

NEUROPLASTICIDADE – UMA ABORDAGEM TEÓRICA

NEUROPLASTICITY - THEORETICAL APPROACH

BRUNO STELMASTCHUK ROQUE¹, JACQUELINE MOREIRA LUKACHEWSKI², CARMEM PATRÍCIA BARBOSA^{3*}

1. Discente do curso de Biomedicina da Universidade Estadual de Maringá (UEM); 2. Profissional de Educação Física, Especialista em Anatomia Humana e Histologia (UEM), Pós-Graduanda em atividade física para saúde e treinamento (UniCesumar); 3. Professora Doutora do Departamento de Ciências Morfológicas (DCM) da Universidade Estadual de Maringá (UEM) e da UniCesumar.

* Avenida Colombo, 5790 - Bloco H79 sala 9. Jardim Universitário, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87020-900.
carmemmecl@gmail.com

Recebido em 24/10/2015. Aceito para publicação em 10/12/2015

RESUMO

O conhecimento de como o sistema nervoso funciona advém de estudos relativos ao comportamento, à movimentação, ao aprendizado e à memória. Uma compreensão ampla deste sistema tão importante é relevante para se entender os processos psíquicos, sensitivos, motores e sociais. Este trabalho teve como objetivo apresentar conceitos sobre a plasticidade sináptica que está presente no SN, abordando algumas das principais teorias que tentam melhor compreender a incrível capacidade deste sistema de adaptar-se e readaptar-se. Desta forma, além de uma revisão geral sobre a neurofisiologia das vias sinápticas, foram discutidas as seguintes teorias: Plasticidade sináptica, brotamento neuronal, espinhas dendríticas, eliminação de neurônios não utilizados e a participação do sistema endocanabinoide na regulação da neuroplasticidade. Sua realização se deu por meio de uma revisão bibliográfica atualizada sobre o tema, entre os anos de 1981 a 2015. A relevância de uma revisão que contempla tais teorias deve-se ao fato de que a compreensão ampliada da forma como o SN processa seu dinamismo funcional, pode favorecer a descoberta de como o ser humano e a maioria dos mamíferos são capazes de passar por incríveis adaptações durante toda a sua vida, além de fornecer bases para o desenvolvimento de novos tratamentos para doenças que atingem o SN.

PALAVRAS-CHAVE: Neurônios; Plasticidade Neural; Sinápses.

ABSTRACT

The knowledge of how the nervous system works comes from studies related to behavior, movement, learning and memory. A thorough understanding of this important system is relevant to understanding the mental processes, sensory, motor and social. This work aimed to present concepts of synaptic plasticity that is present in SN, addressing some of the main theories that attempt to better understand the amazing ability of this system to adapt and readapt themselves. Thus, in addition to a general review of the neurophysiology of the synaptic pathways, the

following theories have been discussed: Synaptic plasticity, neuronal sprouting, dendritic spines, disposal of unused neurons and the involvement of the endocannabinoid system in regulating neuroplasticity. His achievement was through an updated literature review on the topic, between the years 1981 to 2015. The relevance of a review which includes such theories is due to the fact that the expanded understanding of how the processes SN dynamism functional and can facilitate the discovery of humans and most mammals being able to go through incredible adaptations throughout his life, as well as provide a basis for developing new treatments for diseases affecting the SN.

KEYWORDS: Neurons; Neuronal Plasticity; Synapses.

1. INTRODUÇÃO

O conhecimento de como o sistema nervoso (SN) funciona advém de estudos relativos ao comportamento, à movimentação, ao aprendizado e à memória (LENT, 2010). Uma compreensão mais ampla deste sistema tão importante é de extrema relevância para se entender os processos psíquicos, sensitivos, motores e sociais, tanto do ser humano como dos animais em geral.

O funcionamento do SN depende, em primeira instância, da atuação das células que o constituem, neurônios e células da glia. Os neurônios são células especializadas que possuem a capacidade de estabelecer conexões entre si e com outras células, tais como músculos e glândulas. Tais conexões ocorrem a partir da estimulação advinda do próprio organismo ou do ambiente externo e é por meio delas que funções básicas do organismo são possibilitadas, como movimentação, comunicação e controle homeostático (KANDEL *et al.*, 2012).

De forma geral, quando neurônios são estimulados, impulsos elétricos são gerados e substâncias químicas (chamadas neurotransmissores) são liberadas na fenda sináptica criando uma conexão entre o neurônio que secretou o neurotransmissor (normalmente o pré-sináptico)

e o que o recebeu (normalmente o pós-sináptico). A cada novo estímulo, esta rede se reorganiza, possibilitando uma ampla diversidade de respostas (MAY, 2011).

As células da glia correspondem a outra classe de células nervosas que participam ativamente dos processos neuronais. Elas também são chamadas de neuróglia ou gliócitos e compreendem diferentes células no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP). Enquanto no SNC incluem os astrócitos, a micróglia, os oligodendrócitos e as células ependimárias, no SNP incluem as células de Schwann e os anficitos ou células satélites (WAIMIRE, 2015).

