

Desnutrição, maturação do sistema nervoso central e doenças neuropsiquiátricas

Malnutrition, central nervous system maturation and neuropsychiatric diseases

Ingrid Dalira SCHWEIGERT^{1,2}
Diogo Onofre Gomes de SOUZA¹
Marcos Luiz Santos PERRY¹

RESUMO

A nutrição exerce profundo impacto no desenvolvimento das estruturas e funções cerebrais. Além da programação metabólica induzida pela desnutrição fetal com o propósito de aumentar as chances de sobrevivência do feto e na vida pós-natal, estudos apontam a deficiência nutricional pré-natal como fator de risco para o desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas. Este artigo propõe-se a considerar aspectos da desnutrição relacionados ao desenvolvimento cerebral, à extensão temporal e funcional do impacto que a mesma acarreta, assim como estabelecer correlações com doenças neuropsiquiátricas, considerando artigos disponíveis na base de dados *Medline* de 1962 a 2005. Fatos derivados da desnutrição precoce apontam, em sua maioria, caráter permanente em algum grau, se não imediato, prospectivo e comprometedor da performance bioquímica, fisiológica e comportamental. Apesar dos denominados atrasos no desenvolvimento de parâmetros neurológicos, estes não constituem apenas erros funcionais isolados, uma vez que as inter-relações e conexões ideais são influenciadas, ampliando os erros temporais de ocorrência de eventos. A impressão da marca da desnutrição no código genético, ao aumentar os horizontes dos efeitos da desnutrição em uma perspectiva multigeracional, amplifica os seus efeitos. Aspectos caracterizados como mecanismos compensatórios se, por um lado, apontam para uma habilidade em se adaptar ao estresse, por outro poderiam ser comprometidos na contingência de estresse adicional de ordem ambiental ou emocional. Considerações a respeito dos efeitos subliminares ou expressivos das doenças neuropsiquiátricas sobre a qualidade de vida consolidam a importância do desenvolvimento de pesquisas que se dirijam à compreensão dos impactos e mecanismos que modulam os efeitos da desnutrição sobre o neurodesenvolvimento.

Termos de indexação: Desnutrição. Psiquiatria biológica. Sistema nervoso central.

ABSTRACT

Nutrition has a profound impact on the development of cerebral structures and functions. Over and above the metabolic programming induced by fetal malnutrition in order to increase the chances of survival of the fetus

¹ Universidade Regional do Noroeste do Rio Grande do Sul, Departamento de Ciências da Saúde. R. do Comércio, 3000, Bairro Universitário, 98700-000, Ijuí, RS, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: I.D. SCHWEIGERT. E-mail: <atputp@gmail.com>.

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Departamento de Bioquímica. Porto Alegre, RS, Brasil.

in post-natal life, studies point to pre-natal nutritional deficiency as a risk factor for the development of neuropsychiatric diseases. The present review aims to consider aspects of malnutrition in relation to cerebral development, the temporal and functional extension of its impact, as well as establishing correlations with neuropsychiatric diseases, considering articles of periodicals enlisted by Medline from 1962 to 2005. Events arising from early malnutrition display, for the most part, a permanent character to some degree, if not immediate, prospective and compromising of biochemical, physiological and behavioral performance. Despite the apparent delays in the development of neurological parameters, these do not represent mere isolated functional errors, as the ideal inter-relations and connections are influenced, extending the temporal errors of the occurrence of events. The impression of the mark of malnutrition at the level of the genetic code, in extending the horizon of the effects of malnutrition to a multigenerational level, amplifies its effects. Aspects characterized as compensatory mechanisms, while, on the one hand they display an ability to adapt to severe early stress, on the other they may be compromised in the eventuality of additional environmental or emotional stress. Concern with regard to the subliminal or expressive effects of neuropsychiatric diseases on the quality of life consolidate the importance of the development of research aimed at understanding and elucidating the impacts and mechanisms that modulate the effects of malnutrition on neurodevelopment.

Indexing terms: Malnutrition. Biological psychiatry. Central nervous system.

INTRODUÇÃO

A nutrição desempenha um papel central, ligando os campos da neurobiologia, do desenvolvimento e da neurociência cognitiva, exercendo um profundo impacto no desenvolvimento das estruturas e funções cerebrais. Evidências consideráveis de estudos em humanos e em outras espécies animais mostram que a desnutrição pré e pós-natal precoce influencia esses aspectos e o desempenho cognitivo posterior. Várias doenças ligadas ao desenvolvimento neural podem estar relacionadas a agravos, como a hipoxia, viroses, exposição a drogas ou desnutrição durante o período intra-uterino. Recentes avanços na neurobiologia do desenvolvimento e na neurociência cognitiva sugerem mecanismos que medeiam estes efeitos¹.

O interesse na determinação da extensão pela qual condições sub-otimizadas de saúde e enfermidades na vida adulta, cujo rastreamento remete ao período de experiências ambientais precoces, tais como o agravo nutricional, renovou-se e intensificou-se nos últimos anos. Para além da conhecida programação metabólica induzida pela desnutrição fetal com o propósito de aumentar as chances de sobrevivência do feto e na vida pós-natal, como uma resposta adaptativa do organismo ao déficit nutricional², vários estudos apontam a deficiência nutricional pré-natal como fator de risco para o desenvolvimento de doenças

nerológicas^{3,4} e psiquiátricas⁵. Entre estes, recentes estudos epidemiológicos baseados no “inverno de fome holandês” mostram que fetos expostos à condição de privação alimentar (*peak famine* - fome aguda epidêmica) durante o primeiro trimestre da vida intra-uterina apresentam risco de desenvolver doenças neuropsiquiátricas na vida adulta⁵.

