

# Neurodesenvolvimento e os primeiros anos de vida: genética vs. ambiente

## El neurodesarrollo en los primeros años de vida: genética vs. ambiente

### *Neurodevelopment during the first years of life: genetics vs. environment*

Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa, BRASIL

#### RESUMO

O desenvolvimento do ser humano é o maior processo biológico conhecido pela sua complexidade, plasticidade e vulnerabilidade. Além de complexo o desenvolvimento do cérebro é multifacetado compreendendo todas as dimensões humanas. O desenvolvimento do cérebro é particularmente intenso nos primeiros 1.000 dias pós-concepção compreendendo o período intrauterino e os primeiros anos após o nascimento. A estruturação e a organização das diferentes áreas do cérebro no período pós-natal ocorrem em paralelo, de modo não-compartimentalizado e em “ondas” correspondentes a diferentes idades ou faixa etárias que caracterizam a “janela temporal” de cada etapa do neurodesenvolvimento; estas “ondas” estabelecem curvas de desenvolvimento cuja extensão e pico se expressam distintamente conforme a idade da criança. É importante salientar que todas essas etapas são sensíveis aos estímulos e condições do meio intrauterino bem como ao ambiente externo após o nascimento.

Palavras Chave: Neurociências; Cérebro e desenvolvimento humano; Relação herança-médio; Plasticidade e vulnerabilidade cerebral; Epigenética do desenvolvimento infantil

#### RESUMEN

El desarrollo del ser humano es el mayor proceso biológico conocido tanto por su complejidad como

por sus características de plasticidad y vulnerabilidad. Además de complejo, el desarrollo del cerebro es multifacético ya que afecta a todas las dimensiones del ser humano. Este desarrollo es particularmente intenso en los primeros 1000 días tras la concepción, incluyendo tanto el periodo intrauterino como los primeros años tras el nacimiento. La configuración de la estructura y organización de las diferentes áreas cerebrales en el periodo postnatal se produce en paralelo, de modo no compartimentalizado y en sucesivas “ondas” que se corresponden a las diferentes edades o periodos de edad que caracterizan la “ventana temporal” de cada fase del desarrollo neuronal. Esas “ondas” generan curvas de desarrollo cuya extensión y picos se expresan de forma diferente en función de la edad de los niños. Es importante destacar que todas esas etapas son sensibles a los estímulos y condiciones tanto del medio intrauterino como del ambiente externo tras el nacimiento.

Palabras clave: Neurociencias; Cerebro y desarrollo humano; Relación herencia-medio, Plasticidad y vulnerabilidad cerebral; Epigenesis del desarrollo infantil

#### ABSTRACT

The development of the human being is the largest biological process known both for its complexity and for its characteristics of plasticity and vulnerability. In addition to this complexity, brain development is multifaceted as it affects all dimensions of the indi-

viduals. Brain development is particularly intense in the first 1000 days after conception, including both the intrauterine period and the first years after birth. The structuring and organization of the different areas of the brain in the postnatal period occur in parallel, in a non-compartmentalized way and in “waves” corresponding to different ages or age groups that characterize the “temporal window” of each stage of neurodevelopment. These “waves” generate development curves whose extension and peaks are expressed differently depending on the age of the children. It is important to note that all these stages are sensitive to the stimuli and conditions of both the intrauterine environment and the external environment after birth.

Key Words: Neurosciences; Brain and human development; Relationship inheritance-medium, Plasticity and cerebral vulnerability; Epigenetics of child development

## **AS ETAPAS-CHAVES DO NEURO-DESENVOLVIMENTO**

O desenvolvimento do ser humano é o maior processo biológico conhecido pela sua complexidade, plasticidade e vulnerabilidade (Cusick & Georgieff, n.d.). Além de complexo o desenvolvimento do cérebro é multifacetado compreendendo todas as dimensões humanas. A dimensão social - qualidade dos seres vivos - e a cultural que se desenvolve no domínio biológico e social completam o eixo “biocultural” (Boyd, 2009; Konner, 2010). O conhecimento científico acumulado e as recentes pesquisas no âmbito da genética molecular, da neuroplasticidade e dos processos de organização e consolidação do funcionamento cerebral materializado nas conexões cerebrais e na interação entre as diversas áreas e segmentos do sistema nervoso contribuíram para a nossa percepção das etapas-chaves do neurodesenvolvimento. O desenvolvimento do cérebro é particularmente intenso nos primeiros 1.000 dias pós-concepção compreendendo o período intrauterino e os primeiros anos após o nascimento (Cusick & Georgieff, n.d.). Ao contrário de algumas espécies o ser humano apresenta um forte desenvolvimento pós-natal onde nos primeiros anos é tão intenso que alguns autores caracterizam como um verdadeiro “florescer” das funções neurológicas (Brown & Jernigan, 2012). A formação de novos contatos entre as células nervosas (sinapses) ocorre mais intensamente nos primeiros anos de vida o que torna este período crítico para o desenvolvimento do comportamento, da cognição e das habilidades (J Stiles, 2000; “The