Os astrócitos são células de formato estrelado que, dentre muitas outras funções, participam ativamente do controle da composição iônica e molecular do ambiente extracelular dos neurônios possibilitando que estes exerçam seu papel sem interferências provenientes de um meio extracelular não regulado (WALZ, 1989). A micróglia é uma pequena célula com prolongamentos abundantes, curtos e irregulares, a qual é especializada em atividade fagocítica auxiliando na resolução de processos inflamatórios e reparatórios do SN (KREUTZBERG, 1995). O oligodendrócito é responsável pela formação da bainha de mielina em torno do axônio neuronal a qual funciona como um isolante elétrico proporcionando uma transmissão elétrica mais rápida e sem perda significativa de intensidade (OUDEGA e XU, 2006). As células ependimárias são células cubóides ou prismáticas que compreendem a neuróglia epitelial. Tais células são responsáveis pelo revestimento dos ventrículos, do canal central da medula espinal e participam da produção do líquido cefalorraquidiano (ROSS e PAWLINA, 2010).

As células de Schwann e os anficitos correspondem à glia periférica. Enquanto as células de Schwann atuam, à semelhança dos oligodendrócitos, sintetizando a bainha de mielina no SNP, os anficitos são considerados análogos aos astrócitos. Tais células recobrem a superfície dos corpos celulares neuronais de alguns gânglios e são responsáveis pelo controle do microambiente, possuindo função estrutural, fornecendo nutrientes e provendo proteção aos neurônios (HANANI, 2010).

Tanto os neurônios quanto as células da glia são capazes de se modificarem a partir de estímulos apropriados, conferindo ao SN uma importante característica chamada de plasticidade neural ou neuroplasticidade. Por meio da plasticidade, todo o complexo neuronal é regulado dando ao SN a capacidade de remodelação (BYRNE, 2015).

Assim, o termo plasticidade refere-se à capacidade que o SN tem de sofrer modificações estruturais, possibilitando, desta forma, que o mesmo não se restrinja às limitações genéticas, mas consiga se adaptar frente às pressões psicológicas, mudanças ambientais, injúrias, entre outras situações (PASCUAL-LEONE *et al.*, 2005). Além disso, esta característica faz com que o SN seja

maleável, possibilitando o desenvolvimento do indivíduo com o passar do tempo, principalmente por meio das experiências pessoais. Por isso, pode-se afirmar que a neuroplasticidade é um processo coordenado, dinâmico e contínuo, o qual promove a remodelação dos mapas neurosinápticos em pequeno, médio e longo prazo a fim de otimizar e/ou adaptar a função dos circuitos neuronais (DUFFAU, 2006).

Um dos princípios nos quais a plasticidade neuronal está fundamentada é a modificação da transmissão sináptica mediada pelos neurotransmissores. Exemplo pode ser dado ao constatar que o aumento da frequência na secreção de um determinado neurotransmissor em uma rede neural pode acarretar o desenvolvimento da mesma e, portanto, levar ao seu melhoramento. Todavia, o contrário é igualmente verdadeiro (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2007).

Neste contexto, este trabalho apresentará algumas das principais teorias que tentam melhor compreender a incrível capacidade do SN de adaptar-se e readaptar-se. Assim, além de uma revisão geral sobre a neurofisiologia das vias sinápticas, serão discutidas as seguintes teorias: Plasticidade sináptica, brotamento neuronal, espinhas dendríticas, eliminação de neurônios não utilizados e a participação do sistema endocanabinoide na regulação da neuroplasticidade.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Sua execução foi realizada a partir de uma revisão bibliográfica da literatura por meio da análise de artigos em periódicos e livros entre os anos de 1981 a 2015. A busca foi feita por meio de bancos de dados, como o *pubmed*, *scielo*, *LILACS*, entre outros. Alguns dos descritores utilizados nos idiomas português, inglês e espanhol estão listados a seguir: neurociência, plasticidade neuronal, *sistema nervioso*, sistema nervoso central, espinhas dendríticas, *plasticidad neuronal*, mecanismos de plasticidade neural, *long-term potential*, *postsynaptic density*, *neuronal plasticity*, entre outros.

A partir de sua análise, espera-se melhorar a compreensão teórica das principais teorias que explicam a plasticidade neuronal. Sua relevância se deve ao fato de que a compreensão ampliada da forma como o SN se adapta bem como se processa seu dinamismo funcional, pode favorecer a descoberta de como o ser humano e a maioria dos mamíferos é capaz de passar por incríveis adaptações durante toda a sua vida.

3. DESENVOLVIMENTO

Várias teorias tentam explicar a incrível capacidade do sistema nervoso (SN) de adaptar-se e readaptar-se diariamente a partir de estímulos apropriados. Neste contexto, além de uma revisão geral sobre a neurofisiologia das vias sinápticas, serão discutidas algumas das

principais teorias que tentam explicar a plasticidade neuronal, tais como a plasticidade sináptica, o brotamento neuronal (o dinamismo morfológico dos axônios), a as espinhas dendríticas (o dinamismo morfológico dos dendritos), a eliminação de neurônios não utilizados e a participação do sistema endocanabinoide na regulação da neuroplasticidade.

Neurofisiologia das vias sinápticas

É de extrema relevância a adequada compreensão de como algumas células do SN se comunicam permitindo o tráfego de informações por todo o corpo por meio das sinapses. As sinapses são zonas ativas entre uma terminação axonal e outros neurônios, células glandulares ou musculares. Elas são constituídas basicamente por uma membrana pré-sináptica e uma pós-sináptica, as quais delimitam um espaço entre ambas chamado fenda sináptica (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013). O axônio pode fazer contato com um dendrito (contato axo-dendrítico), com o corpo celular de um neurônio (contato axo-somático) ou com outro axônio (contato axo-axônico). Este contato pode ser do tipo neuroefetor (entre a terminação nervosa e a célula efetora - fibra muscular lisa, fibra muscular cardíaca ou célula glandular) ou contato neuromuscular (entre a terminação nervosa e uma fibra muscular esquelética) (BRANDÃO, 2015).