O acentuado interesse no exame das correlações entre a desnutrição e as disfunções cerebrais, justifica-se também pelo fato de que, em algumas regiões do globo, a expectativa de desnutrição ainda é alarmante⁶. Isso, a despeito da caracterização da transição nutricional⁷ e das projeções de redução da prevalência da desnutrição em outras regiões. Embora, do outro lado da escala da má nutrição, a obesidade tenha emergido em todas as idades e grupos socioeconômicos, ela pode conviver com a desnutrição, paradoxalmente, na mesma população⁸.

A desnutrição humana é uma condição que afeta populações de todas as nações, sejam elas subdesenvolvidas ou tecnologicamente avançadas. A desnutrição infantil é internacionalmente reconhecida como um importante problema de saúde pública e seus efeitos devastadores sobre a saúde e a sobrevivência estão bem estabelecidos. A distribuição geográfica global de crianças com baixo peso, menores de cinco anos de idade, caracteriza prevalências extremamente elevadas

em países africanos e asiáticos⁹. Enquanto globalmente a projeção da prevalência do baixo peso infantil é de declínio em países em desenvolvimento, paradoxalmente, na África a projeção é de aumento. Embora uma melhora geral na situação global possa ser vislumbrada, o objetivo de redução de 50% na prevalência do baixo peso entre crianças até cinco de idade até 2015, estabelecido pelas Nações Unidas, possivelmente não será alcançado globalmente nem mesmo em regiões desenvolvidas⁶.

No Brasil, a exemplo de várias outras regiões do globo, a leitura comparativa dos três estudos transversais realizados nas décadas de 70, 80 e 90, em âmbito nacional e microrregional (Estudo Nacional de Despesas Familiares (ENDEF), 1974/1975; Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (PNSN), 1989; Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) 1995-1996), caracteriza um período de transição nutricional, podendo-se inferir um declínio na prevalência da desnutrição em crianças menores de cinco anos e, por outro lado, a elevação da prevalência de sobrepeso/obesidade em adultos. Há que considerar, porém, que as características do declínio na prevalência da desnutrição no Brasil se apresentam assimétricas no que se refere ao meio urbano e rural e à distribuição regional¹⁰.

A desnutrição humana está associada a uma série de fatores que incluem a pobreza, a negligência e o abuso de drogas, segundo Galler, citado por Steiger *et al.*¹¹, e consiste de aspectos biológicos, psicológicos e sociológicos¹². Um fator agravante associado aos efeitos de longa duração, ou até mesmo permanentes, é o de que estes vários dispositivos e práticas comportamentais, associados à desnutrição, tendem a ser transmitidos de geração a geração. A extensão pela qual estes efeitos se tornam perpetuados, e mesmo cumulativos sobre várias gerações, demonstra que reabilitação educacional, econômica, comportamental e nutricional extensiva para além de uma única geração é necessária para mitigar os efeitos residuais da desnutrição multigeracional¹².

Considerações a respeito dos efeitos subliminares ou expressivos das doenças neuropsiquiátricas sobre a qualidade de vida e, também, sobre o próprio sistema de saúde pública, consolidam a importância do desenvolvimento de pesquisas que se dirijam à compreensão e à elucidação dos impactos e mecanismos que modulam os efeitos da desnutrição precoce sobre o neurodesenvolvimento.

No texto, que se baseia em estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais, obtidos a partir de revisão de artigos disponíveis na base de dados *Medline* de 1962 a 2005, o termo desnutrição foi usado genericamente para discriminar deficiências nutricionais ou ainda como sinônimo de deficiência nutricional, definida como “doença decorrente do aporte alimentar insuficiente em energia e nutrientes ou ainda do inadequado aproveitamento biológico dos alimentos ingeridos”¹³. Pela vasta descrição de efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) ligados ao déficit de nutrientes específicos, o texto se propõe a uma discussão geral, utilizando-se, porém, predominantemente, de literatura ligada a déficit energético e/ou protéico. Entendendo que a fome e a desnutrição são eventos relacionados, mas de natureza distinta, o texto utiliza-se também de dados relativos à fome, mais especificamente fome aguda epidêmica¹⁴, uma vez que efeitos consideráveis sobre o SNC são descritos nesta modalidade. Segundo Monteiro¹³, a fome ocorre quando a alimentação diária, habitual, não propicia ao indivíduo energia suficiente para a manutenção do seu organismo e para o desempenho de suas atividades cotidianas.

Em função da gama de situações de privação nutricional descrita, assim como da dificuldade na realização de estudos clínicos e, ainda do sinergismo metabólico, social e cultural existente entre situações de privação pré e pós-natal, a revisão enfoca predominantemente os efeitos ocasionados pela desnutrição no período de rápido crescimento cerebral.

O amplo apoio do texto na experimentação animal considera o fato de que, embora nenhuma

espécie animal seja modelo ideal para estudar o desenvolvimento do cérebro humano, mamíferos em geral apresentam seqüências similares na neurogênese e na gliogênese e, por óbvias implicações éticas, a maior parte dos conceitos básicos da investigação nutricional deriva de estudos com animais experimentais.