Science of Early Childhood Development.” 2007). A estruturação e a organização das diferentes áreas do cérebro no período pós-natal ocorrem em paralelo, de modo não-compartmentalizado e em “ondas” correspondentes a diferentes idades ou faixa etárias que caracterizam a “janela temporal” de cada etapa do neurodesenvolvimento; estas “ondas” estabelecem curvas de desenvolvimento cuja extensão e pico se expressam distintamente conforme a idade da criança. É importante salientar que todas essas etapas são sensíveis aos estímulos e condições do meio intrauterino bem como ao ambiente externo após o nascimento (Iso, Simoda, & Matsuyama, 2007), (Joan Stiles & Jernigan, 2010), (Greenough, Black, & Wallace, 1987).

A formação das sinapses ou sinaptogênese segue o caminho da formação excessiva de novas sinapses (redundância). O início da sinaptogênese ocorre ao redor das 28 semanas de gestação e a densidade sináptica aumenta durante a vida fetal e nas fases iniciais da vida. Há uma intensa proliferação sináptica entre os 2 e 4 meses de vida pós-natal quando praticamente dobra o número de sinapses, atingindo o seu pico em torno do 80. mês (Huttenlocher, 1990). Existem diferenças regionais no ritmo de formação das sinapses no córtex cerebral, atingindo o máximo de densidade aproximadamente aos 3 meses no córtex sensorial, e entre 2 e 3,5 anos no córtex frontal (Huttenlocher & Dabholkar, 1997; Rakic, Bourgeois, & Goldman-Rakic, 1994). A partir do 120. mês inicia-se a “poda” sináptica seletiva com redução no número de sinapses as custas principalmente da perda das sinapses excitatórias (Tau & Peterson, 2010; Huttenlocher, 1984; Rakic, Bourgeois, & Goldman-Rakic, 1994). Os dados experimentais obtidos do córtex visual evidenciam que a fase ascendente da sinaptogênese (fase de formação de novas sinapses) é determinado por mecanismos intrínsecos ou genéticos, enquanto que a experiência visual adquirida por estímulos ambientais do meio provavelmente influencia a eliminação competitiva (período de “poda” na fase descendente) ou estabiliza as sinapses já estabelecidas (Bourgeois, Goldman-Rakic, & Rakic, 1994).

Nas etapas iniciais do desenvolvimento do cérebro e durante toda a infância a espessura cortical, isto é, a substância cinzenta que constitui a camada externa ou córtex cerebral é de maior espessura. Mudanças quantitativas na relação da substância branca, estrutura abaixo do córtex cerebral e a cinzenta são dependentes da idade e estão intimamente relacionadas à mielinização. A mielinização consiste na formação ao longo dos prolongamentos nervosos (axônios)

de camada de mielina de constituição lipoproteica. O processo de mielinização confere maior eficiência e funcionalidade as conexões cerebrais e parece ser uma função exponencial crescente com maior índice de modificação durante os primeiros 3 anos de vida (Carmody, Dunn, Boddie-Willis, DeMarco, & Lewis, 2004). Como consequência da mielinização e organização das conexões cerebrais há aumento volumétrico da substância branca associada à redução progressiva da espessura cortical (Gogtay et al., 2004) estabelecendo-se maior conectividade e estruturando os “caminhos” ou tratos cerebrais que permitem as relações entre as várias estruturas do cérebro (Dini et al., 2013).