Quanto à natureza, as sinapses podem ser químicas ou elétricas. As químicas são as mais comuns no SN, sendo mediadas por substâncias químicas chamadas neurotransmissores. Já as elétricas são menos frequentes e não possuem mediadores químicos uma vez que a informação é transmitida diretamente de uma célula para outra (GUYTON e HALL, 2011).

As sinapses elétricas são consideradas relativamente simples em termos de estrutura e função e permitem a transferência direta da corrente iônica de uma célula para outra. Elas ocorrem em sítios especializados denominados junções comunicantes (canais formados por dois conéxons, um de cada célula, sendo o conéxon formado por seis proteínas transmembranas denominadas conexinas). Esse canal permite que íons passem diretamente do citoplasma de uma célula para o citoplasma da outra célula e, portanto, um potencial de ação em um neurônio pode produzir, quase que instantaneamente, um potencial de ação em outros neurônios (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013).

Na transmissão sináptica química há terminais sinápticos típicos, que contém dúzias de pequenas organelas esféricas delimitadas por membranas denominadas vesículas sinápticas. Tais vesículas apresentam um diâmetro aproximado de 50 nm e são responsáveis por armazenar neurotransmissores (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2007). Quando a despolarização de um potencial de ação (inversão do potencial de membrana que

percorre a membrana da célula) atinge o terminal pré-sináptico, os canais de cálcio dependentes de voltagem existentes nestes terminais se abrem, permitindo o influxo do cálcio. A entrada de cálcio no neurônio pré-sináptico desencadeia a exocitose das vesículas sinápticas liberando neurotransmissor na fenda sináptica. As moléculas do neurotransmissor se difundem pela fenda e se ligam a receptores específicos na célula pós-sináptica, provocando uma resposta a qual pode ser a contração de uma fibra muscular, a liberação de hormônio por uma célula glandular ou a despolarização/hiperpolarização de um neurônio (SILVERTHORN, 2010).

Vale ressaltar que um neurotransmissor pode gerar uma transmissão excitatória (despolarização) a qual origina um impulso nervoso, ou uma transmissão inibitória (hiperpolarização) a qual impede os impulsos nervosos subsequentes. O que irá determinar a natureza da transmissão sináptica (se excitatória ou inibitória) será o tipo de receptor que será ativado pelo neurotransmissor (TORTORA e DERRICKSON, 2010).

Plasticidade Sináptica

As interações entre os neurônios necessitam de ajustes sensíveis que vão sendo regulados à medida que há interação com o ambiente. Tais interações ocorrem principalmente durante o desenvolvimento neuronal ou após modificações estruturais e funcionais dos neurônios. Por isso, constantemente ocorre recrutamento de novas sinapses, fortalecimento das já existentes ou até mesmo enfraquecimento de sinapses não funcionantes podendo levá-las ao desaparecimento. Todos estes mecanismos podem ser compreendidos, em conjunto, como plasticidade sináptica (MAY, 2011).

A remodulação das interações neuronais é dada por muitas variáveis que podem ser mais ou menos complexas. Dentre elas, pode-se citar o tipo de estímulo ao qual o indivíduo é submetido, a frequência e a intensidade da ocorrência de tais estímulos e a idade do indivíduo no momento em que estes ocorrem (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2007).

De uma forma geral, a transmissão sináptica está diretamente relacionada à liberação de neurotransmissores e sua interação com proteínas específicas, os receptores de membrana. A interação neurotransmissor-receptor ocasionará uma resposta elétrica a qual pode ser excitatória ou inibitória. Tal interação, dependendo de sua força, poderá gerar mudanças a curto, médio ou longo prazo e podem ser capazes de permanecer e se estender até o final da vida do indivíduo (KANDEL *et al.*, 2012).

A transmissão sináptica é melhor compreendida a partir do conhecimento de dois mecanismos principais, o potencial de longa duração (PLD) e a depressão de longa duração (DLD). O PLD refere-se a uma melhoria duradoura na transmissão sináptica, resultado de uma res-

posta excitatória sincrônica (ABRAHAM, 2003). Acredita-se que a memória, o aprendizado e a cognição são modulados principalmente por este mecanismo (BLISS e COLLINGRIDGE, 1993). Em nível celular, o PLD ocasiona um aumento na liberação de neurotransmissor melhorando a capacidade dos neurônios pré e pós-sinápticos de se comunicarem entre si. Isto decorre do fato de haver um aumento na atividade e na quantidade de receptores existentes na superfície da célula pós-sináptica tornando-a mais sensível ao neurotransmissor utilizado na comunicação. Ao contrário, a DLD é simplesmente uma resposta oposta ao PLD de forma que ocorre diminuição na liberação do neurotransmissor e, conseqüentemente na sensibilidade da célula pós-sináptica (MASSEY e BASHIR, 2007).