Maturação cerebral, agravos e período críticos

A maturação do sistema nervoso central depende de diretrizes genéticas, da complexidade e do grau da estimulação ambiental e de alimentação adequada¹⁵, sendo a desnutrição um dos principais fatores não genéticos que afetam o desenvolvimento cerebral¹². A maturação cerebral envolve uma série de estágios sobrepostos temporalmente e que seguem uma seqüência precisa, que difere de região para região cerebral e mesmo dentro de uma região em particular, variando temporalmente de uma espécie animal para outra¹².

O conceito relativo ao impacto do agravo precoce ao cérebro está baseado na concepção de que há períodos do desenvolvimento durante os quais o organismo é particularmente vulnerável. Este denominado período crítico representa uma única janela de desenvolvimento, que não pode ser revertida ou repetida em um período posterior. Enquanto cada sub-região segue uma cuidadosa e intrincada programação seqüencial de desenvolvimento, deve sincronizar-se temporalmente com outras regiões interligadas, de tal forma que o produto final resulte intacto e apto na estrutura madura. Uma das maiores incumbências no cérebro em desenvolvimento é estabelecer padrões corretos de conexões em um determinado período de tempo¹². Distorções na maturação coordenada de diferentes componentes cerebrais poderão romper o crescimento ordenado e a elaboração do circuito neural, segundo Kawaguchi & Hama, citados por Morgane *et al.*¹². Atraso em apenas poucos eventos neurológicos isolados, resultantes da desnutrição, podem ser causa de reação em

cadeia, amplificando erros funcionais. Interferências temporais na progressão dos processos morfológicos, fisiológicos e bioquímicos de desenvolvimento do SNC, podem levar a déficit funcional permanente¹².

São fatores críticos na determinação do como e em que extensão o agravo afetará o cérebro, a idade na qual a desnutrição ocorre, associada à duração e à gravidade da mesma¹⁵. A depender do período de desnutrição (fase embrionária, fetal, pós-natal precoce ou tardia), os efeitos na proliferação de diferentes tipos de neurônios (macro e micro) ou de células gliais (astroglia e oligodendroglia) serão diferentes¹². Embora a desnutrição em período específico pré ou pós-natal, por exemplo, possa causar alterações específicas no SNC, determinadas pela fase na qual o agravo é imposto, em combinação os efeitos podem ser aditivos¹⁶, como demonstrado em estudos em animais e humanos. A maior parte dos estudos, porém, mostra que a desnutrição pré-natal resulta em deficiências mentais mais importantes e permanentes que a desnutrição pós-natal, segundo Smart, citado por Morgane *et al.*¹².

A depender do grau do agravo nutricional, do período e do tempo de imposição¹² e de eventual posterior reabilitação nutricional¹⁷, nem alterações anatômicas ou até mesmo doenças focais equivalentes a lesões microscópicas, nem mesmo retardo mental expressivo ou psicopatologias são detectáveis. Poderão resultar, porém, condições sub-otimizadas permanentes do desenvolvimento intelectual e comportamental. Desequilíbrios no sistema de neurotransmissores, por exemplo, mais do que lesões focais aparentes, contribuem significativamente para alterações funcionais tardias¹².

Por outro lado, déficits de desenvolvimento devidos ao agravo nutricional não levam, necessariamente, a disfunções cerebrais imediatas. A maior parte dos fenômenos biológicos opera em um princípio de excesso, com um nível de substrato além daquele necessário para encontrar a velocidade máxima ou manter as condições de

equilíbrio. Portanto, as conseqüências de uma limitação anormal durante um período específico do desenvolvimento cerebral podem permanecer subliminarmente, ou podem apenas se manifestar como uma predisposição, até que o sistema seja estressado por circunstâncias emocionais ou ambientais não usuais. Em outras palavras, o estresse adicional rompe um sistema já fragilizado¹².

Como conseqüência da desnutrição em um período crítico, apenas uma limitada plasticidade pode permanecer no sistema. É este nível residual de plasticidade que permite que a reabilitação nutricional associada a outros fatores ambientais, exerça algum efeito de melhora após o agravo nutricional¹².

Segundo o pressuposto que alterações no desenvolvimento cerebral têm implicações funcionais em longo prazo, o estudo sobre efeitos da inadequação nutricional sobre este desenvolvimento subsidiam, principalmente, estratégias de prevenção dos efeitos deletérios na organização e nas funções cerebrais precoces, e a otimização de condições ambientais que possam melhorar as funções cerebrais comprometidas.

Efeitos da desnutrição precoce sobre o SNC

Caracterizados como sendo de ordem adaptativa, compensatória, homeostática, de programação ou reprogramação, os efeitos da desnutrição precoce sobre o sistema nervoso central são enfocados também sob os aspectos de caráter de longo prazo, permanente ou ainda multigeneracional. Noções de meros atrasos e evolução para normalização, envolvendo conceito de prolongamento da imaturidade, convivem com comprometimentos acentuados ou menos expressivos na vida adulta.

Embora a natureza dos mecanismos propostos não seja de todo excludente e haja necessidade de considerar modelos de desnutrição impostos (grau, período, extensão, reabilitação), assim como parâmetros avaliados, as considerações a

seguir propõem-se a focar congruências e disparidades entre pesquisadores, preservando terminologia original dos mesmos.