A atividade cerebral é modulada de modo simplificado por estímulos gerados internamente de natureza excitatória ou inibitória mediados pelas sinapses. Estas sinapses podem estimular (sinapses excitatórias) ou inibir (sinapses inibitórias) uma determinada atividade ou processo. Salienta-se que nas fases iniciais da vida predomina a atividade sináptica excitatória e gradativamente ocorre o desenvolvimento do sistema de inibição mais robusto (Y. Ben-Ari, 2014; Yehezkel Ben-Ari, 2002; Tau & Peterson, 2010). O pico de desenvolvimentos das sinapses excitatórias ocorre ao redor dos 5 anos de idade, sendo a atividade excitatória a predominante até a adolescência o que determina um período propenso a manifestações mais impulsivas. Estudo avaliando o componente inibitório das funções executivas verificou que as crianças entre 8 e 10 anos sofrem maior interferência de estímulos externos, parecem mais guiadas por automatismos previamente estabelecidos e têm mais dificuldade em suprimir estímulos irrelevantes, tornando-as mais vulneráveis a erros e retardando a suas respostas. As sinapses inibitórias, responsáveis pelo controle dos impulsos desenvolvem-se mais tardiamente equilibrando-se com as excitatórias ao redor dos 16-17 anos de idade. (Leon-Carrion, García-Orza, & Pérez-Santamaría, 2004).

## **DESENVOLVIMENTO DE ESTRUTURAS REGIONAIS E CORTICAIS**

O desenvolvimento global do cérebro inclui o acréscimo de volume que duplica nos dois primeiros anos de vida e as modificações na proporção entre a substância cinzenta e branca (Paus et al., 2001; Utsunomiya, Takano, Okazaki, & Mitsudome, 1999). Até os oito anos de vida ocorre um aumento lento do

volume da substância cinzenta pré-frontal que depois se acelera entre 8 e 14 anos (Kanemura, Aihara, Aoki, Araki, & Nakazawa, 2003). Mas paralelamente há modificação em estruturas subcorticais, regionais e crescente diferenciação. A principal estrutura do circuito da memória- o hipocampo- ganha volume com o desenvolvimento (Saitoh, Karns, & Courchesne, 2001; Utsunomiya et al., 1999). O desenvolvimento sensorio-motor atinge o pico entre os 2 e 4 meses de idade, estendendo-se até o segundo ano de vida; segue-se o desenvolvimento do córtex associativo ou interpretativo (córtex posterior e temporal) com pico entre 6 e 8 meses e se estendendo até o 80. ano e finalmente o desenvolvimento do córtex pré-frontal (funções executivas) com pico entre o 10. e o 40. ano de vida se estendendo até os 14-16 anos de vida (National Scientific Council on the Developing Child, 2007), (Tierney & Nelson, 2009), (CA Nelson, Moulson, & Richmond, 2006), (Shonkoff & Phillips, 2000). O desenvolvimento cortical ocorre à custa da organização do córtex cerebral a partir da migração e diferenciação neuronal, formação de contatos entre essas célula, seleção das sinapses, estruturação de vias ou feixes de contatos entre grupos de neurônios o que genericamente denominamos de conexões cerebrais (Huttenlocher, 1984). A consolidação das funções do córtex cerebral habilitará a criança aos processos perceptuais, interpretativos ou associativos, funções executivas e escolhas racionais. A função sensorio-motora é uma das primeiras a se desenvolver, seguido pelo maior desenvolvimento das áreas posteriores e temporais e concluindo com o processo maturativo das áreas anteriores do cérebro. As funções simbólicas como, por exemplo, o desenvolvimento da linguagem e as funções executivas dependem do córtex associativo e seu processamento é cortical com fortes interações subcorticais. As funções executivas fundamentais para as nossas atividades de planejamento, flexibilização mental, atenção focada e inibição do comportamento é desenvolvida até a idade adulta. Para manter a atenção focada e fazer as escolhas dentro do planejado há necessidade do desenvolvimento crescente dos circuitos de inibição e de controle dos impulsos que permitem o desenvolvimento do auto-controle (Blakemore & Choudhury, 2006; Kane & Engle, 2002; Knapp & Morton, 2015; Leon-Carrion et al., 2004). Outro elemento importante é a capacidade de “tomar decisões” que não dependa simplesmente de “impulsos” ou da “emoção”. É importante salientar que a “inibição” que “freia” nossos impulsos é desenvolvida mais tardiamente e está associada ao