A partir destes e de outros mecanismos, a plasticidade sináptica se consolida uma vez que algumas transmissões sinápticas são fortalecidas enquanto outras são enfraquecidas. Aquelas que se mantêm fazem com que a efetivação do aprendizado ou a memorização de determinado evento ocorra. Por exemplo, se uma pessoa repete constantemente determinada prática é provável que, com o tempo, ela melhore seu desempenho, pois sinapses acionadas várias vezes aumentam a liberação de neurotransmissor por parte do neurônio pré-sináptico bem como do número de receptores no neurônio pós-sináptico (TURRIGIANO e NELSON, 2000).

Além disso, a plasticidade sináptica está relacionada a várias condições clínicas. Numa delas, chamada de hipersensibilidade por desnervação, após ocorrer a secção de um axônio, ocorre proliferação e/ou ativação acentuada de receptores nicotínicos ao longo de uma vasta região da junção neuromuscular, tornando o neurônio pós-sináptico hiper-responsivo aos mediadores químicos que normalmente o ativam (BARRETT *et al.*, 2014). Outra condição, chamada hipereficácia sináptica, ocorre após haver destruição de alguns ramos de um axônio pré-sináptico. Os ramos axônicos remanescentes recebem todos os neurotransmissores que seriam normalmente compartilhados entre terminais, fazendo com que seja liberada nas fendas sinápticas dos axônios remanescentes uma quantidade de neurotransmissor maior do que o normal. Além disso, pode haver uma alteração sináptica chamada de desmascaramento ou desinibição de sinapses silenciosas, onde sinapses que não são ativas habitualmente passam a ser após uma lesão (LUNDY-EKMAN, 2008).

Estudos sobre alterações sinápticas estão sendo feitos, como por exemplo, o de Tagliaferro em 2006 (que será retratado logo a frente neste mesmo artigo) a fim de ajudar na recuperação de pacientes que sofreram algum tipo de lesão no SN. Por isso, o conhecimento dos mecanismos exatos responsáveis pelas alterações sinápticas é de extrema relevância para a neurociência e para a prática médica.

Brotamento Neuronal: Dinamismo morfológico dos axônios

Quando o SN se desenvolve durante o período embrionário e fetal é extremamente importante que os neurônios possam diferenciar-se e que as sinapses sejam formadas. Os axônios crescem e inervam áreas que lhe são destinadas como, por exemplo, os músculos esqueléticos a fim de permitir os movimentos do ser em desenvolvimento (TESSIER-LAVIGNE e GOODMAN, 1996).

Em indivíduos adultos, os neurônios continuam a modificar-se, porém com mais limitações em relação ao período embrionário e fetal. Tais mudanças são de grande importância às adaptações diárias e à reabilitação em caso de lesão. Dois tipos de crescimento neuronal comum na fase adulta são o brotamento regenerativo e o brotamento colateral (NAVARRO, 2009).

O brotamento regenerativo é um tipo de crescimento que ocorre em neurônios cujos axônios foram lesados. A lesão segmenta o axônio em coto proximal (que está conectado ao corpo celular do neurônio) e coto distal (que está separado do corpo) fazendo com que haja interrupção do fornecimento de substâncias vitais ao coto distal. Tal fato faz com que haja impedimento do adequado funcionamento do coto distal levando-o à rápida degeneração (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013). Se as condições forem ideais, do coto proximal surgem vários brotos os quais crescem e se reorganizam com a ajuda das células de Schwann a fim de formar novas sinapses. O processo de formação de novas sinapses é chamado de sinaptogênese regenerativa e pode levar à reinervação do local antes desnervado devido à lesão (OLIVEIRA e SALINA, 2001).

O brotamento colateral ocorre independentemente de haver lesão neuronal. Nele, brotos colaterais aparecem nos axônios em regiões intactas ao redor de áreas que sofreram lesão e crescem em direção a estas regiões inativas, reativando-as. Este brotamento promove uma sinaptogênese reativa e já foi identificado no córtex, no núcleo vermelho e em outras regiões cerebrais (BACH-Y-RITA, 1981; NAVARRO, 2009).

Assim, a partir de tais brotamentos é possível que uma área lesionada volte a funcionar ou que um músculo volte a ser inervado. Tal fato pode ser observado, por exemplo, em pessoas que perderam movimentos ou tiveram lesão de um nervo e foram submetidas a tratamentos fisioterapêuticos. Nestes casos, o crescimento dos brotos axonais lesados é visto com o passar do tempo e poderá levar a uma reinervação, por exemplo, dos músculos, fazendo com que a pessoa recupere os movimentos voluntários (SNOW, 2014).

Espinhas dendríticas: Dinamismo morfológico dos dendritos

Para melhor compreensão deste tópico é crucial re-

cordar que os impulsos elétricos tendem a ser conduzidos do neurônio pré-sináptico para o neurônio pós-sináptico o qual recebe este sinal de entrada (*input signal*). Como visto, o axônio do neurônio pré-sináptico libera na fenda sináptica neurotransmissores que irão se ligar a receptores encontrados no dendrito do neurônio pós-sináptico (comunicação axo-dendrítica).

Neste contexto, enquanto os dendritos são definidos como numerosos prolongamentos dos neurônios que atuam na recepção e transmissão de sinais para o corpo neuronal, as espinhas dendríticas são pequenas projeções dos próprios dendritos. Tais espinhas, também chamadas gêmulas, estão diretamente relacionadas à recepção destes sinais, pois nelas existe um grande número de receptores e por isso correspondem ao primeiro processamento dos impulsos nervosos (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2007). Além disso, a quantidade de gêmulas presente em cada dendrito varia consideravelmente de um neurônio para outro de forma que os dendritos de alguns neurônios apresentam-se recobertos por estas estruturas especializadas (GUYTON e HALL, 2011; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013).

