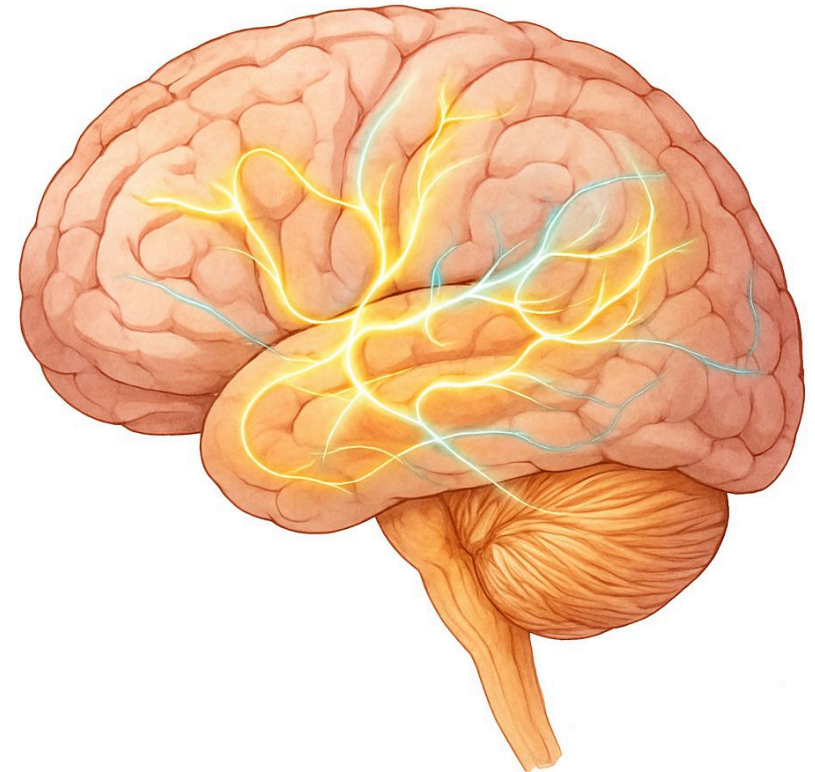


Neurodesenvolvimento e Neurociência das Psicopatologias

Saúde Mental e Psicopatologia I

Prof. Dr. Eduardo Antonio Tedeschi

Médico Psiquiatra · Doutor em Psiquiatria e Ciências do Comportamento





Como nasce uma psicopatologia?

Antes de falar em diagnóstico, em sintomas ou em transtornos mentais, precisamos entender **como o cérebro é construído** — e como essa construção pode, sob certas condições, ir por caminhos inesperados.

❏ "O diagnóstico é o ponto final de uma longa história biológica e psicológica."

A Longa Jornada Até o Diagnóstico

O diagnóstico psiquiátrico não surge do nada. Ele é o produto visível de uma cadeia de eventos que começa muito antes — na biologia, na história de vida e nas interações com o ambiente.



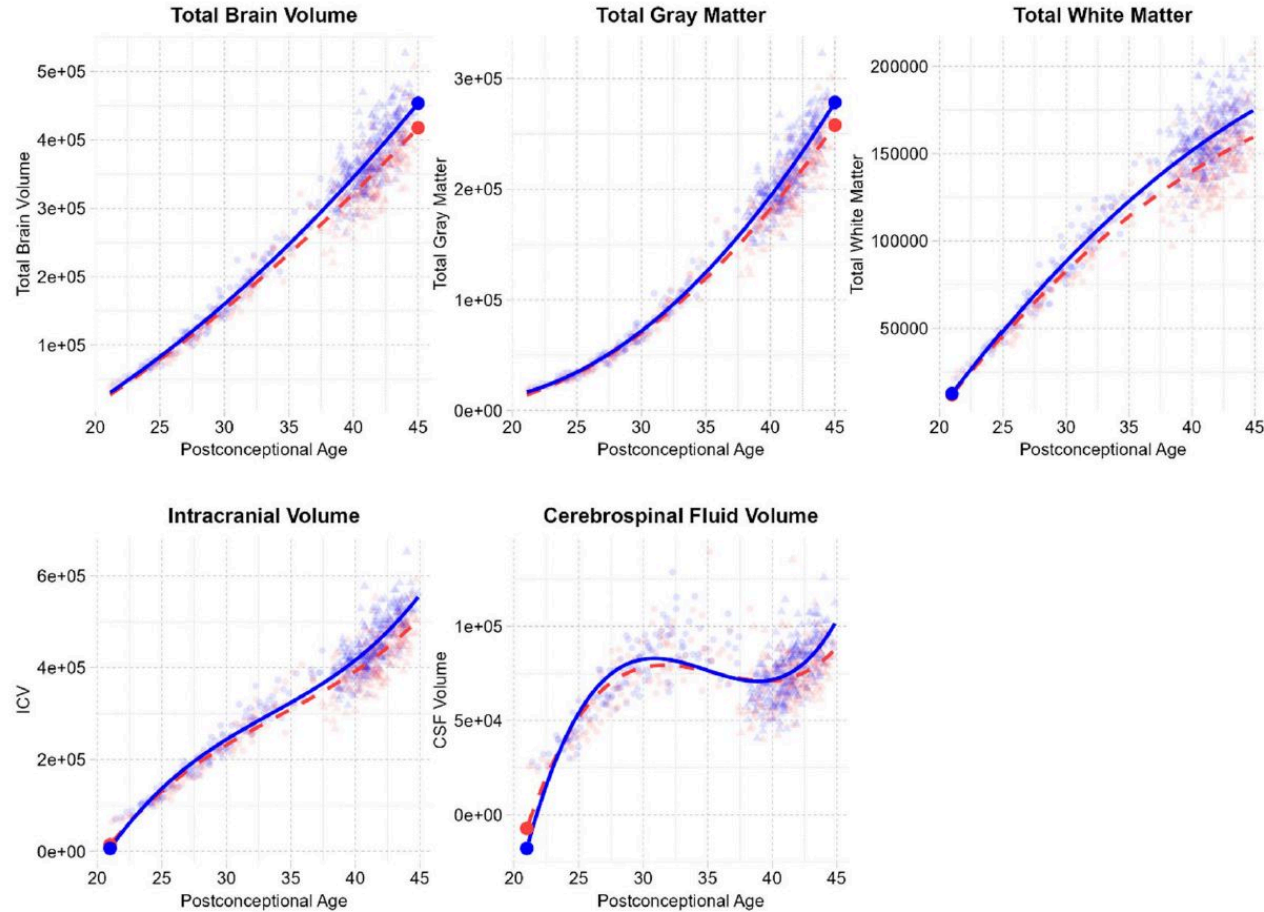
Cada etapa desse fluxo é influenciada por fatores genéticos, ambientais e temporais. Compreender esse percurso é o fundamento da psicopatologia contemporânea.