desenvolvimento da região frontal (pré-frontal). Assim, o duelo emoção/instinto vs razão/controle cognitivo resulta na vantagem inicial da emoção/instinto que está relacionada ao desenvolvimento das áreas da emoção e da recompensa que se estruturam antes das regiões de autocontrole frontais. Sem o desenvolvimento dos processos inibitórios a criança é mais impulsiva e com maior frequência realiza escolhas inadequadas, principalmente quando se utilizam sugestões apetitivas (Somerville & Casey, 2010). Na revisão de estudos utilizando a técnica de estimulação magnética transcraniana, Knoch e Fehr (2007) concluem quanto ao papel da inibição exercida pelo lobo pré-frontal (principalmente o direito) no controle dos nossos impulsos: “sem esta capacidade, nós seríamos escravos de nossos impulsos emocionais, tentações e desejos e, portanto, incapaz de se comportar socialmente de forma adequada”. Para podermos inferir a respeito dos estados mentais dos outros há necessidade de desenvolvermos habilidade que nos permita comparar nosso mundo interno com o mundo externo dos outros, ou seja, que nos permita inferir sobre o que os outros pensam e sentem. Esta capacidade foi denominada de “Teoria da Mente” após o trabalho seminal de Premack e Woodruff (Call & Tomasello, 2008). O teste das “bonecas Sally e Anne” desenvolvido por Baron-Cohen e colaboradores a partir da modificação do paradigma do jogo de Wimmer e Perner avalia a capacidade da criança em entender a “mente” do outro ou interpretar a mensagem implícita (teoria da mente) (Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985). Crianças a partir dos 4 anos começam a entender que as outras pessoas tem “mentes” que interpretam (nem sempre corretamente) o mundo ao redor e portanto, que diferentes pessoas podem ter diferentes interpretações (Virginia & Souza, 2005).

## **A INFLUÊNCIA POSITIVA DO MEIO NA ESTRUTURAÇÃO DO CÉREBRO: EPIGENÉTICA**

Quando falamos em meio ambiente identificamos os dois períodos da vida da criança: o período intrauterino e o pós-natal. Na fase intrauterina há forte interação mãe-filho. Estudo realizado em Israel avaliando com ultrassom os movimentos fetais enquanto as mães escutavam música com fones de ouvido evidenciou reações do feto à música. Os movimentos diminuíam se a música era de agrado da mãe independente do gênero clássico ou popular (Zimmer et al., 1982). Considerando que o feto não podia escutar visto a mãe

utilizar os fones de ouvido é possível que as reações fetais tenham sido mediadas pela percepção materna e as respostas motoras/vegetativas por interação com o sistema límbico, notadamente via eixo hipotálamo-hipofisário. Corroborando com estes resultados mais recentemente Kafali e colaboradores também identificaram que a música tinha efeito positivo na ansiedade materna e nas reações fetais (batimentos cardíacos) (Kafalı, Derbent, Keskin, Sımavlı, & Gözdemir, 2011). Assim como o feto percebe os estímulos positivos ele também é vulnerável a agressões físicas, emocionais e tóxicas que possam comprometer a saúde da mãe e da criança. A vulnerabilidade se estende ao período pós-natal principalmente aos primeiros anos de vida (de Moura et al., 2010; Leng, Meddle, & Douglas, 2008; Peterson, 2010; “The Science of Early Childhood Development,” 2007). Por outro lado a influência do meio na estruturação do cérebro e na sua organização funcional é particularmente expressiva nos primeiros anos de vida devido ao elevado potencial de adaptação e modificação estrutural e funcional do cérebro decorrentes de sua plasticidade (The Science of Early Childhood Development, 2007). A plasticidade ou neuroplasticidade é a capacidade do sistema nervoso de se modificar em resposta a flutuações da atividade neural (por estímulos internos e/ou externos), e está intimamente associada a alterações sinápticas e nas conexões neurais (Hallett, 2005), (Francis & Song, 2011), (Arnsten, Paspalas, Gamo, Yang, & Wang, 2010), (DeFina et al., 2009), (J Stiles, 2000; Joan Stiles & Jernigan, 2010). O desenvolvimento de redes neurais depende da interação da nossa natureza genética, intrínseca com a influência do ambiente externo (Belsky & Pluess, 2009; Wermter et al., 2010). A interação entre os estímulos internos, nossos genes e os estímulos externos (ambiente) (Milosavljevic, 2011) é evidenciada experimentalmente na influência dos estímulos ou da privação sensorial na seleção sináptica durante a sinaptogênese, bem como na organização dos microcircuitos neurais. A experiência desempenha papel importante na seleção e estabelecimento de sinapses ativas (CA Nelson & Bloom, 1997), (Edelman, 1993), (Edelman, 1987), (Kelso, Ganong, & Brown, 1986), (Gallistel & Matzel, 2011). Quando um grupo neuronal é selecionado numa área mapeada, a exposição ao mesmo estímulo ou similar é provável que preferencialmente ative o grupo neuronal previamente selecionado e que se tornem, com o tempo, estáveis e menos susceptíveis a modificações (Edelman, 1987, 1993). A amplificação seletiva de grupos neurais específicos ocorre via processo competitivo (Edelman, 1993).