Tais estruturas foram bem estudadas num grupo de neurônios excitatórios do hipocampo e do córtex, os quais representam elementos-chave na compreensão dos mecanismos de aprendizagem. Tal afirmação decorre do fato de que tais neurônios apresentam estreita correlação com o PLD e porque algumas características fundamentais da memória ocorrem de forma muito evidente nestas regiões (MATSUZAKI *et al.*, 2004). É importante ressaltar que as espinhas dendríticas têm papel importante na neuroplasticidade, pois estas pequenas estruturas assumem diversos aspectos morfológicos, os quais, na maioria das vezes, remetem ao grau de amadurecimento e interação com os alvos neurais (MATUS, 2000).

Um estudo de Matsuzaki e colaboradores (2004) indicaram que o fenômeno do PLD pode induzir transformações químicas e, conseqüentemente físicas nas espinhas dendríticas. Este estudo considerou que as gêmulas de menor tamanho constituem locais preferenciais para a indução do PLD, enquanto que as gêmulas maiores representam traços físicos de memórias já registradas (MATSUZAKI *et al.*, 2004). É importante lembrar que as espinhas dendríticas são encontradas não apenas no hipocampo e no córtex (regiões associadas com memórias explícitas), mas também em alguns circuitos envolvendo a amígdala e os gânglios da base (locais envolvidos com memórias implícitas) (WARREN, 2002).

A memória explícita é considerada a memória declarativa ou de longo prazo. É aquela que pode ser declarada (como fatos, nomes, acontecimentos), é mais facilmente adquirida, mas também mais rapidamente esquecida. Para abranger os animais que não falam e não declaram, mas obviamente lembram, essa memória também é chamada de explícita. Ela chega ao nível consci-

ente e está associada a estruturas no lobo temporal medial (como o hipocampo e a amígdala) (LENT, 2010).

Por outro lado, a memória implícita é considerada a memória não-declarativa. Inclui procedimentos motores (como desenhar com precisão ou realizar movimentos automatizados, como andar de bicicleta e dirigir). Este sistema de memória depende dos gânglios basais (incluindo o corpo estriado) e não atinge o nível de consciência. Em geral, requer mais tempo para ser adquirida, mas é bastante duradoura (LENT, 2010).

Além da relação com a plasticidade neural, as espinhas dendríticas têm sido relacionadas a distúrbios neurológicos, como o retardo mental. Este termo refere-se a uma perturbação no desenvolvimento encefálico resultando em rebaixamento da função cognitiva e déficit no comportamento adaptativo. Um achado importante da década de 1970, com a pesquisa de Marín-Padilla e Purpura, foi a descoberta de notáveis alterações na estrutura dendrítica de crianças com retardo mental. Tais alterações eram proporcionais ao nível do retardo e eram vistas, principalmente, como diminuição no número de espinhas as quais eram mais longas e finas do que normalmente. Marín-Padilla e Purpura demonstraram que o padrão das espinhas dendríticas nas crianças com retardo era semelhante ao observado em fetos humanos normais. Propuseram então, que o retardo mental é reflexo da falha na formação das conexões no encéfalo a qual depende do ambiente durante o período neonatal e o início da infância. Assim, um ambiente não favorável ao desenvolvimento neurológico da criança pode levar a graves mudanças nas conexões encefálicas provocando certo grau de deficiência mental (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2007).

Desta forma, alterações na estrutura das espinhas dendríticas podem refletir mudanças comportamentais, cognitivas e/ou relacionadas às memórias, tornando evidente o papel intrínseco que as gêmulas possuem no estudo da neuroplasticidade.

Eliminação de neurônios não utilizados

Desde o desenvolvimento embrionário até a morte do indivíduo, os neurônios passam por diversas transformações como diferenciação celular, migração e hipertrofia (MOORE e PERSAUD, 2013). No século passado pensava-se que, após o nascimento, os neurônios perdiam sua capacidade de regeneração. No entanto, sabe-se atualmente que mesmo na vida adulta os neurônios mantêm certa capacidade regenerativa e continuam a modificar-se por toda a vida do indivíduo. Inclusive, achados recentes sugerem que apesar de a maior parte da proliferação neuronal cessar muito antes do nascimento, a zona ventricular (que reveste o interior dos ventrículos) no adulto retém alguma capacidade de gerar novos neurônios (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2007).

O número de neurônios formados no período embri-

onário é, de fato, muito maior do que o realmente necessário para coordenar as atividades orgânicas durante toda a vida. No entanto, por mais que ao nascer existam mais neurônios do que o necessário, grande parte deles não realiza conexões funcionantes de forma que é a estimulação que os fará se desenvolver e estabelecer numerosas sinapses e redes neurais (VILLAR, CAVAZZOLI e BRUMOVSKY, 1998).

Contudo, o SN não é modificado apenas pela estimulação, mas também pela morte de neurônios pouco funcionantes. Isto ocorre porque neurônios menos atuantes sofrem apoptose programada a fim de direcionar energia para que neurônios mais utilizados tenham melhor desenvolvimento. Assim, neurônios menos ativos são eliminados e este processo ocorre não só ao nascimento, mas por toda a vida, possibilitando o desenvolvimento de um SN mais eficiente e plástico. Vale ressaltar que a eliminação de neurônios não funcionantes não decorre de doenças e é muito importante para o desenvolvimento neurológico normal (PAPALIA e FELDMAN, 2013).