BLOCO 1

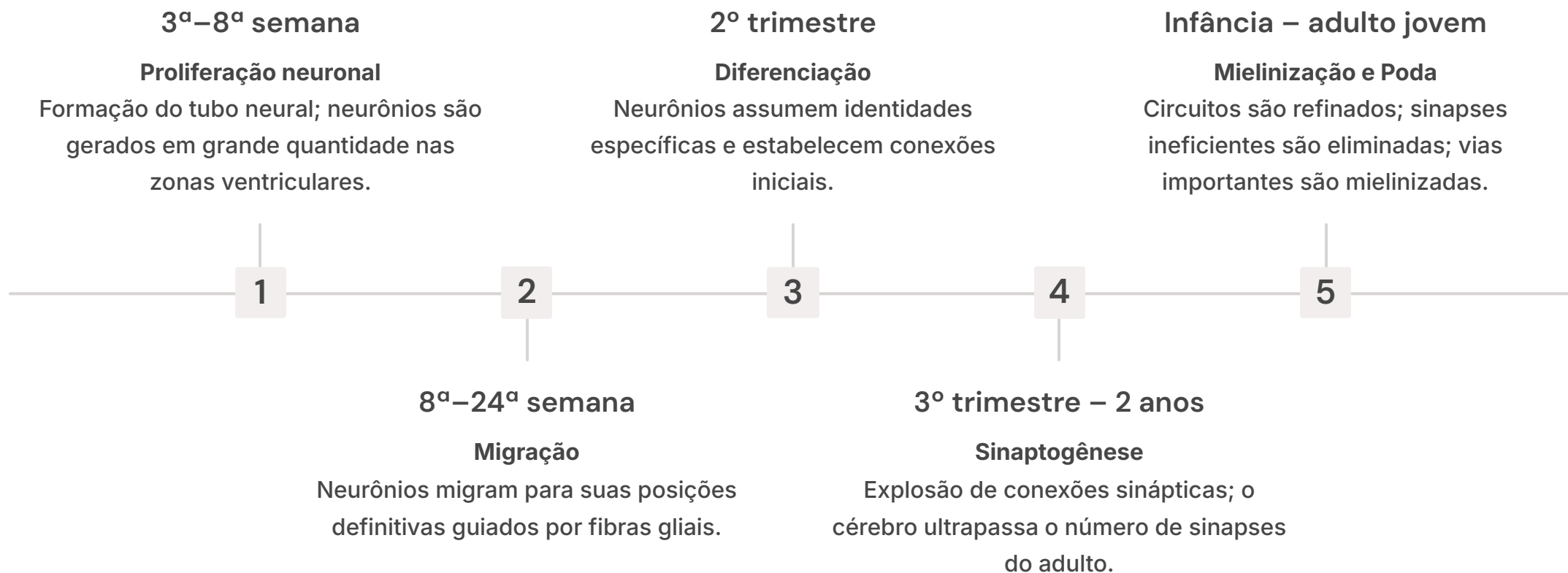
O Cérebro Não Nasce Pronto

O sistema nervoso central é uma obra em construção permanente. Desde as primeiras semanas de gestação até a terceira década de vida, o cérebro passa por transformações profundas e sequenciais. Entender esse processo é entender a origem das vulnerabilidades psiquiátricas.



Entre 21 e 45 semanas existe uma explosão de crescimento cerebral e que o desenvolvimento não ocorre de maneira homogênea. A substância branca domina o crescimento no meio da gestação, enquanto a substância cinzenta passa a predominar nas fases finais da gestação e no período neonatal.

Estágios do Neurodesenvolvimento



Cada etapa é uma janela de vulnerabilidade e, ao mesmo tempo, de plasticidade. Perturbações em qualquer ponto dessa sequência podem repercutir décadas depois.

Proliferação e Migração Neuronal

Proliferação

- Ocorre nas zonas ventriculares e subventriculares
- Ritmo de ~250.000 neurônios/minuto no pico gestacional
- Erros aqui → microcefalia, lisencefalia

Migração

- Neurônios percorrem longas distâncias guiados por proteínas de adesão
- Dois padrões: radial (inside-out) e tangencial
- Falhas → heterotopias, polimicrogiria

Infecções virais (rubéola, CMV), álcool e carências nutricionais graves podem interromper esses processos.

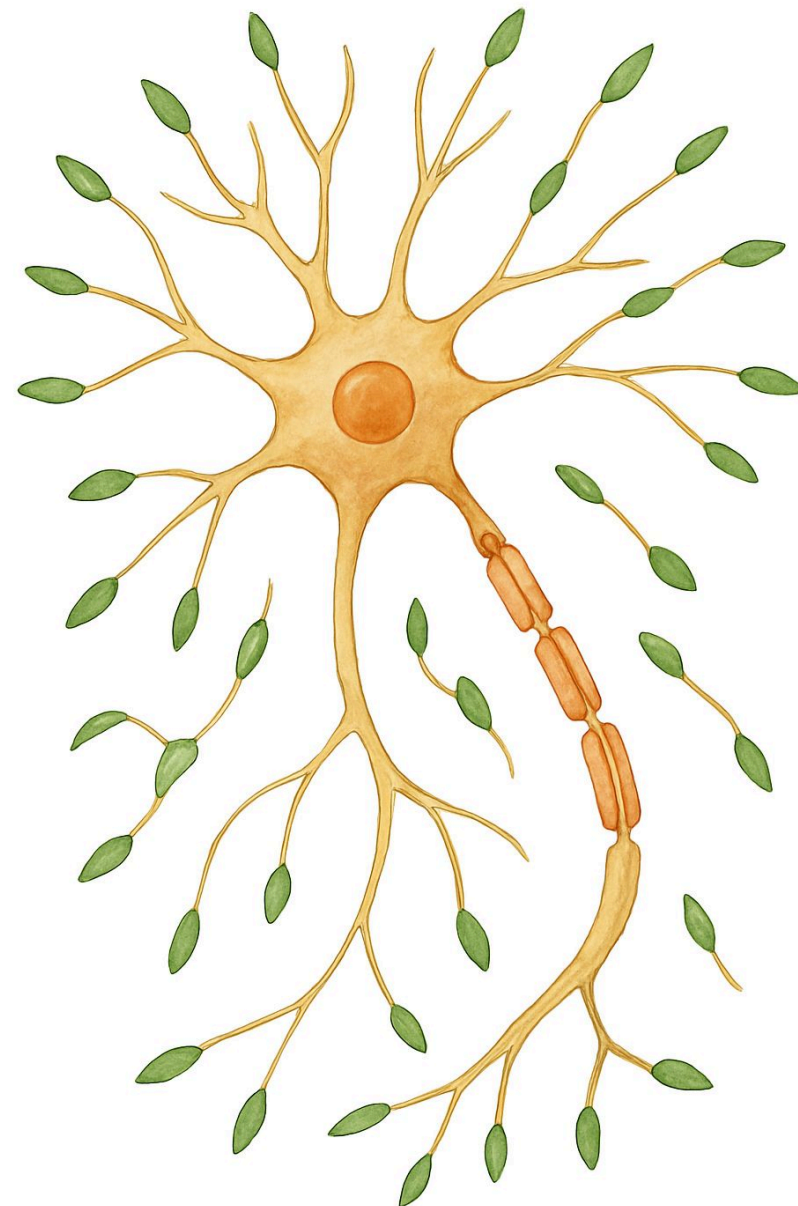
Sinaptogênese e Poda Sináptica

Sinaptogênese exuberante

O cérebro infantil produz **muito mais sinapses do que o necessário**. Essa superabundância é intencional — cria um repertório amplo que será refinado pela experiência.

Poda sináptica

Sinapses pouco utilizadas são eliminadas, especialmente na adolescência. O processo é mediado pelo complemento e pela micróglia. A poda excessiva tem sido implicada na esquizofrenia (*Insel, 2010*).



Mielinização: O Cabo de Fibra Ótica do Cérebro



O que é mielinização?

Oligodendrócitos envolvem os axônios em camadas de mielina, aumentando a velocidade de condução do impulso nervoso em até **100 vezes**.



Substância branca e desenvolvimento

A mielinização do córtex pré-frontal continua até os **25–30 anos**. Por isso, funções executivas, controle de impulsos e julgamento amadurecem tardiamente.