Assim, animais que se desenvolvem em meio enriquecido apresentam maior densidade sináptica em determinadas áreas do cérebro quando comparados com os animais que se desenvolveram em meios não-enriquecidos (Markham & Greenough, 2004), (Greenough et al., 1987). Evidências obtidas em laboratório demonstram que as intervenções incluindo enriquecimento do ambiente, nível de interação com os pais, eritropoietina, antidepressivos, estimulação transcraniana magnética ou com corrente contínua, hipotermia, suplementos nutricionais e células tronco podem reforçar/melhorar a neuroplasticidade (Holt & Mikati, 2011). Os fatores ambientais podem modelar o comportamento, preferências e habilidades através das modificações na expressão gênica, ou seja, pelo processo epigenético. O termo epigenética refere-se à alteração na expressão gênica sem modificar a sequência no DNA, isto é, pela ativação (expressão) ou inibição (silenciamento) da expressão de um gene. Este processo ocorre por metilação ou por acetilação. A metilação consiste na inclusão de metilas na posição 5 do anel de citosina; um dos doadores de metilas é o ácido fólico e a colina. A acetilação se dá no terminal-N da cauda da histona que é a principal proteína que compõe o núcleo (nucleossomo). Os fatores epigenéticos traduzem a influência da experiência nas fases iniciais do desenvolvimento e podem contribuir para a plasticidade dependente da experiência.

## **INFLUÊNCIA DELETÉRIA DO MEIO: VULNERABILIDADE**

O contraponto da neuroplasticidade é a vulnerabilidade. Trabalhos experimentais evidenciam impressionante alteração na expressão de genes na prole de ratas expostas a estresse pré-natal (Mychasiuk, Ilnytsky, Kovalchuk, Kolb, & Gibb, 2011). Mais de 700 genes foram expressos para mais ou para menos (down-regulation) com diferenças entre o sexo da prole e os dois locais avaliados: o hipocampo e o córtex cerebral. A expressão foi diferente nessas áreas embora havendo pequena superposição (overlapping) na expressão gênica. Estes achados alertam para a resposta extensa, com ativação ou inibição da expressão gênica e as diferenças regionais determinadas pelo estresse pré-natal. O estresse mediado pelo eixo hipotálamo-hipofisário com aumento dos níveis de corticosteroides tem efeito catastrófico no organismo incluindo a atrofia do hipocampo. Em resumo, é importante salientar que os cuidados dos pais e os estímulos externos influenciam/modelam o padrão de formação sináptica,

a formação dos espinhos dendríticos, a densidade sináptica regional e a emergência de habilidades psicomotoras, cognitivas e sociais. O cérebro das crianças tem maior plasticidade mas também é mais vulnerável à exposição a agentes nocivos (Kaufman, Plotsky, Nemeroff, & Charney, 2000). A influência negativa do meio no desenvolvimento do cérebro humano foi suficientemente (e infelizmente) identificada em órfãos da Romênia privadas de estímulos afetivo-familiares nos primeiros anos de vida. Para incrementar a produtividade econômica o governo do ditador Nicolae Ceaușescu estabeleceu um projeto para aumentar o “capital humano” da Romênia criando uma série de políticas para estimular a natalidade, impedindo a contracepção, o aborto e cobrando taxas de casais que tinham menos de cinco filhos. O Estado foi colocado como tendo maior competência para criar as crianças, e para isso foram construídos orfanatos para abrigar essas crianças que eram atendidas tecnicamente, mas privadas do convívio familiar/afetivo. Quando os pesquisadores liderados por Charles Nelson avaliaram estas crianças, as encontraram com déficit do desenvolvimento e importantes alterações emocionais e comportamentais (Nelson, Fox, & Zeanah, 2013). Nas crianças avaliadas o metabolismo estava significativamente reduzido (hipometabolismo) em diversas áreas do córtex cerebral (Chugani et al., 2001). Estas observações têm implicações importantes para a compreensão do papel que a experiência desempenha na formação do cérebro em desenvolvimento (Kaufman et al., 2000; Moulson, Fox, Zeanah, & Nelson, 2009). Os estudos sobre a neuroplasticidade e a vulnerabilidade sugerem que o cérebro pode ser “moldado” pelo ambiente, tanto por experiências positivas quanto negativas (Dawson, Ashman, & Carver, 2000 y Kaufman et al., 2000).



## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Arnsten, A. F. T., Paspalas, C. D., Gamo, N. J., Yang, Y. & Wang, M. (2010) Dynamic Network Connectivity: A new form of neuroplasticity. *Trends in Cognitive Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.05.003>
- Baron-Cohen, S., Leslie, A., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “Theory of Mind.” *Cognition*, 21, 37–46
- Belsky, J., & Pluess, M. (2009). The Nature (and Nurture?) of Plasticity in Early Human Development. *Perspectives on Psychological Science*

- <https://doi.org/10.1111/j.1745-6924.2009.01136.x>
- Ben-Ari, Y. (2002). Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(9), 728–739. <https://doi.org/10.1038/nrn920>
- Ben-Ari, Y. (2014). The GABA excitatory/inhibitory developmental sequence: A personal journey. *Neuroscience*, 279, 187–219. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.08.001>
- Blakemore, S.-J., & Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 47(3–4), 296–312. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01611.x>
- Bourgeois, J. P., Goldman-Rakic, P. S., & Rakic, P. (1994). Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. *Cereb Cortex*, 4(1), 78–96. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8180493](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8180493)
- Boyd, B. (2009). *On the origin of stories: evolution, cognition, and fiction*. Belknap Press of Harvard University Press
- Brown, T. T. & Jernigan, T. L. (2012). Brain development during the preschool years. *Neuropsychol Rev*, 22(4), 313–333. <https://doi.org/doi:10.1007/s11065-012-9214-1>
- Call, J. & Tomasello, M. (2008). Does the chimpanzee have a theory of mind? 30 years later. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(5), 187–192. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.02.010>
- Carmody, D. P., Dunn, S. M., Boddie-Willis, A. S., DeMarco, J. K. & Lewis, M. (2004). A quantitative measure of myelination development in infants, using MR images. *Neuroradiology*, 46(9), 781–6. <https://doi.org/10.1007/s00234-004-1241-z>
- Chugani, H. T., Behen, M. E., Muzik, O., Juhász, C., Nagy, F., & Chugani, D. C. (2001). Local brain functional activity following early deprivation: a study of postinstitutionalized Romanian orphans. *NeuroImage*, 14, 1290–1301. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0917>
- Cusick, S., & Georgieff, M. K. (n.d.). The First 1,000 days of life: The Brain's window of opportunity. Retrieved June 1, 2017, from <https://www.unicef-irc.org/article/958/>
- Dawson, G., Ashman, S. B. & Carver, L. J. (2000). The role of early experience in shaping behavioral and brain development and its implications for social policy. *Development and Psychopathology*, 12(4), 695–712. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11202040>
- De Moura, D. R., Costa, J. C., Santos, I. S., Barros, A. J. D., Matijasevich, A., Halpern, R., ... Barros, F. C. (2010). Risk factors for suspected developmental delay at age 2 years in a Brazilian birth cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 24(3), 211–21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01115.x>
- DeFina, P., Fellus, J., Polito, M. Z., Thompson, J. W. G., Moser, R. S. & DeLuca, J. (2009). The new neuroscience frontier: promoting neuroplasticity and brain repair in traumatic brain injury. *The Clinical Neuropsychologist*, 23, 1391–1399. <https://doi.org/10.1080/13854040903058978>
- Dini, L. I., Vedolin, L. M., Bertholdo, D., Grando, R. D., Mazzola, A., Dini, S. A., ... Campero, A. (2013). Reproducibility of quantitative fiber tracking measurements in diffusion tensor imaging of frontal lobe tracts: A protocol based on the fiber dissection technique. *Surgical Neurology International*, 4(1), 51. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.110508>
- Edelman, G. (1987). Neural Darwinism. The Theory of Neuronal Group Selection. Science (New York, N.Y.) (Vol. 240). New York: Basic Books. <https://doi.org/10.1126/science.240.4860.1802>
- Edelman, G. (1993). *Neural Darwinism: Selection and reentrant signaling in higher brain function*. *Neuron*, 10(2), 115–125. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/089662739390304A>
- Francis, J. T. & Song, W. (2011). Neuroplasticity of the Sensorimotor Cortex during Learning. *Neural Plasticity*. <https://doi.org/10.1155/2011/310737>
- Gallistel, C. R. & Matzel, L. D. (2011). The Neuroscience of Learning: Beyond the Hebbian Synapse. *Annual Review of Psychology*. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143807>
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, a C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), 8174–8179. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
- Greenough, W. T., Black, J. E. & Wallace, C. S. (1987). Experience and brain development. *Child Dev*, 58(3), 539–559. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db>