O conhecimento de tal fato permite estabelecer melhor correlação entre morte neuronal e desenvolvimento neurológico. Por exemplo, a grande quantidade de neurônios dos recém-nascidos dá a eles uma enorme capacidade de adquirir novos conhecimentos e por isso, crianças e adolescentes aprendem de forma mais imediata. Associada a esta quantidade exorbitante de neurônios, as sinapses dos recém-nascidos vão sendo estabelecidas e vão se consolidando. No entanto, conforme o indivíduo envelhece, as conexões mais utilizadas vão se fortalecendo enquanto aquelas menos utilizadas vão sendo eliminadas. Devido tal mecanismo, a capacidade de adquirir novos conhecimentos vai diminuindo, porém, a capacidade de utilizar e explorar os conhecimentos já adquiridos aumenta significativamente com o avanço da idade (NASSER, 2006).

Assim, é possível afirmar que os primeiros anos do desenvolvimento neurológico são significativamente importantes, pois é neste momento que um maior número de sinapses se forma enquanto aquelas pouco utilizadas são enfraquecidas ou até mesmo eliminadas. Logo, o estímulo apropriado dado nesta fase é de extrema importância e acarretará efeito por toda a vida do indivíduo (SHAHEEN, 2014).

Sistema endocanabinoide e a plasticidade neuronal

O sistema endocanabinoide representa uma via neuronal de transmissão retrógrada onde o estímulo inicia no neurônio pós-sináptico e a excitação neuronal leva à despolarização e influxo de cálcio (CHRISTIE e VAUGHAN, 2001; PETROCELLIS, CASCIO e MARZO, 2004). Assim, fosfolipases são ativadas desencadeando síntese de endocanabinoides os quais são liberados na

fenda sináptica e se difundem para estimular receptores (como o CB1 ou CB2) nos terminais pré-sinápticos (GODOY-MATOS *et al.*, 2006).

O principal neurotransmissor do sistema endocanabinoide é a anandamida, possuindo propriedades semelhantes às do tetra hidrocarboneto, principal componente da maconha. Esta substância apresenta efeitos analgésicos, ansiolíticos e antidepressivos similares aos proporcionados por algumas drogas, como por exemplo, a nicotina (DI MARZO, BIFULCO e DE PETROCELLIS, 2004).

Com avanços nos estudos do sistema endocanabinoide, foi possível sugerir que o mesmo esteja intrinsecamente relacionado como um mediador do processo de plasticidade neuronal em diversas partes do sistema nervoso central, tais como o estriado dorsal, amígdala, cerebelo, hipocampo, núcleo acumbens, dentre outros (DI MARZO, BIFULCO e DE PETROCELLIS, 2004; HASHIMOTODANI, OHNO-SHOSAKU e KANO, 2007). A maioria dos estudos que correlaciona este sistema com a mediação de um processo plástico baseia-se no fato de que os neurotransmissores pertencentes a esse sistema ativam receptores CB1 nos neurônios pré-sinápticos regulando, desta forma, a liberação de outros neurotransmissores (CHEVALEYRE, TAKAHASHI e CASTILLO, 2006; HASHIMOTODANI, OHNO-SHOSAKU e KANO, 2007). Portanto, é relativamente comum encontrarmos estudos sobre os efeitos do sistema endocanabinoide na plasticidade fisiológica, como por exemplo, em processos de memória e aprendizado (FREUND, KATONA e PIOMELLI, 2003; PIOMELLI, 2003; RIEDEL e DAVIES, 2005; ALVARES *et al.*, 2006; LAVIOLETTE e GRACE, 2006).

Em um estudo conduzido por Álvares e colaboradores (2006) foi relatada a participação do sistema endocanabinoide na consolidação da memória aversiva em ratos. De forma geral, os autores descreveram que a ativação de receptores CB1 provoca uma PLD no hipocampo, por inibir a liberação de GABA (*Gama-AminoButyric Acid*) facilitando a consolidação da memória aversiva. Outro estudo (VAN BEUGEN, NAGARAJA e HANSEL, 2006) evidenciou a importância do sistema endocanabinoide ao demonstrar que a ativação de receptores CB1 é importante na geração de DLD em fibras trepadeiras do cerebelo, as quais são essenciais para o aprendizado motor.

Tagliaferro e colaboradores (2006), por meio de tratamento crônico com WIN 55, 212-2 (um agonista do receptor CB1), relataram alterações nas densidades sinápticas e elementos do citoesqueleto em variadas regiões do encéfalo de ratos. Tais autores sugeriram estreita relação entre o sistema endocanabinoide e os mecanismos da plasticidade, principalmente no que se refere à manutenção das sinapses. Este fato evidencia a importância do estudo na percepção do papel do sistema en-

docanabinoide em diferentes modelos de lesão no SNC.

Por mais que o sistema endocanabinoide seja uma descoberta relativamente nova (o primeiro receptor canabinoide foi identificado em 1988) (DEVANE *et al.*, 1988), ele apresenta-se extremamente promissor em diversas áreas, como no controle de dependências químicas (MORGAN *et al.*, 2013), no tratamento da síndrome metabólica (SAITO, WOTJAK e MOREIRA, 2010) ou como mediador nos processos de plasticidade neuronal (HASHIMOTODANI, OHNO-SHOSAKU e KANO, 2007). Futuros estudos sobre este sistema certamente permitirão conhecer os mecanismos pelos quais ele está envolvido no desenvolvimento plástico do encéfalo. Assim, tratamentos mais eficazes no controle e/ou na recuperação de injúrias encefálicas serão possibilitados.

