUTZ, A.; KLIMECKI, O.; FRISON, E.; ASSELINEAU, J.; SCHLOSSER, M.; ARENAZA-URQUIJO, E. M.; MÉZENGE, F.; KUHN, E.; MOULINET, I.; TOURON, E.; DAUTRICOURT, S.; ANDRÉ, C.; PALIX, C.; OURRY, V.; FELISATTI, F.; GONNEAUD, J.; LANDEAU, B.; RAUCHS, G.; CHOCAT, A.; QUILLARD, A.; DEVOUGE, E. F.; VUILLEUMIER, P.; DE LA SAYETTE, V.; VIVIEN, D.; COLLETTE, F.; POISNEL, G.; MARCHANT, N. L.; MEDIT-AGEING RESEARCH GROUP. Effect of an 18-month meditation training on regional brain volume and perfusion in older adults: the age-well randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 10, e223185, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.3185>

12. BENTIVOGLIO, M. *Nobel Lecture - Santiago Ramon y Cajal Nobel Lecture*. Stockolm: Nobel Prize Outreach, 1988. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1906/cajal/article>. Acesso em: 21 set. 2022.