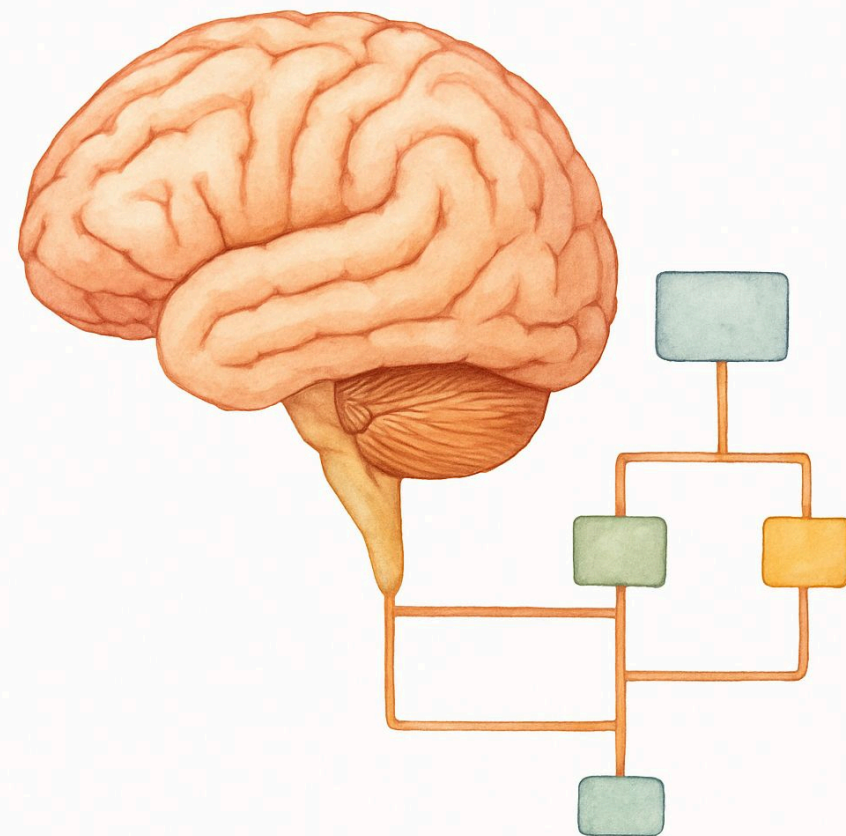
Implicações clínicas

Deficiências de mielinização estão associadas a TDAH, esquizofrenia e transtornos do espectro autista. A substância branca cresce de forma acelerada no primeiro ano de vida (*Scientific Reports*, 2026).

BLOCO 2

Como circuitos neurais são construídos

A arquitetura do cérebro não é determinada apenas pelos genes. Ela é **esculpida pela experiência** — pelas interações com o mundo, pelas relações afetivas e pelos desafios enfrentados ao longo da vida.



Neurônios, Sinapses e Circuitos



Neurônio

Unidade fundamental do processamento. O cérebro humano contém ~86 bilhões de neurônios, conectados por cerca de 100 trilhões de sinapses.



Sinapse

Junção especializada onde ocorre a transmissão do sinal entre neurônios. É o local de ação de praticamente todos os psicofármacos.



Circuito

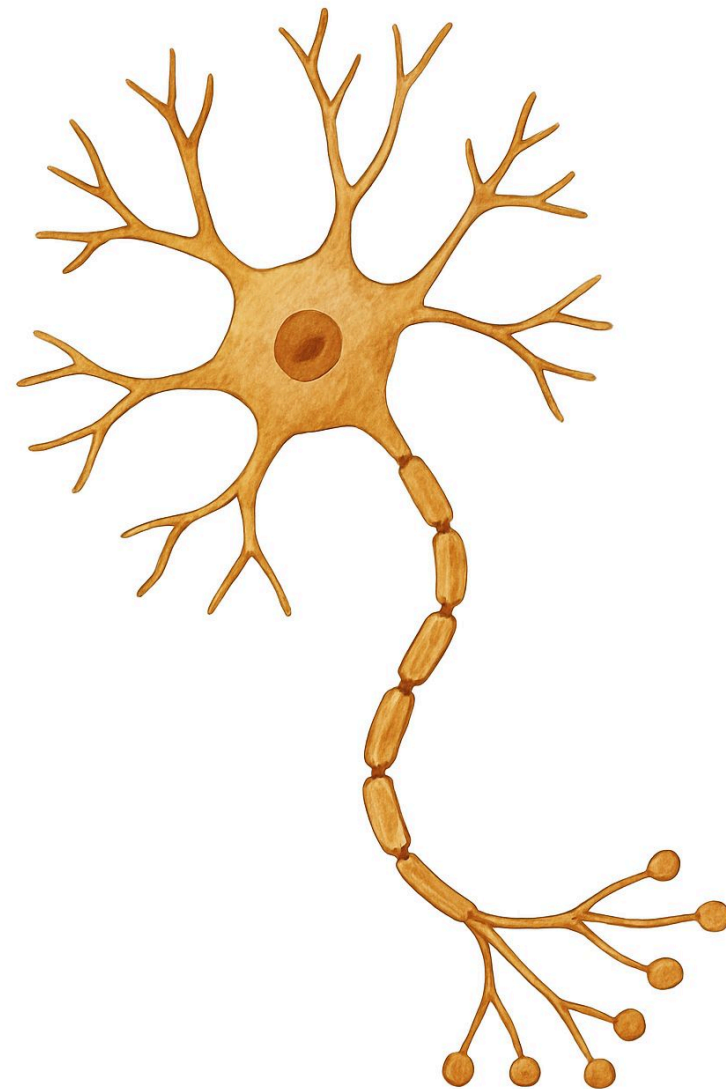
Conjuntos de neurônios interconectados que processam informações específicas. A disfunção de circuitos — não de neurônios isolados — é a base das psicopatologias.

A Regra de Hebb

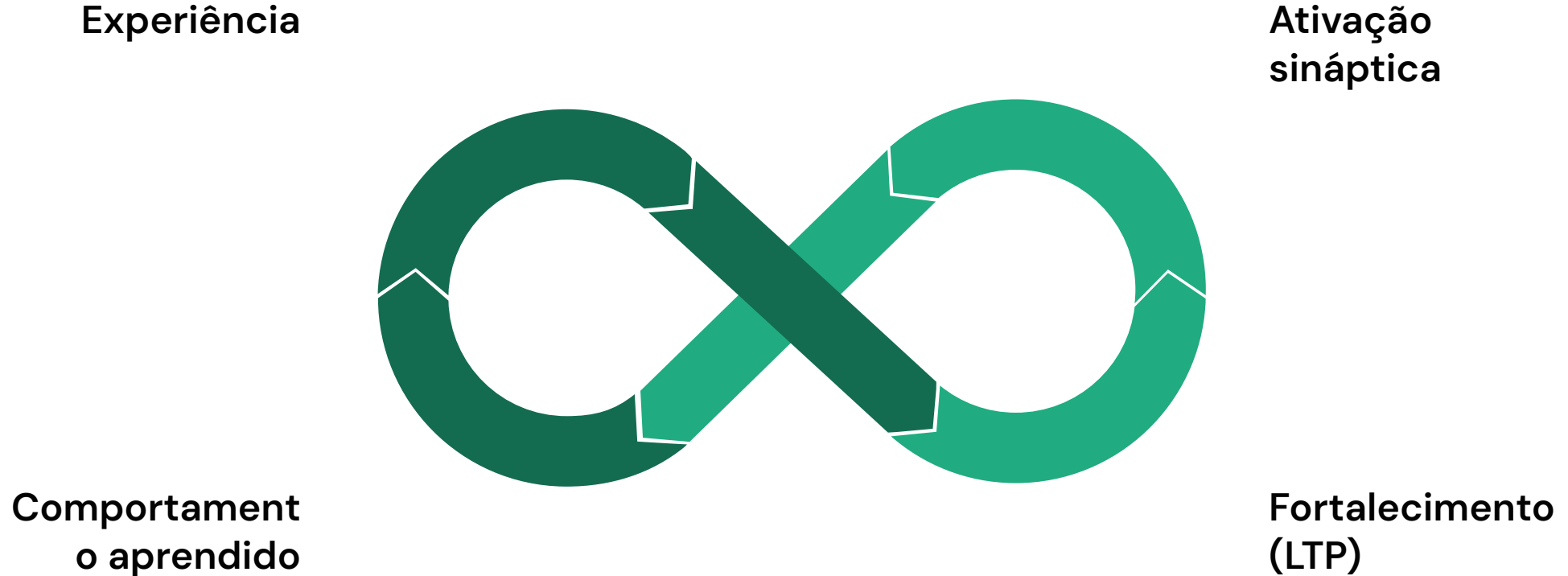
"Neurons that fire together wire together."