- =PubMed&dopt=Citation&list\_uids=3038480  
Hallett, M. (2005). Neuroplasticity and rehabilitation. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 42(4), xvii–xxii. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21243015>
- Holt, R. L. & Mikati, M. A. (2011). Care for child development: Basic science rationale and effects of interventions. *Pediatric Neurology*, 44(4), 239–253. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.009>
- Huttenlocher, P. R. (1984). Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. *Am J Ment Defic*, 88(5), 488–96.
- Huttenlocher, P. R. (1990). Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*, 28(6), 517–527. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(90\)90031-I](https://doi.org/10.1016/0028-3932(90)90031-I)
- Huttenlocher, P. R. & Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol*, 387(2), 167–178. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9336221](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9336221)
- Iso, H., Simoda, S. & Matsuyama, T. (2007). Environmental change during postnatal development alters behaviour, cognitions and neurogenesis of mice. *Behav Brain Res*, 179(1), 90–98. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17321608](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17321608)
- Kafalı, H., Derbent, A., Keskin, E., Şimavlı, S. & Gözdemir, E. (2011). Effect of maternal anxiety and music on fetal movements and fetal heart rate patterns. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 24(3), 461–464. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.501122>
- Kane, M. J. & Engle, R. W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9(4), 637–71. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12613671>
- Kanemura, H., Aihara, M., Aoki, S., Araki, T. & Nakazawa, S. (2003). Development of the prefrontal lobe in infants and children: a three-dimensional magnetic resonance volumetric study. *Brain Dev*, 25(3), 195–199. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12689699](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12689699)
- Kaufman, J., Plotsky, P. M., Nemeroff, C. B. & Charney, D. S. (2000). Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry*, 48, 778–90. [https://doi.org/S0006-3223\(00\)00998-7](https://doi.org/S0006-3223(00)00998-7) [pii]
- Kazi, S., Demetriou, A., Spanoudis, G., Zhang, X. K. & Wang, Y. (2012). Mind–culture interactions: How writing molds mental fluidity in early development. *Intelligence*, 40(6), 622–637. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2012.07.001>
- Kelso, S. R., Ganong, A. H. & Brown, T. H. (1986). Hebbian synapses in hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83, 5326–5330. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.14.5326>
- Knapp, K. & Morton, J. B. (2015). Brain Development and Executive Functioning. [file:///Users/jader-sondacosta/Downloads/Bregestovski E Bernard Focking BenAri.pdf](file:///Users/jader-sondacosta/Downloads/Bregestovski%20Bernard%20Focking%20BenAri.pdf), (c), 1–6
- Knoch, D. & Fehr, E. (2007). Resisting the power of temptations: the right prefrontal cortex and self-control. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1104, 123–34. <https://doi.org/10.1196/annals.1390.004>
- Konner, M. (2010). *The Evolution of Childhood Relationships, Emotion, Mind*. The Belknap Press of Harvard University Press
- Leng, G., Meddle, S. L. & Douglas, A. J. (2008). Oxytocin and the maternal brain. *Current Opinion in Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.07.001>
- Leon-Carrion, J., García-Orza, J., & Pérez-Santamaría, F. J. (2004). Development of the inhibitory component of the executive functions in children and adolescents. *The International Journal of Neuroscience*, 114(10), 1291–311. <https://doi.org/10.1080/00207450490476066>
- Markham, J. & Greenough, W. (2004). *Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse*. *Neuron Glia Biology*, 1(4), 351–363
- Milosavljevic, A. (2011). Emerging patterns of epigenomic variation. *Trends in Genetics : TIG*, 27, 242–250. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2011.03.001>
- Moulson, M. C., Fox, N. A., Zeanah, C. H. & Nelson, C. A. (2009). Early adverse experiences and the neurobiology of facial emotion processing. *Developmental Psychology*, 45, 17–30. <https://doi.org/10.1037/a0014035>
- Mychasiuk, R., Ilnytskyi, S., Kovalchuk, O., Kolb, B. & Gibb, R. (2011). Intensity matters: Brain, behaviour and the epigenome of prenatally