Em 1962, Neel¹⁸ propôs a hipótese de que a seleção natural, operando durante milhares de anos de alimentação precária e intermitente, selecionou genes que conferem um estado metabólico econômico, que auxiliaria na sobrevivência (hipótese do gene econômico). Já em 1992, Hales & Barker² propuseram a teoria do fenótipo econômico, que propõe que o desenvolvimento fetal é sensível ao ambiente nutricional. Quando este é precário, uma resposta *adaptativa* é instigada para otimizar o crescimento de órgãos como o cérebro, em detrimento de outros, como as vísceras. Esta programação fetal teria a finalidade de melhorar as chances de sobrevivência do feto e levaria ao alterado metabolismo pós-natal, o qual, igualmente, teria a função de aumentar as chances de sobrevivência sob condições de nutrição precária e intermitente, mas que, segundo Petry *et al.*¹⁹, se torna deletéria quando a nutrição é excessiva ou mesmo adequada. Wu *et al.*²⁰ apontam a nutrição como o fator intra-uterino mais importante, que altera a expressão do genoma fetal e pode ter conseqüências de longo prazo. Este fenômeno pode resultar em adaptações no desenvolvimento, as quais alteram permanentemente a estrutura, a fisiologia e o metabolismo, predispondo, portanto, a enfermidades metabólicas, endócrinas e cardiovasculares na vida adulta. Há crescentes evidências de que a desnutrição materna pode alterar o estado epigenético do genoma fetal. Isto pode prover um mecanismo molecular para o impacto da nutrição materna em ambos: programação fetal e impressão genômica.

Especificamente em relação ao cérebro, Morgane *et al.*¹² enfocam a necessidade de distinguir entre retardo do desenvolvimento normal (desenvolvimento normal que apenas se tornou lento) e desenvolvimento anormal. Para os autores, a desnutrição resulta em desenvolvimento anormal considerável, incluindo desequilíbrio de neurotransmissores, e não meramente um atraso no desenvolvimento normal.

Em populações humanas, períodos moderados a severos de desnutrição antes dos dois primeiros anos de vida, são associados a retardos no desenvolvimento cognitivo e no desempenho escolar em crianças²¹.

Modelos de desnutrição animal durante o período pré-natal levam à alteração do desenvolvimento pós-natal do cérebro, apesar de reabilitação nutricional ao nascimento. Alterações no comportamento, na anatomia, na química e na fisiologia estendem-se após o período pós-natal, continuando até a vida adulta²².

Del Angel-Meza *et al.*²³ mostram um retardo na migração de células granulares em córtex de cerebelo de ratos de 21 dias submetidos à desnutrição pré e pós-natal. Aos 30 dias, os dendritos das células granulares apresentam-se maiores e, aos 60 dias, a arborização das células de Purkinje é mais profusa em comparação aos ratos controle. O retardo na migração das células granulares poderia, segundo os autores, ser parcialmente devido à imaturidade das células gliais de Bergmann. Conseqüentemente, vários eventos plásticos, e possivelmente compensatórios, poderiam ter ocorrido em células granulares e de Purkinje.

Segundo Gressens *et al.*¹⁷, a desnutrição protéica precoce durante o período de desenvolvimento embrionário induz múltiplas e transitórias alterações no desenvolvimento cerebral. O atraso na astrocitogênese, a diminuída programação da morte celular, a sinaptogênese e a diferenciação neuronal anormal em ratos em desenvolvimento e a quase completa normalização de parâmetros de desenvolvimento cerebral em animais adultos (citoarquitetura, diferenciação neuronal e glial), sugerem, ao menos, duas possibilidades, segundo os autores: 1) As anormalidades transitórias observadas poderiam representar as bases morfológicas de distúrbios do circuito e do funcionamento neuronal mais duradouros e profundos que poderiam persistir nos animais adultos. Este paradigma poderia representar um modelo animal para casos

humanos de retardo mental ou distúrbios de comportamento associados ao tamanho cerebral normal e a exames neuropatológicos normais ou sub-normais. A retardada astrocitogênese poderia representar um mecanismo fisiopatológico crítico, pelos múltiplos papéis dos astrócitos, e a reduzida morte neuronal (para compensar o estoque neuronal inicial reduzido), poderia levar à manutenção de células anormais e/ou à redução da diversidade neuronal; 2) A normalização da histologia e do tamanho do cérebro poderiam refletir a importante plasticidade do cérebro em desenvolvimento e sua habilidade em se adaptar ao estresse precoce grave. Neste caso, a retardada gliogênese, a reduzida morte celular e o distúrbio transitório na diferenciação neuronal, poderiam ser considerados como eficientes mecanismos compensatórios que levariam ao cérebro adulto normal ou levemente sub-normal.

Evidências mostram também que a desnutrição precoce afeta mecanismos neuronais, implicando em alterações adaptativas em resposta a diferentes eventos experimentais e/ou tratamentos. Ratos privados nutricionalmente em período perinatal falharam em desenvolver tolerância ao efeito do diazepam (DZP) e pentobarbital (PTB)²⁴, e também a tolerância farmacológica à administração crônica do etanol²⁵, efeitos que são evidentes em animais controle. Estes resultados remarcam a influência da desnutrição precoce na regulação de respostas adaptativas, induzidas por estresse crônico ou por tratamento farmacológico prolongado, indicando que a desnutrição altera mecanismos subjacentes a mudanças adaptativas a estímulos repetidos.

A manutenção da homeostase apontada, entre outros, por Steiger *et al.*^{11,26} como motivo da resposta compensatória do genoma ao alterar, por exemplo, os níveis de mRNA de subunidade de receptores GABA na desnutrição pré-natal, constitui interessante perspectiva, na qual sistemas lançam mão de mecanismos reacionais frente à agressão em busca de um novo ponto de equilíbrio.