— Donald Hebb, 1949

Quando dois neurônios são ativados repetidamente ao mesmo tempo, a sinapse entre eles se fortalece. Esse princípio, formulado por Donald Hebb, é a base molecular da aprendizagem e da memória. A experiência repetida literalmente **constrói o cérebro**.

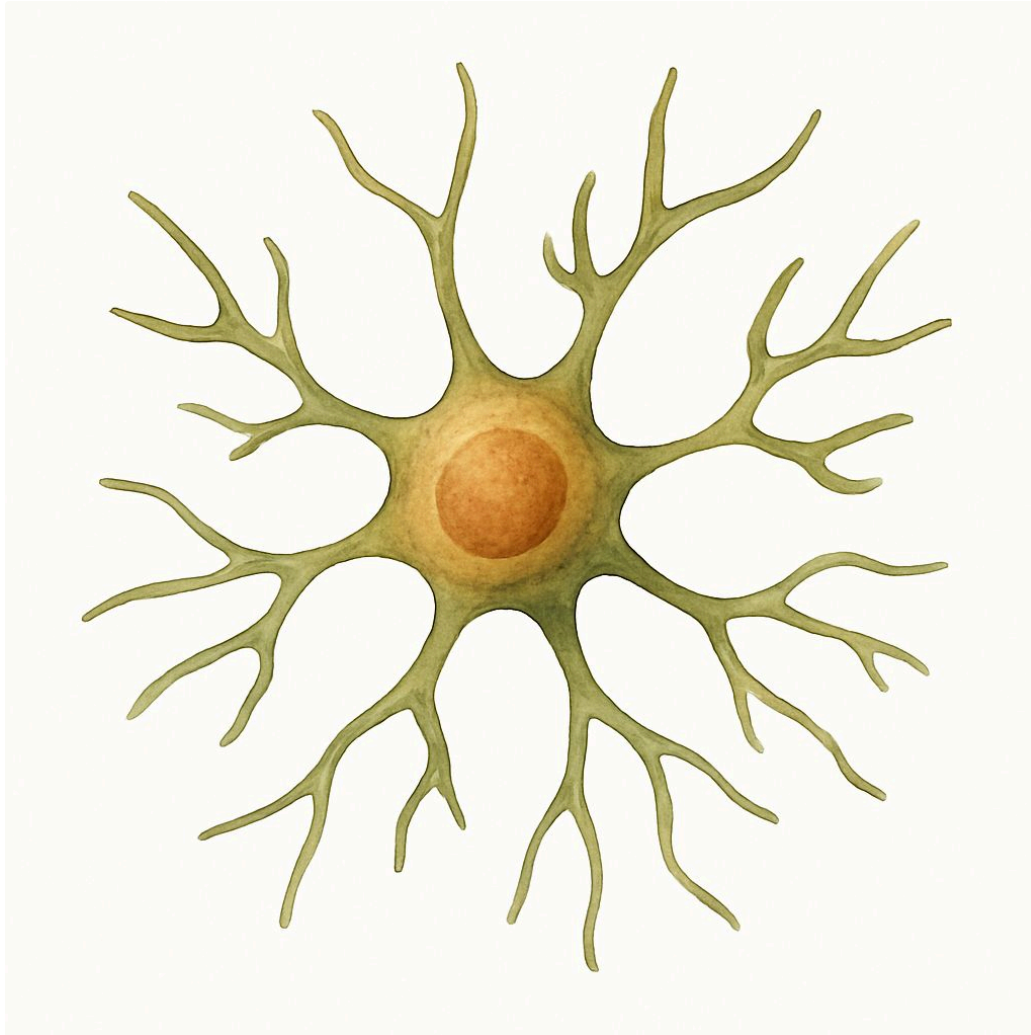


Plasticidade Hebbiana na Prática



A potenciação de longa duração (LTP) é o mecanismo celular clássico da plasticidade hebbiana. Envolve a inserção de receptores AMPA na membrana pós-sináptica e a ativação de receptores NMDA. Perturbações nessa via estão implicadas na esquizofrenia e nos transtornos de memória.

A Micróglia: Muito Além da Imunidade



Funções da micróglia no neurodesenvolvimento

- **Poda sináptica:** elimina sinapses marcadas pelo sistema complemento
- **Mielinização:** regula a sobrevivência dos oligodendrócitos
- **Plasticidade:** libera fatores neurotróficos (BDNF)
- **Vigilância:** monitora continuamente a atividade sináptica
- **Desenvolvimento cognitivo:** influencia aprendizagem e memória

❏ Disfunção microglial tem sido implicada em autismo, esquizofrenia e depressão (*Glia*, 2019).