- stressed rats. *Neuroscience*, 180, 105–110 <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.026>
- National Scientific Council on the Developing Child. (2007). The Timing and Quality of Early Experiences Combine to Shape Brain Architecture: Working Paper 5. <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1918.tb17232.x>
- Nelson, C.A, Fox, N.A. & Zeanah, C.H. (2013). Anguish of the abandoned child. *Scientific American*, 308(4), 62–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23539791>
- Nelson, C. & Bloom, F. (1997). Child Development and Neuroscience. *Child Development*, 68(5), 970–987
- Nelson, C., Moulson, M. & Richmond, J. (2006). How Does Neuroscience Inform the Study of Cognitive Development? *Human Development*, 49(5), 260–272. <https://doi.org/10.1159/000095579>
- Paus, T., Collins, D. L., Evans, A. C., Leonard, G., Pike, B. & Zijdenbos, A. (2001). Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Res Bull*, 54(3), 255–266. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11287130](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11287130)
- Peterson, B. S. (2010). Normal Development of Brain Circuits. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 147–168. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>
- Rakic, P., Bourgeois, J. P. & Goldman-Rakic, P. S. (1994). Synaptic development of the cerebral cortex: implications for learning, memory, and mental illness. *Prog Brain Res*, 102, 227–243. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7800815](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7800815)
- Saitoh, O., Karns, C. M. & Courchesne, E. (2001). Development of the hippocampal formation from 2 to 42 years: MRI evidence of smaller area dentata in autism. *Brain*, 124(Pt 7), 1317–1324. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11408327](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11408327)
- Shonkoff, J. & Phillips, D. (Eds.). (2000). From Neurons to Neighborhoods: The Science of Early Childhood Development. *National Academies Academy, National*. Retrieved from <http://www.nap.edu/catalog/9824.html>
- Somerville, L. H. & Casey, B. J. (2010). Developmental neurobiology of cognitive control and motivational systems. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 236–241. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2010.01.006>
- Stiles, J. (2000). Neural plasticity and cognitive development. *Developmental Neuropsychology*, 18(2), 237–72. [https://doi.org/10.1207/S15326942DN1802\\_5](https://doi.org/10.1207/S15326942DN1802_5)
- Stiles, J. & Jernigan, T. L. (2010). The Basics of Brain Development. *Neuropsychology Review*, 20(4), 327–348. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
- The Science of Early Childhood Development. (2007). The Science of Early Childhood Development: Closing the Gap Between What we Know and What we do. *Child Development*. <https://doi.org/10.1097/DBP.ob013e3181833804>
- The Science of Early Childhood Development. (2007). Retrieved from <http://www.developingchild.net>
- Tierney, A. L. & Nelson, C. A. (2009). Brain Development and the Role of Experience in the Early Years. *Zero to Three*, 30(2), 9–13. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3722610&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Utsunomiya, H., Takano, K., Okazaki, M. & Mitsudome, a. (1999). Development of the temporal lobe in infants and children: analysis by MR-based volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20(4), 717–723. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10319988>
- Virginia, A. & Souza, G. De. (2005). A Brincadeira de Faz-de-conta e a Teoria da Mente : algumas reflexões, 1–11
- Wermter, A.-K., Laucht, M., Schimmelmann, B. G., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, E. J. S., Rietschel, M. & Becker, K. (2010). From nature versus nurture, via nature and nurture, to gene x environment interaction in mental disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19, 199–210. <https://doi.org/10.1007/s00787-009-0082-z>
- Zimmer, E. Z., Divon, M. Y., Vilensky, A., Sarna, Z., Peretz, B. A. & Paldi, E. (1982). Maternal exposure to music and fetal activity. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 13(4), 209–213. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(82\)90101-0](https://doi.org/10.1016/0028-2243(82)90101-0)

Artículo terminado el 15 de marzo de 2017  
 Fechas: Recepción 05.06.2017. Aceptación: 12.03.2018



Costa, J.C. (2018). Neurodesenvolvimento e os primeiros anos de vida: genética vs. ambiente. *RELAdEI, Revista Latinoamericana de Educación Infantil*, 7(1), 52-60. Disponible en: <http://www.usc.es/revistas/index.php/reladei/index>



**Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa**

Instituto do Cérebro, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brasil

*jcc@pucrs.br*

Atualmente é professor associado no Programa de Treinamento de Alunos e Professores da América Latina - University of Miami, professor titular de neurologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e Diretor do Instituto do Cérebro do RS. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Neurologia e Neurologia Pediátrica, atuando principalmente nos seguintes temas: epilepsia, cirurgia da epilepsia, distúrbios neurocomportamentais e terapia celular em doenças neurodegenerativas. Tomou posse em 9 de dezembro de 2016 para o cargo de vice-reitor da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.