Embora a natureza dos mecanismos propostos não seja de todo excludente e haja necessidade de considerar modelos de desnutrição impostos, assim como parâmetros avaliados, as congruências e também disparidades entre pesquisadores refletem fatos derivados da desnutrição precoce, que apontam, em sua maioria, caráter permanente em algum grau, se não imediato, prospectivo e comprometedor das performances bioquímica, fisiológica e comportamental. Apesar dos evidenciados e assim denominados atrasos no desenvolvimento de parâmetros neurológicos, incorporando os conceitos explorados por Morgane *et al.*¹², estes não constituem apenas erros funcionais isolados, uma vez que as inter-relações e as conexões ideais são influenciadas, ampliando os erros temporais de ocorrência de eventos. A impressão da marca da desnutrição no código genético, possibilidade considerada, ao aumentar os horizontes dos efeitos da desnutrição em uma perspectiva multigeracional, amplifica os seus efeitos.

Aspectos caracterizados como mecanismos compensatórios se, por um lado, apontam para uma habilidade de adaptação ao estresse precoce grave, o que levaria a um cérebro adulto normal ou sub-normal, em uma das proposições de Gressens *et al.*¹⁷, por outro poderiam ser comprometidos na contingência de estresse adicional de ordem ambiental ou emocional.

Além disso, alterações adaptativas que ocorrem em ratos normais frente ao uso de determinadas drogas, e que não ocorrem em ratos desnutridos, sugerem a necessidade de maiores estudos sobre a especificidade da farmacologia do desnutrido. Da mesma forma, fármacos cuja posologia ou composição sejam benéficas para indivíduos que não sofreram desnutrição, poderiam, eventualmente, ter efeitos minimizados ou acentuados quando utilizados em indivíduos com agressão nutricional anterior. Além do que, poderiam constituir um estresse adicional ao desnutrido, caracterizando-se como circunstância ambiental não usual, rompendo um sistema já fragilizado, conforme proposição de Morgane *et al.*^{12,15}.

Desnutrição e doenças neuropsiquiátricas

Há hipóteses de que a esquizofrenia seja uma enfermidade no desenvolvimento neural que ocorre, em parte, como decorrência de eventos primários no útero e cujas manifestações ocorrem mais tardiamente na vida²⁷. Estudos epidemiológicos do Inverno de Fome Holandês mostram que fetos expostos à condição de desnutrição *peak famine* durante o primeiro trimestre de vida intra-uterina, apresentam risco de desenvolver esquizofrenia⁵. Possivelmente nesta população previamente e subsequentemente bem nutrida, não apenas a exposição à fome, mas a transição de privação nutricional durante a gestação para adequada nutrição posteriormente tenham aumentado os conflitos metabólicos. Replicando os dados do estudo holandês para outro grupo racial, cuja situação de déficit nutricional prévio e posterior à epidemia diferia significativamente da população holandesa, a epidemia de fome chinesa, de 1959-1961, foi estudada 40 anos após, mostrando também um maior risco de esquizofrenia nesta população²⁸.

Análises *post-mortem* do cérebro de pacientes esquizofrênicos mostram evidências da migração neuronal anormal²⁹, corroborando a hipótese de que eventos pré-natais contribuem para a gênese da esquizofrenia³⁰.

Já a epilepsia, que se caracteriza por episódios recorrentes de disfunções cerebrais paroxísticas devido à súbita, desordenada e excessiva descarga neuronal³¹, representa um dos principais distúrbios cerebrais crônicos em países em desenvolvimento⁴. Dos 40 a 50 milhões de pessoas epiléticas, nos quais 50% dos casos se iniciam na infância ou na adolescência, há estimativas de que 85% residem nos países em desenvolvimento³². A incidência em países em desenvolvimento praticamente dobra, comparativamente aos países desenvolvidos e uma das razões para essa maior incidência é o maior risco de vivenciar condições que podem levar a dano cerebral permanente^{32,33}.

Embora a desnutrição e a epilepsia sejam problemas prevalentes em países em desenvolvimento^{4,9,32}, sendo uma relação causa-efeito sugerida em vários estudos com modelo animal³⁴⁻³⁶, até o presente não se demonstrou que a desnutrição *per se* aumenta o risco de epilepsia. A alta prevalência da epilepsia infantil nesses países é apontada por estudos epidemiológicos³⁷. Infecções que acometem o SNC e complicações perinatais, infecções tipicamente tropicais como a malária, infecções como a meningite bacteriana³, parasitoses como a neurocisticercose que, embora não tipicamente tropical, está relacionada à pobreza³⁸, à desnutrição³² e ainda à diminuição da imunidade e da resistência a infecções por vírus que apresentam tropismo pelo sistema nervoso central causadores de epilepsia que a mesma acarreta³⁹, são sugeridas como fatores etiológicos. A maior parte destes estudos, porém, usa um modelo etiológico monofatorial, mas é provável que haja interação com fatores subjacentes, tais como a predisposição genética, segundo Schauman⁴⁰, predispondo à epilepsia². A desnutrição e a epilepsia podem, portanto, coexistir, constituindo importante problema de saúde pública³.