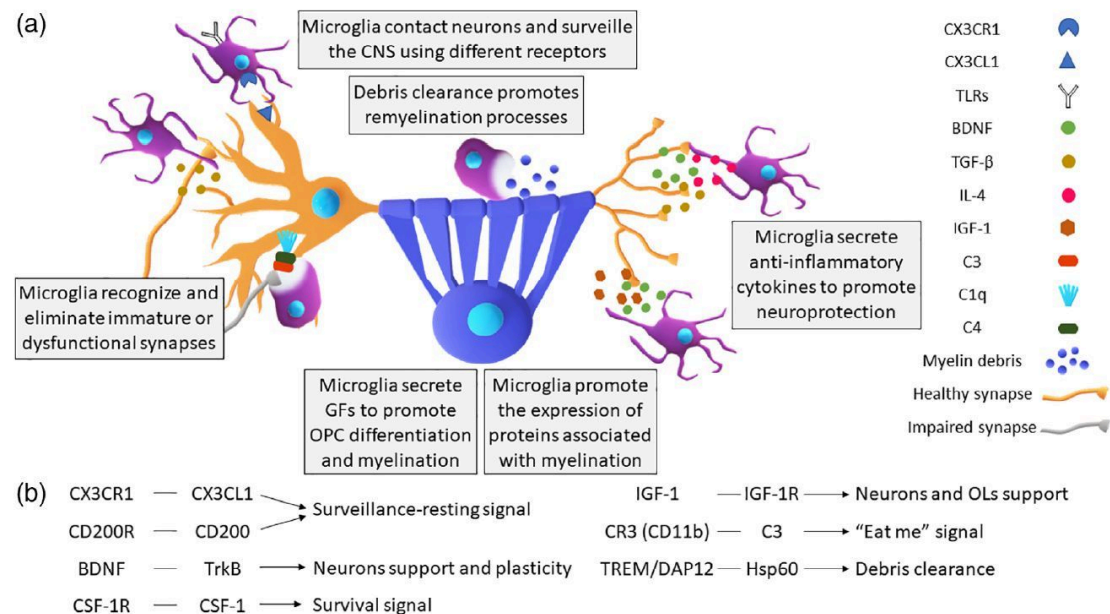
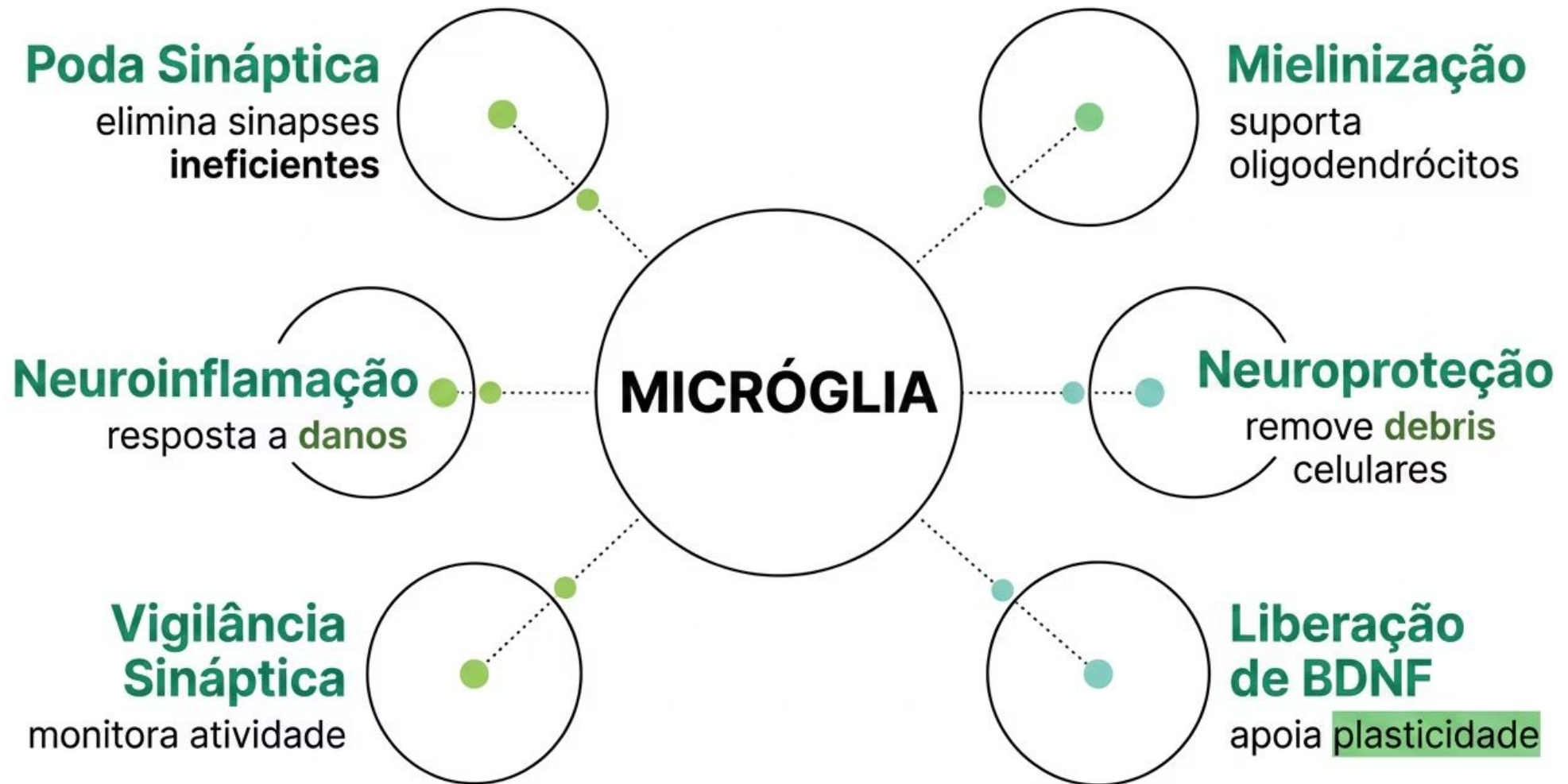


FIGURE 1 Microglial functions and molecular signaling in a normal physiological state. (a) In a normal physiological state, microglia contact neurons and surveil their environment using different receptors, such as CX3CR1 (Cardona et al., 2006) and TLRs (Olson & Miller, 2004). They eliminate immature or impaired synapses using their CR3 receptor which recognizes the complement system's C3 protein, and clear debris (Schafer et al., 2012). Microglia also secrete different cytokines and GFs to promote cell survival, maturation and proliferation (Nayak et al., 2014). IGF-1, secreted by microglia, promotes OPC differentiation and myelination (Włodarczyk et al., 2017) and supports layer V neurons (Ueno et al., 2013). BDNF, also secreted by microglia, promotes survival of neurons and synaptic plasticity (Parkhurst et al., 2013), and regulates OPC differentiation and OL survival by positively modulating promyelinating transcription factors such as olig2 and PLP (Ramos-Cejudo et al., 2015; Zhou et al., 2015). (b) Microglia-related molecular signaling in the CNS and the outcome process

"A micróglia é a equipe de manutenção do cérebro. Ela limpa, protege, organiza e ajuda a construir as conexões entre os neurônios, permitindo que o cérebro se desenvolva e funcione corretamente."

Micróglia e Poda Sináptica



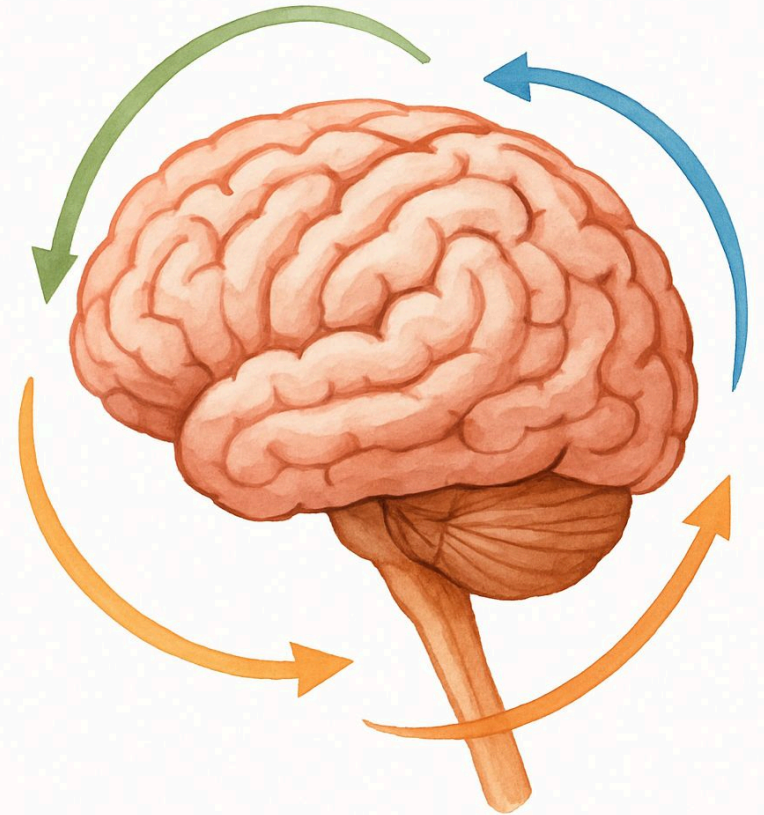
A micróglia é o maestro silencioso do neurodesenvolvimento. Sua disfunção — seja por ativação excessiva ou por déficit de função — pode comprometer permanentemente a arquitetura dos circuitos neurais.



**"O cérebro é esculpido
pela experiência."**

BLOCO 3

Plasticidade Cerebral



Tipos de Plasticidade Cerebral

Sináptica

Modificações na força e eficiência das sinapses. Base da aprendizagem e memória (LTP/LTD).