4. CONCLUSÃO

A ciência organiza-se de uma forma dinâmica, onde a descoberta de novos conceitos e aplicações faz com que haja uma constante reorganização da mesma, permitindo o avanço em diversas áreas do conhecimento. Neste artigo, o objetivo foi destacar algumas das mais importantes teorias-conceitos que estão associados à plasticidade neuronal, dando base científica para uma das observações mais triviais no cotidiano do ser humano, a adaptabilidade individual e social.

O sistema nervoso está em constante transformação, fisiologicamente e anatomicamente, conferindo a ele uma gama de respostas a diferentes estímulos, seja pelo mecanismo de plasticidade sináptica, pelo brotamento neuronal, pelo dinamismo morfológico dos dendritos, pela eliminação dos neurônios não utilizados, ou até mesmo pela regulação das respostas neuronais através do sistema endocanabinoide.

Novas descobertas sobre o funcionamento da neuroplasticidade irão permitir que as ciências médicas e biomédicas desenvolvam novos tratamentos e drogas que auxiliem pacientes com distúrbios neurológicos ou aprimorem tratamentos já existentes.

Com as teorias apresentadas neste artigo espera-se que o leitor compreenda de forma mais ampla como o SN se reestrutura constantemente, conferindo funções intrínsecas aos organismos, como a capacidade de aprendizado cognitivo e motor, a possibilidade de recuperação após lesões no SN e a relação entre modificações estruturais do SNC com alguns distúrbios neurológicos.

REFERÊNCIAS

- [1] ABRAHAM, W. C. How long will long-term potentiation last?. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* v. 358, n. 1432, p. 735-744, Apr. 2003.
- [2] BACH-Y-RITA, P. Brain plasticity as a basis of the development of rehabilitation procedures for hemiplegia. *Scand J Rehabil Med*, v. 13, n. 2-3, p. 73-83, 1981.
- [3] BARRETT, K. E. *et al.* Fisiologia Médica de Ganong. 24ª Edição. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2014.
- [4] BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 3rd edition. United States of America: Lippincott Williams and Wilkins, 2007.
- [5] BLISS, T. V.; COLLINGRIDGE, G. L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, v. 361, n. 6407, p. 31-9, Jan. 1993.
- [6] BRANDÃO, M. L. As bases biológicas do comportamento: introdução à neurociência. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 47, p. 124-124, 2005. ISSN 0036-4665.
- [7] BYRNE, J. H. *Neuroscience online an electronic textbook for the neuroscience*. Chapter 7: Synaptic Plasticity, 2015.
- [8] CHEVALEYRE, V.; TAKAHASHI, K. A.; CASTILLO, P. E. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu Rev Neurosci*, v. 29, p. 37-76, 2006.
- [9] CHRISTIE, M. J.; VAUGHAN, C. W. Neurobiology Cannabinoids act backwards. In: (Ed.). *Nature*. England, v.410, 2001. p.527-30.
- [10] ALVARES, L. O. *et al.* AM251, a selective antagonist of the CB1 receptor, inhibits the induction of long-term potentiation and induces retrograde amnesia in rats. In: (Ed.). *Brain Res*. Netherlands, v.1075, 2006. p.60-7.
- [11] DEVANE, W. A. *et al.* Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*, v. 34, n. 5, p. 605-13, Nov. 1988.
- [12] DI MARZO, V.; BIFULCO, M.; DE PETROCELLIS, L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. In: (Ed.). *Nat Rev Drug Discov*. England, v.3, p.771-84. 2004.
- [13] DUFFAU, H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. In: (Ed.). *J Clin Neurosci*. Scotland, v.13, p.885-97. 2006.
- [14] FREUND, T. F.; KATONA, I.; PIOMELLI, D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. In: (Ed.). *Physiol Rev*. United States, v.83, p.1017-66. 2003.
- [15] GODOY-MATOS, A. F. D. *et al.* O sistema endocanabinoide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, p. 390-399, 2006.
- [16] GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2011.
- [17] HANANI, M. Satellite glial cells in sympathetic and parasympathetic ganglia: in search of function. In: (Ed.). *Brain Res Rev*. Netherlands, v.64, p.304-27. 2010.
- [18] HASHIMOTODANI, Y.; OHNO-SHOSAKU, T.; KANO, M. Endocannabinoids and synaptic function in the CNS. In: (Ed.). *Neuroscientist*. United States, v.13, p.127-37. 2007.
- [19] JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica - Texto e Atlas*. 12ª edição. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 2013.
- [20] KANDEL, E. R. *et al.* *Principles of Neural Science*. 5th edition. New York - United States of America: McGraw-Hill Professional, 2012.
- [21] KREUTZBERG, G. W. Microglia, the first line of defence in brain pathologies. *Arzneimittelforschung*, v. 45, n. 3A, p. 357-60, Mar. 1995.