No Brasil, onde dados epidemiológicos mostram prevalência da epilepsia semelhante aos países em desenvolvimento, um estudo na população urbana de São José do Rio Preto, SP, mostra uma forte associação entre a epilepsia e as classes sociais. As prevalências de epilepsia acumulada das classes econômicas A e B são baixas, semelhantes às dos países desenvolvidos, e nas classes C e D são elevadas, semelhantes às observadas em países em desenvolvimento⁴¹.

Em ratos desnutridos, vários estudos sugerem uma diminuição nos limiares de susceptibilidade para crise convulsiva em modelos de convulsão³⁴⁻³⁶, inclusive sem reversão de resposta quando da reabilitação nutricional⁵. Em contraposição, outros estudos apontam uma menor susceptibilidade a convulsões⁴²⁻⁴⁴. Em outros, ainda, a desnutrição não modifica a resposta comparativamente aos animais controle^{45,46}.

Estudos recentes, utilizando modelo de desnutrição protéica pré e pós-natal, mostram maior sensibilidade à picrotoxina, antagonista de receptores GABA_A e menor sensibilidade ao ácido quinolínico, hiperestimulador do sistema glutamatérgico em ratos desnutridos em desenvolvimento⁴⁷. Embora sistema-específicos, estes efeitos poderiam expressar alterações na interação entre os sistemas excitatório e inibitório de cuja dinâmica dependem as funções do sistema nervoso central.

As aparentes contradições encontradas na literatura sugerem que os efeitos da desnutrição sejam específicos para o modelo de convulsão. A ampla documentação confirmando que a desnutrição em roedores altera significativamente a sensibilidade a uma variedade de drogas atuando em diversos sistemas de neurotransmissores⁴⁸, sugere uma sensibilidade específica sujeita às propriedades das drogas sendo seletivamente modificada pela desnutrição.

Por outro lado, parâmetros como a maior captação de ácido γ -amino-butírico (principal neurotransmissor inibitório do SNC adulto, que mantém o tônus inibitório que contrabalança a excitação neuronal⁴⁹) por estruturas cerebrais de ratos desnutridos em desenvolvimento, comparativamente aos controles e a provável alteração do perfil ontogenético dos transportadores de GABA (GATs)⁵⁰, contribuem para o fortalecimento da hipótese da imaturidade do sistema, e de que estes sejam mecanismos adaptativos na busca da maturação do sistema nervoso central, dada a relação neurotrófica deste neurotransmissor⁵¹. Estes resultados, face à ênfase atual no bloqueio seletivo de transportadores específicos de GABA no desenvolvimento de medicação anti-convulsivante^{46,52}, dão suporte à importância do desenvolvimento de estudos relacionados à terapia específica para a epilepsia infantil em um contexto de desnutrição. A aparente normalização na expressão de transportadores e na captação de GABA em ratos adultos⁵⁰ se, por um lado, pode ser indicativo de atraso no processo de amadurecimento e estabelecimento de padrões normais, por outro, constitui

apenas um parâmetro, não significando a normalização de todo o sistema. No conceito de períodos críticos, eventos de cuja coordenação temporal integrada depende o estabelecimento de conexões adequadas no sistema nervoso central, podem não ter sido estabelecidos, haja vista a manutenção de respostas diferenciadas de ratos desnutridos adultos a drogas que atuam no sistema GABAérgico, como benzodiazepínicos e etanol^{25,53}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ampla literatura, baseada predominantemente em modelos de experimentação, pelas inerentes e óbvias dificuldades éticas na avaliação dos efeitos da desnutrição humana sobre o sistema nervoso central, aponta para a amplitude do espectro das conseqüências da desnutrição a longo prazo, reduzindo a capacidade de desenvolvimento pleno das capacidades e da qualidade da vida, especialmente quando impingidas em período de rápido crescimento cerebral. As congruências e também disparidades entre pesquisadores refletem fatos derivados da desnutrição precoce, que apontam, em sua maioria, caráter permanente em algum grau, se não imediato, prospectivo e comprometedor da performance bioquímica, fisiológica e comportamental.

As restrições relativas aos modelos de estudo em humanos, com predominância de possibilidades de análises *post-mortem*, levam a limitadas afirmações clínicas consubstanciadas. Estudos epidemiológicos baseiam-se na fome epidêmica ocasionada por catástrofes naturais ou impingida pelo próprio homem, configurando oportunidade única de estudo. A generalização destes estudos, porém, é de difícil aplicabilidade pela heterogeneidade das populações, cujo estado nutricional prévio e posterior à situação de fome epidêmica difere. Por sua vez, modelos animais, especialmente mamíferos, constituem, ainda, alternativas importantes de estudo, embora nenhuma espécie animal seja modelo ideal para estudar o desenvolvimento do cérebro humano.

As aparentes contradições encontradas na literatura sugerem que os efeitos da desnutrição sejam específicos para diferentes modelos de desnutrição, considerando o período, a duração, a gravidade e a especificidade em termos de nutrientes. A ampla documentação segundo a qual a desnutrição em roedores altera significativamente a sensibilidade a uma variedade de drogas atuando em diversos sistemas de neurotransmissores, sugere uma sensibilidade específica sujeita às propriedades das drogas sendo seletivamente modificada pela desnutrição.