Estrutural

Alterações morfológicas: formação de novas espinhas dendríticas, remodelação axonal, neurogênese hipocampal.

Funcional

Reorganização dos mapas corticais após privação sensorial, lesão ou aprendizagem intensiva.

Ao longo da vida

Mesmo no cérebro adulto, experiências intensas e psicoterapia produzem mudanças mensuráveis nos circuitos neurais.

From: **Evaluation of Cognitive Behavioral Therapy vs Mindfulness Meditation in Brain Changes During Reappraisal and Acceptance Among Patients With Social Anxiety Disorder: A Randomized Clinical Trial**

JAMA Psychiatry. 2021;78(10):1134-1142. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.1862

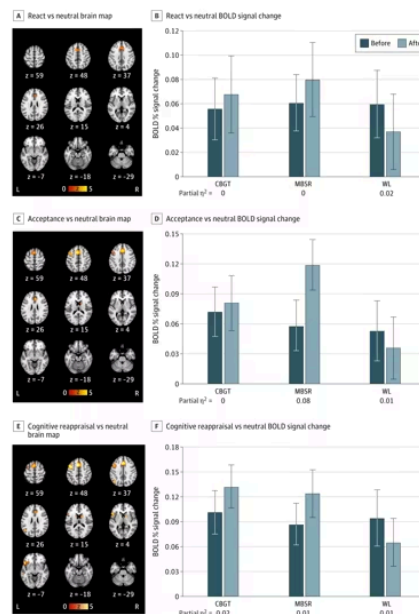


Figure Legend:

Cognitive Behavioral Group Therapy (CBGT) and Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) vs Waitlist (WL) Control by Pretreatment and Posttreatment Interaction Brain Maps With CBGT- and MBSR-Specific Blood Oxygen Level–Dependent (BOLD) Signal Changes Error bars indicate standard errors.

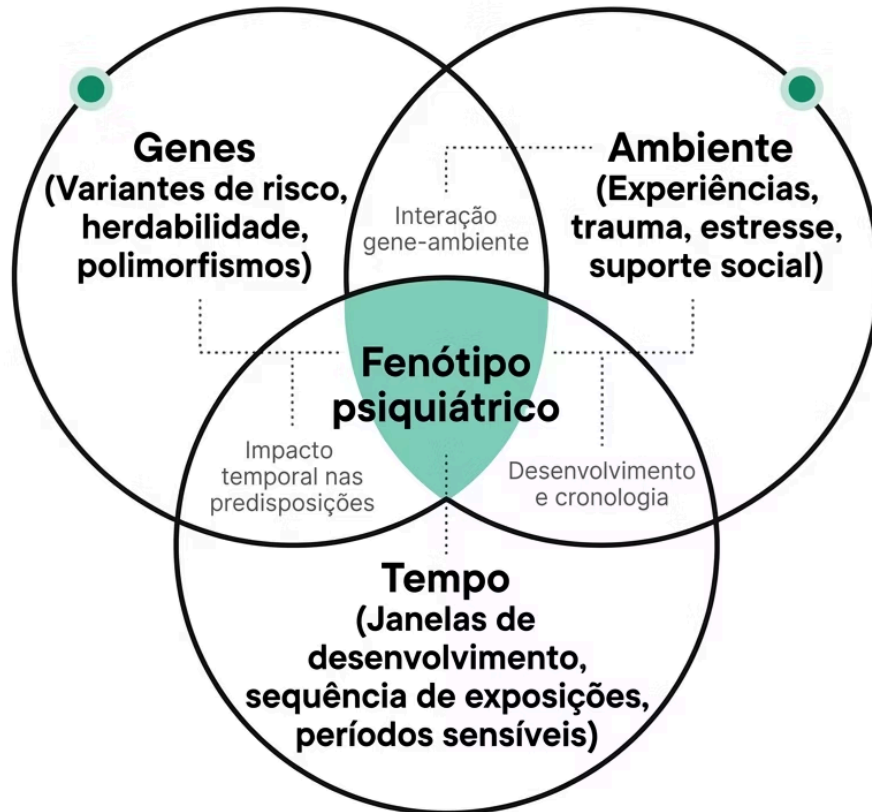


BLOCO 4

Genes NÃO Explicam Tudo

Durante décadas, a psiquiatria oscilou entre explicações puramente biológicas e puramente psicossociais. A neurociência contemporânea superou esse debate. Hoje sabemos que a questão não é *natureza ou criação* — mas **natureza com criação, ao longo do tempo.**

A Tríade: Genes × Ambiente × Tempo



Nenhum dos três eixos é suficiente isoladamente. A interação entre eles, em momentos específicos do desenvolvimento, é o que determina o desfecho clínico. Isso explica por que irmãos gêmeos idênticos podem ter trajetórias completamente diferentes.

Vulnerabilidade e Resiliência



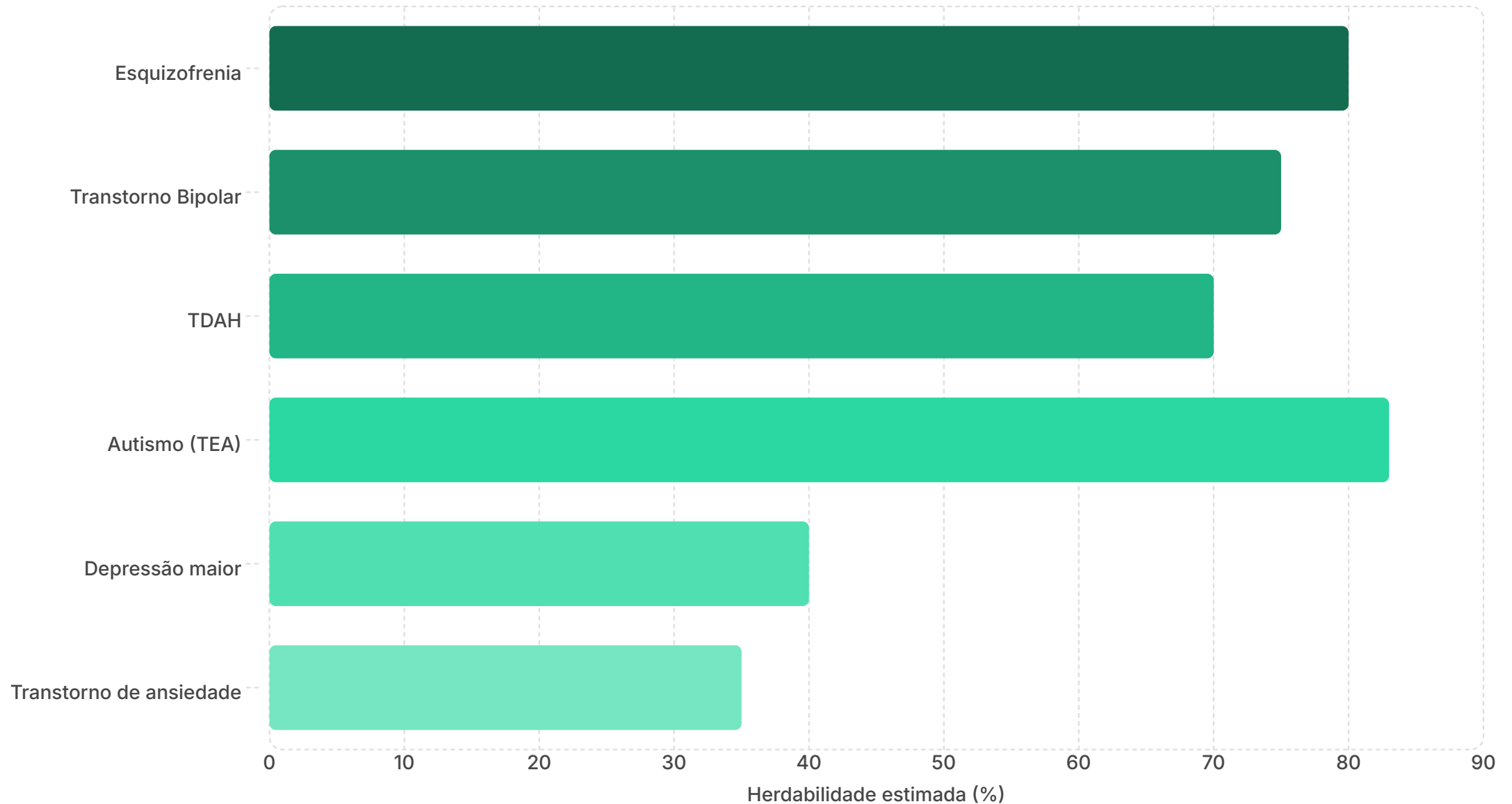
Vulnerabilidade e resiliência não são traços fixos. São resultantes dinâmicas da interação entre fatores de risco e proteção ao longo do desenvolvimento. A psiquiatria preventiva atua justamente nesse equilíbrio.