- [22] LAVIOLETTE, S. R.; GRACE, A. A. Cannabinoids Potentiate Emotional Learning Plasticity in Neurons of the Medial Prefrontal Cortex through Basolateral Amygdala Inputs. In: (Ed.). *J Neurosci. United States*, v.26, p.6458-68. 2006.
- [23] LENT, R. Cem bilhões de neurônios? Conceitos fundamentais de neurociência. 2ª edição. São Paulo: Atheneu, 2010.
- [24] LUNDY-EKMAN, L. Neurociência: Fundamentos Para a Reabilitação. 3ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- [25] MASSEY, P. V.; BASHIR, Z. I. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. In: (Ed.). *Trends Neurosci. England*, v.30, p.176-84. 2007.
- [26] MATSUZAKI, M. *et al.* Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature*, v. 429, n. 6993, p. 761-766, 2004.
- [27] MATUS, A. Actin-based plasticity in dendritic spines. In: (Ed.). *Science. United States*, v.290, p.754-8. 2000.
- [28] MAY, A. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends. Cogn. Sci.*, v. 15, n. 10, p. 475-82, Oct 2011.
- [29] MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. *Embriologia Clínica. 9ª Edição* Rio de Janeiro: Elsevier Educacional, 2013.
- [30] MORGAN, C. J. *et al.* Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav*, v. 38, n. 9, p. 2433-6, Sep 2013.
- [31] NASSER, C. Por que os velhos são mais sábios. Disponível em: <http://super.abril.com.br/cotidiano/velhos-sao-mais-sabios-446310.shtml>, 2006. Acesso em: 10/05/2015.
- [32] NAVARRO, X. Chapter 27: Neural plasticity after nerve injury and regeneration. In: (Ed.). *Int Rev Neurobiol. United States*, v.87, p.483-505. 2009.
- [33] OLIVEIRA, C.; SALINA, M. Fatores ambientais que influenciam a plasticidade do SNC. *Acta Fisiátrica.*, v. 8, n. 1, p., 2001.
- [34] OUDEGA, M.; XU, X. M. Schwann cell transplantation for repair of the adult spinal cord. *J Neurotrauma*, v. 23, n. 3-4, p. 453-67, Mar-Apr 2006.
- [35] PAPALIA, D. E.; FELDMAN, R. D. *Desenvolvimento Humano: 12ª edição.* Porto Alegre: MCGRAW-HILL BRASIL, 2013.
- [36] PASCUAL-LEONE, A. *et al.* The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*, v. 28, p. 377-401, 2005.
- [37] PETROCELLIS, L. D.; CASCIO, M. G.; MARZO, V. D. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *British Journal of Pharmacology*, v. 141, n. 5, p. 765-774, 2004.
- [38] PIOMELLI, D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat. Rev. Neurosci.*, v. 4, n. 11, p. 873-884, 11/print 2003.
- [39] RIEDEL, G.; DAVIES, S. N. Cannabinoid function in learning, memory and plasticity. *Handb Exp Pharmacol*, n. 168, p. 445-77, 2005.
- [40] ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histology: A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology.* 6th edition. New York - United States of America: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- [41] SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, p. 57-514, 2010.
- [42] SHAHEEN, S. How child's play impacts executive function--related behaviors. *Appl Neuropsychol Child*, v. 3, n. 3, p. 182-7, 2014.
- [43] SILVERTHORN, D. U. *Fisiologia Humana - Uma Abordagem Integrada. 5ª edição.* São Paulo: Artmed, 2010. 992.
- [44] SNOW, D. M. Neuronal growth cones and regeneration: gridlock within the extracellular matrix. In: (Ed.). *Neural Regen Res. India*, v.9, p.341-2. 2014.
- [45] TAGLIAFERRO, P. *et al.* Neuronal cytoskeleton and synaptic densities are altered after a chronic treatment with the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2. In: (Ed.). *Brain Res. Netherlands*, v.1085, p.163-76. 2006.
- [46] TESSIER-LAVIGNE, M.; GOODMAN, C. S. The molecular biology of axon guidance. *Science*, v. 274, n. 5290, p. 1123-33, Nov. 1996.
- [47] TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. H. *Princípios de Anatomia e Fisiologia. 12ª Edição.* Porto Alegre: Guanabara Koogan, p. 1256, 2010.
- [48] TURRIGIANO, G. G.; NELSON, S. B. Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, v. 10, n. 3, p. 358-64, Jun 2000.
- [49] VAN BEUGEN, B. J.; NAGARAJA, R. Y.; HANSEL, C. Climbing fiber-evoked endocannabinoid signaling heterosynaptically suppresses presynaptic cerebellar long-term potentiation. In: (Ed.). *J Neurosci. United States*, v.26, p.8289-94. 2006.
- [50] VILLAR, M. J.; CAVAZZOLI, C.; BRUMOVSKY, P. Capacidad adaptativa del sistema nervioso: mecanismos de plasticidad neural. Adaptive capacity of the nervous system: Mechanisms of neural plasticity. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat*, v. 44, n. 1, p. 11-27, 1998
- [51] WALZ, W. Role of glial cells in the regulation of the brain ion microenvironment. *Prog Neurobiol*, v. 33, n. 4, p. 309-33, 1989.
- [52] WARREN, J. Synaptic Self: How Our Brains Become Who We Are. *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 95, n. 7, p. 373-374, 2002.
- [53] WAYMIRE, J. C. Neuroscience online an electronic textbook for the neuroscience. Chapter 8: Organization of Cell Types. Disponível em: <http://neuroscience.uth.tmc.edu/s1/chapter08.html>, 2015. Acesso em: 09/05/2015.