O tema mostra toda a sua contemporaneidade, apesar da caracterização de período de transição nutricional, não apenas por meio de dados epidemiológicos que ainda mostram prevalências elevadas da desnutrição em determinadas regiões do globo, mas também pela perspectiva da impressão dos seus efeitos no código genético, perpetuando e ampliando biologicamente o espectro da desnutrição, além dos já conhecidos e reproduzidos fatores socioeconômicos e culturais. Apesar dos espetaculares progressos da neurociência e, destas, em especial, as relacionadas à nutrição, ainda há muitas lacunas a preencher. Repercussões do conhecimento que está sendo produzido a longo prazo poderão esclarecer mecanismos fisiopatológicos, além de auxiliar na detecção de indivíduos/grupos susceptíveis, na prevenção de comprometimentos e no desenvolvimento de terapias mais apropriadas.

COLABORAÇÃO

I.D. SCHWEIGERT e M.L.S. PERRY participaram na concepção, na busca e na revisão de artigos, na delimitação do tema e na elaboração do artigo. D.O.G. SOUZA participou na discussão da revisão efetuada e na revisão final do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Dauncey MJ, Bicknell RJ. Nutrition and neurodevelopment: mechanisms of developmental dysfunction and disease in later life. *Nutr Res Rev.* 1999; 12(2):231-53.

2. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) *diabetes mellitus*: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992; 35(7):595-601.
3. Hackett R, Iype T. Malnutrition and childhood epilepsy in developing countries. *Seizure*. 2001; 10(8): 554-8.
4. Diop AG, Boer HM, Mandlhate C, Prilipko L, Meinardi H. The global campaign against epilepsy in Afrika. *Acta Trop*. 2003; 87(1):149-59.
5. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D *et al.* Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53(1):25-31.
6. De Onis M, Blössner M, Borghi E, Frongillo EA, Morris R. Estimates of global prevalence of childhood underweight in 1990 and 2015. *JAMA*. 2004; 291(21):2600-6.
7. Monteiro CA, Mondini L, Medeiros de Souza AL, Popkin BM. The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nutr*. 1995; 49(2):105-113.
8. Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, Shetty P. The Joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutr*. 2004; 7(1A):245-50.
9. World Health Organization. Global database on child growth and malnutrition, 2003. [cited 2005 Jan 15]. Available from: <<http://www.who.int/nutgrowthdb>>.
10. Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19(Sup.1):S181-S91.
11. Steiger JL, Alexander MJ, Galler JR, Farb DH, Russek SJ. Effects of prenatal malnutrition on GABA_A receptor α_1 , α_3 and β_2 mRNA levels. *Neuroreport*. 2003; 14(13):1731-5.
12. Morgane JP, Mokler DJ, Galler JR. Effect of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002; 26(4): 471-83.
13. Monteiro CA. A dimensão da pobreza, da desnutrição e da fome no Brasil. *Estud Av*. 2003; 17(48): 7-20.
14. Valente FS. Fome, desnutrição e cidadania: inclusão social e direitos humanos. *Saúde Soc*. 2003; 12(1): 51-60.
15. Morgane PJ, Austin La Franu R, Bronzino J, Tonkiss J, Diaz-Cintra L, Kemper T, *et al.* Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav Rev*. 1993; 17(1):91-128.
16. Kehoe P, Mallinson K, Bronzino J, McCormick CM. Effects of prenatal protein malnutrition and neonatal stress on CNS responsiveness. *Dev Brain Res*. 2001; 132(1):23-31.
17. Gressens P, Muaku SM, Besse L, Nsegbe E, Gallego J, Delpech B, *et al.* Maternal protein restriction early in rat pregnancy alters brain development in the progeny. *Dev Brain Res*. 1997; 103(1):21-35.
18. Neel JV. *Diabetes mellitus*: a thrifty genotype rendered detrimental by progress. *Am J Hum Genet*. 1962; 14:353:62.
19. Petry CJ, Ozanne SE, Hales CN. Programming of intermediary metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2001; 185(1-2):81-91.
20. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ, Spencer TE. Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr*. 2004; 134(9):2169-72.
21. Hall A, Khanh LN, Son TH, Dung NQ, Lansdown RG, Dar DT, *et al.* An association between chronic undernutrition and educational test scores in Vietnamese children. *Eur J Clin Nutr*. 2001; 55(9):801-4.
22. Fiacco TA, Rosene DL, Galler JR, Blatt GJ. Increased density of hippocampal kainate receptors but normal density of NMDA and AMPA receptors in a rat model of prenatal protein malnutrition. *J Comp Neurol*. 2003; 456(4):350-60.
23. Del Angel-Meza AR, Ramirez-Cortes L, Olivera-Cortes E, Perez-Vega MI, Gonzalez-Burgos I. A tryptophan-deficient corn-based diet induces plastic responses in cerebellar cortex cells of rat offspring. *Int J Dev Neurosci*. 2001; 19(4):447-53.
24. Borghese CM, Córdoba NE, Laino CH, Orsinger OA, Rubio MC, Niselman V. Lack of tolerance to the anxiolytic effect of diazepam and pentobarbital following chronic administration in perinatally undernourished rats. *Brain Res Bull*. 1998; 46(3): 237-44.
25. Córdoba NE, Borghese CM, Arolfo MP, Orsinger OA. Reduced tolerance to certain pharmacological effects of ethanol after chronic administration in perinatally undernourished rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997; 57(4):659-63.
26. Steiger JL, Galler JR, Farb DH, Russek SJ. Prenatal protein malnutrition reduces β_2 , β_3 and γ_{2L} GABA_A receptor subunit mRNAs in the adult septum. *Eur J Pharmacol*. 2002; 446(1-3):201-2.
27. Weiss LC, Feldon J. Environmental animal models for sensorimotor gating deficiencies in schizophrenia: a review. *Psychopharmacol (Berlin)*. 2001; 156(2-3):305-26.
28. St Clair D, Xu M, Wang P, Yu Y, Fang Y, Zhang F, *et al.* Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA*. 2005; 294(5):557-62.
29. Rioux L, Nissanov J, Lauber K, Bilker WB, Arnold SE. Distribution of microtubule-associated protein MAP2-immunoreactive interstitial neurons