**"Genes aumentam
probabilidades.
Eles não determinam
destinos."**

A genética psiquiátrica moderna trabalha com **polígenos de risco** — centenas ou milhares de variantes de pequeno efeito. Nenhuma variante isolada "causa" um transtorno mental. O risco é distribuído, contextual e modulável.

Herdabilidade das Psicopatologias

Transtorno



Alta herdabilidade indica forte influência genética — **não inevitabilidade**. O restante da variância é explicado por fatores ambientais, epigenéticos e interações GxE. A distinção é clinicamente e eticamente fundamental.



BLOCO 5

Fatores de Risco para Psicopatologias

Nenhum transtorno mental tem uma causa única. A psiquiatria contemporânea adota um modelo **multifatorial e dimensional**, em que múltiplos fatores de risco interagem ao longo do desenvolvimento para aumentar — mas nunca determinar — a probabilidade de adoecimento.

Fatores de Risco ao Longo da Vida

Período	Fatores Biológicos	Fatores Psicossociais
Pré-natal	Infecção materna (influenza, CMV, toxoplasmose), desnutrição, exposição ao álcool, prematuridade, complicações obstétricas	Estresse materno intenso, ausência de suporte social, pobreza
Infância	Traumatismo craniano, infecções do SNC, privação sensorial precoce	Trauma, negligência, abuso físico ou sexual, apego inseguro, institucionalização
Adolescência	Uso de cannabis, álcool e outras substâncias, privação de sono crônica	Bullying, isolamento social, estresse acadêmico intenso, violência comunitária
Vida adulta	Doenças clínicas crônicas, inflamação sistêmica, lesões cerebrais	Eventos traumáticos, perda de suporte social, dificuldades econômicas, trabalho

Fatores Transdiagnósticos

Alguns fatores de risco não são específicos de um transtorno — eles aumentam a vulnerabilidade para múltiplos diagnósticos. Essa perspectiva **transdiagnóstica** é central na psiquiatria moderna (*Psychological Medicine*, 2025).



Trauma precoce

Aumenta risco para depressão, TEPT, psicose e transtornos de personalidade.



Cannabis na adolescência

Associada a maior risco de psicose, depressão e dependência química na vida adulta.



Isolamento social

Fator de risco robusto para depressão, ansiedade, psicose e declínio cognitivo.



Estresse crônico

Ativa o eixo HPA, eleva cortisol e produz neurotoxicidade hipocampal.

O Conceito de Fator Protetor

O que protege?

- Apego seguro na infância
- Suporte social consistente
- Acesso a educação de qualidade
- Regulação emocional eficaz
- Coesão familiar e comunitária
- Acesso precoce a tratamento de saúde mental

Como os fatores protetores atuam?

Eles não eliminam o risco genético — mas modulam a expressão fenotípica. Atuam **reduzindo o impacto biológico** do estresse, fortalecendo circuitos de regulação emocional e promovendo resiliência epigenética.

- Fatores protetores são alvos legítimos e eficazes de intervenção preventiva em saúde mental.



Resiliência: Uma Propriedade dos Circuitos

Resiliência não é ausência de sofrimento. É a capacidade de **manter ou restaurar o funcionamento** diante da adversidade. Neurologicamente, envolve a flexibilidade dos circuitos pré-frontais de regulação emocional e a robustez dos sistemas de recompensa e de significado.

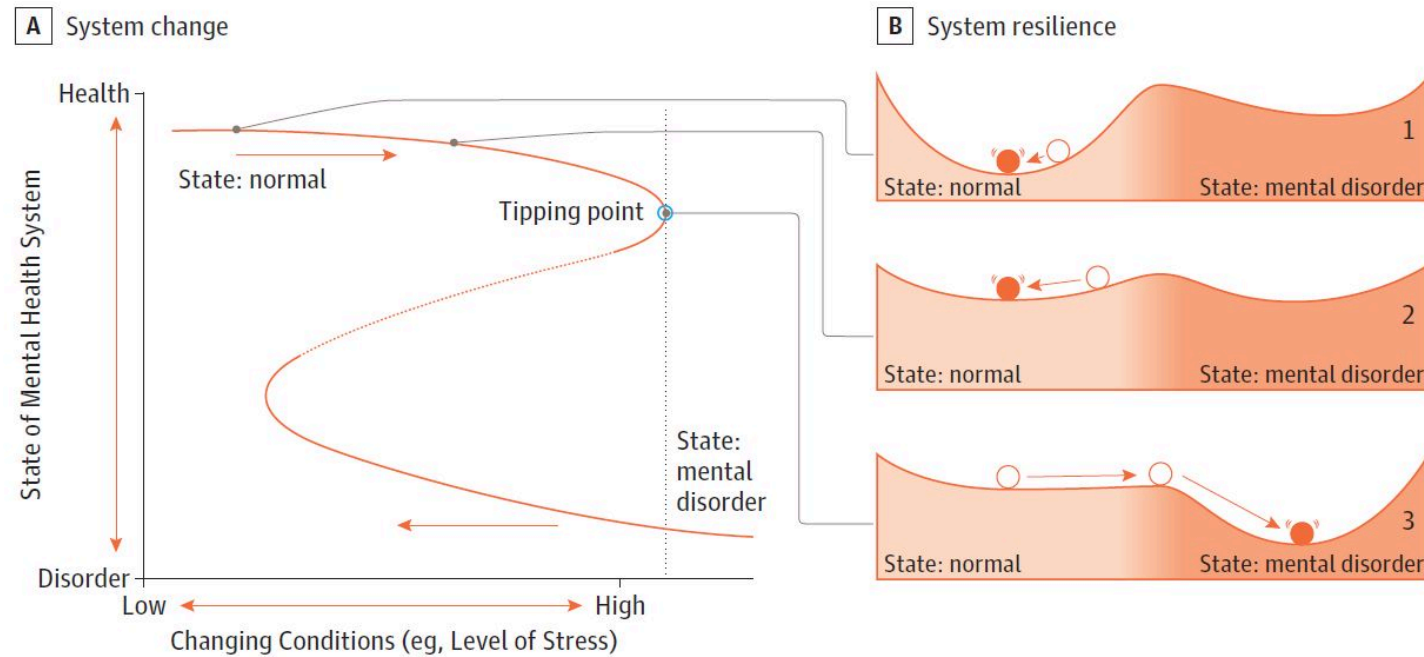
Resiliência é modificável

Pode ser fortalecida por intervenções psicológicas, sociais e, em alguns casos, farmacológicas.

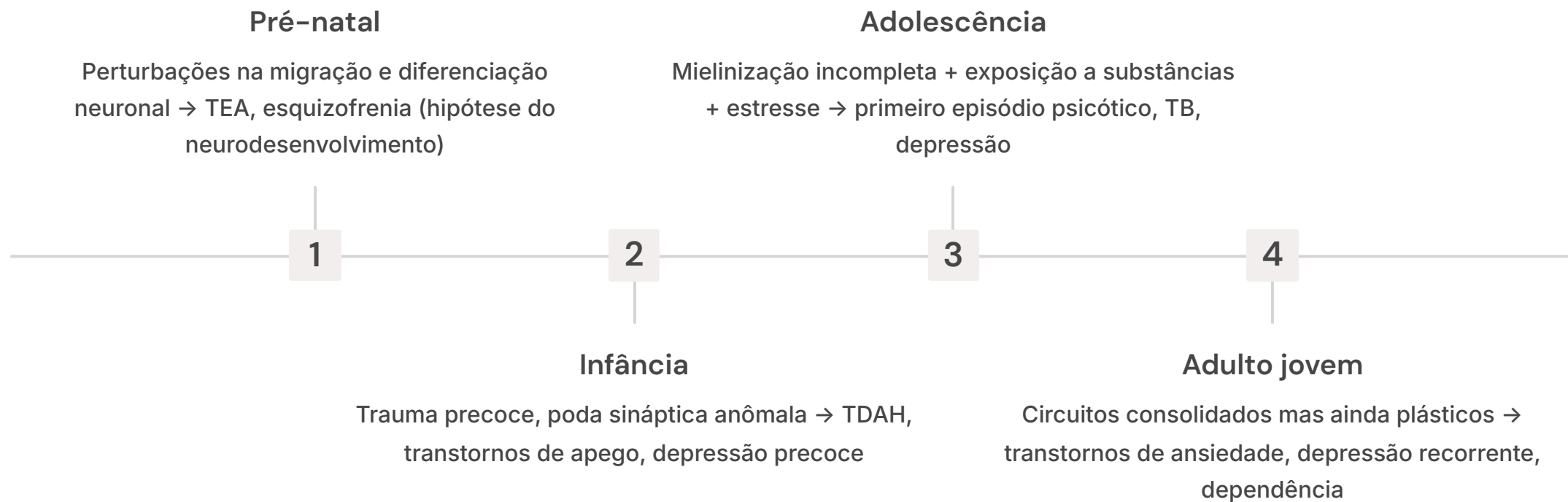
Resiliência não é universal

Uma pessoa pode ser resiliente em um domínio (trabalho) e vulnerável em outro (relacionamentos). A avaliação deve ser sempre contextualizada.

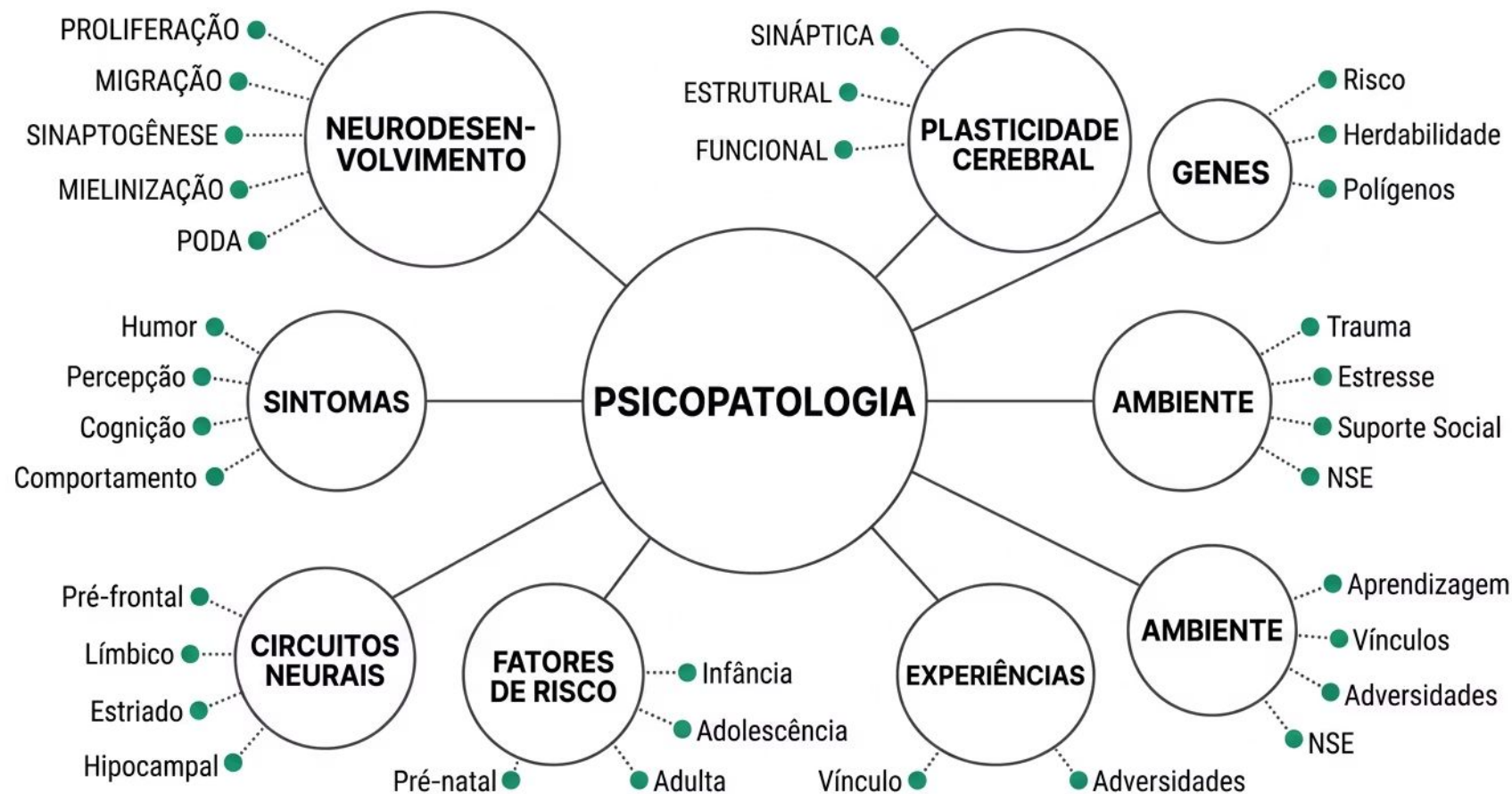
Figure 2. Critical Slowing Down as an Early Warning Sign for Transition in Mental State



Psicopatologia no Contexto do Neurodesenvolvimento



Tudo Conectado: O Mapa da Psicopatologia



Referências Bibliográficas

Literatura Científica

- *Scientific Reports* (2026): desenvolvimento cerebral pré e pós-natal — crescimento de substância branca e cinzenta
- *Glia* (2019): micróglia, plasticidade sináptica e mielinização
- *World Psychiatry* (2021): atlas de fatores de risco e proteção para transtornos mentais
- *JAMA Psychiatry* (2017): modelos dinâmicos do surgimento dos transtornos mentais
- *Psychological Medicine* (2025): fatores ambientais transdiagnósticos para esquizofrenia, transtorno bipolar e depressão

Livros-texto

- Dalgalarondo P. *Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais*
- Kandel ER et al. *Principles of Neural Science*
- Purves D. *Neuroscience*
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*
- Casey BJ et al. Development of the adolescent brain. *Dev Sci*, 2008
- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*, 2010
- McGorry PD. Clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry*, 2010