- in the parahippocampal white matter in subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(1): 149-55.
30. Palmer AA, Printz DJ, Butler PD, Dulawz SC, Printz MP. Prenatal protein deprivation in rats induces changes in prepulse inhibition and NMDA receptor binding. *Brain Res*. 2004; 996(2):193-201.
 31. Adams RD, Victor M, Rooper AH. Principles of neurology. New York: McGraw-Hill; 1997. p.313.
 32. World Health Organization. Fact sheet, 165. 2001. [cited 2005 Jan 15]. Available from: <<http://www.who.int/mediacentr/factsheets/fs165/en/>>.
 33. Gajanana A, Thenmozhi V, Samuel PP, Reuben R. A community-based study of subclinical flavivirus infections in children in an area of Tamil Nadu, India, where Japanese encephalitis is endemic. *Bull. World Health Org*. 1995; 73(2):237-44.
 34. Gietzen DW, Dixon KD, Truong BG, Jones AC, Barret JA, Washburn DS. Indispensable amino acid deficiency and increased seizure susceptibility in rats. *Am J Physiol*. 1996; 271(1-2):R1-R7.
 35. Palencia G, Calvillo M, Sotelo J. Chronic malnutrition caused by a corn-based diet lowers the threshold for pentylenetetrazol-induced seizures in rats. *Epilepsia*. 1996; 37(6):583-6.
 36. Stern WC, Forbes WB, Resnick O, Morgane PJ. Seizure susceptibility and brain amine levels following protein malnutrition during development in the rat. *Brain Res*. 1974; 79(3):375-84.
 37. Hackett RJ, Hackett L, Bhakta P. The prevalence and associated factors of epilepsy in children in Calicut District, Kerala, India. *Acta Paediatr*. 1997; 86(11): 1257-60.
 38. Pal DK, Carpio A, Sander JW. Neurocysticercosis in developing countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68(2):137-43.
 39. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr*. 1997; 66(2): 460S-35S.
 40. Schauman BA. Family history of seizures in post-traumatic and alcohol associated seizure disorders. *Epilepsia*. 1994; 35(1):48-52.
 41. Borges MA. Prevalência urbana da epilepsia: estudo populacional em São José do Rio Preto, Brasil [tese]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2002.
 42. Rotta LN, Schmidt AP, Mello e Souza T, Nogueira CW, Souza KB, Izquierdo IA, et al. Effects of undernutrition on glutamatergic parameters in rat brain. *Neurochem Res*. 2003; 28(1):1181-6.
 43. Austin-LaFrance RJ, Morgane PJ, Bronzino JD. Prenatal protein malnutrition and hippocampal function: rapid kindling. *Brain Res Bull*. 1991; 27(6):815-8.
 44. Bronzino JD, LaFrance A- RJ, Morgane PJ, Galler JR. Effects of prenatal protein malnutrition on kindling-induced alterations in dentate granule cell excitability. I. Synaptic transmission measures. *Exp Neurol*. 1991;112(2):206-15.
 45. Nunes ML, Batista BB, Micheli F, Batistella V. Efeitos da desnutrição precoce e reabilitação nutricional em ratos. *J Pediatr*. 2002; 78(1):39-44.
 46. Schultz PL, Tonkiss J, Morgane PJ, Bronzino JD, Galler JR. Effects of an every other day rapid kindling procedure in prenatally protein malnourished rats. *Brain Res*. 1995; 682(1-2):35-40.
 47. Schweigert ID, Oliveira DL, Scheibel F, Costa F, Wofchuk ST, Souza DO, et al. Gestational and postnatal malnutrition affects sensitivity of young rats to picrotoxin and quinolinic acid and uptake of GABA by cortical and hippocampal slices. *Dev Brain Res*. 2005; 154(2):177-85.
 48. Butler PD, Susser ES, Brown AS, Kaufmann CA, Gorman MD. Prenatal nutritional deprivation as a risk factor in schizophrenia: preclinical evidence. *Neuropsychopharmacol*. 1994; 11(4):227-35.
 49. Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42(S3):8-12.
 50. Schweigert ID. Efeitos da desnutrição protéica sobre o metabolismo cerebral e sistemas glutamatérgico e GABAérgico sob condições de excitotoxicidade em SNC de ratos Wistar [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.
 51. Ziskind-Conhaim L. Physiological functions of GABA-induced depolarizations in the developing rat spinal cord. *Perspect Dev Neurobiol*. 1998; 5(2-3):279-87.
 52. Schousboe A, Sarup A, Bak LK, Waagepetersen HS, Larsson OM. Role of astrocytic transport processes in glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *Neurochem Int*. 2004; 45(4): 521-7.
 53. Tonkiss J, Trzcinska M, Schultz P, Vincitore M, Galler JR. Prenatally protein malnourished rats are less sensitive to the amnesic effects of medial septal infusions of chlordiazepoxide. *Behav Pharmacol*. 2000; 11(6):437-46.

Recebido em: 9/2/2007

Versão final reapresentada em: 29/4/2008

Aprovado em: 8/8/2008