

NUTRIÇÃO E ENCÉFALO¹

Dr. Nelson Chaves²

Há uma estreita relação entre a nutrição e o desenvolvimento do encéfalo. A desnutrição, incidindo no período de crescimento rápido do encéfalo, é altamente prejudicial à instalação das funções nervosas superiores e pode trazer deficiências intelectuais irreversíveis.

Introdução

A má nutrição calórico-protéica e a protéica, expressas sob as formas mais nítidas no marasmo e kwashiorkor, constituem problemas nutricionais dos mais sérios na atualidade, em face de sua elevada incidência nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento.

De um modo geral, as conseqüências oriundas das carências alimentares atingem, preferencialmente, os grupos mais vulneráveis da população. Entre estes, encontra-se o grupo etário de 1 a 4 anos, cujo coeficiente de mortalidade constitui um índice seguro de saúde e de nutrição de um determinado grupo populacional.

Diversos estudos têm evidenciado elevado coeficiente de mortalidade no grupo etário de 1 a 4 anos, 20 a 30 vezes superior nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. A causa de morte das crianças deste grupo etário, outrora atribuída a diarreias e outras infecções benignas como o sarampo e a varicela, na realidade está ligada, direta ou indiretamente, à nutrição (1, 2).

Há, realmente, uma relação muito estreita entre a patogenia e a mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias e o estado de nutrição das populações.

Um estudo realizado por Béhar, na Guate-

mala, sobre o número de óbitos ocorridos em quatro grupos de populações rurais, revelou que, de 109 óbitos de crianças com menos de 5 anos, 38 eram casos típicos de desnutrição calórico-protéica grave acompanhada de edema (kwashiorkor), e dois eram casos de desnutrição grave sem edema (marasmo) (3).

Os estudos efetuados nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento visavam, especialmente, determinar os efeitos da nutrição sobre o desenvolvimento físico. Recentemente, tem-se procurado relacionar sua repercussão sobre o desenvolvimento mental.

Está suficientemente comprovado que a desnutrição grave, em crianças entre 6 meses e 5 anos de idade, repercute seriamente na atividade psicomotora.

Segundo Cravioto, é surpreendente que não se tenha prestado a devida atenção ao desenvolvimento psicobiológico, embora, desde as primeiras descrições da desnutrição calórico-protéica em crianças, tenham sido observadas alterações da conduta como sintomas iniciais, com prevalência durante toda a doença e que a recuperação da conduta normal poderia ser considerada um dos melhores índices para o prognóstico (4).

Existe a opinião de que isto resultou, em grande parte, do pouco conhecimento que se tinha sobre a nutrição e a atividade do sistema nervoso central.

Com o decorrer do tempo e um apreciável número de trabalhos experimentais, o assunto "Nutrição e desenvolvimento do encéfalo" passou a despertar grande interesse. Surgiram, então, os estudos sobre as relações entre o rendimento escolar e a nutrição e as obser-

¹Conferência proferida no IX Congresso da Associação Latino Americana de Ciências Fisiológicas, realizado em Belo Horizonte, Minas Gerais, de 7 a 12 julho de 1969.

²Professor de Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco e Diretor do Instituto de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco.

vações da atividade elétrica do córtex cerebral, em crianças e adultos desnutridos.

Stoch e Smythe (4) na África do Sul, "têm seguido longitudinalmente dois grupos, cada um deles composto de 18 crianças negras de 10 meses a 2 anos de idade, e 3, entre 2 e 3 anos. No início do estudo nenhuma das crianças apresentava evidência de distúrbios orgânicos, além de gastroenterite, que respondia rapidamente ao tratamento. A diferença essencial entre os dois grupos estava em seus estados nutricionais, de acordo com os resultados obtidos pelas medidas antropométricas."

"O grupo considerado melhor nutrido incluía crianças que permaneciam, durante todo o dia, em creches, onde recebiam alimentação adequada e suplementação de vitamina, enquanto os pais trabalhavam. As crianças mal nutridas foram vistas, inicialmente com a idade aproximada de 1 ano, sendo subseqüentemente examinadas a intervalos de 6 a 12 meses. Embora as famílias do grupo melhor nutrido tendessem a aumentar e ter maiores encargos, maiores chances de trabalho e um nível educacional ligeiramente mais elevado, ambos os grupos foram considerados pertencentes ao mais baixo nível econômico."

Os resultados das medidas antropométricas e dos testes de inteligência revelaram que em todas as idades a altura, o peso, a circunferência craneana e o quociente intelectual das crianças estavam bem mais abaixo dos valores normais, no grupo desnutrido (4).

Em Bogor, na Indonésia, foram observadas 107 crianças de 6 a 12 anos de idade, sendo utilizados os testes de inteligência e o eletroencefalograma. O estado nutricional dessas crianças foi observado através de um estudo prévio, realizado no período pré-escolar. Os valores mais baixos foram constatados em crianças que tinham sofrido de desnutrição e que demonstraram sinais clínicos de deficiência de vitamina A, dos 2 aos 4 anos de idade; os mais elevados foram observados em crianças que não tinham sido diagnosticadas como portadoras de má nutrição (5).

Mönckeberg estudou, no Chile, o desenvolvimento psicomotor em pré-escolares, per-

tencentes a três diferentes condições econômicas, constatando, em 43% das crianças, desenvolvimento psicomotor retardado, principalmente nos grupos em que prevalecia a desnutrição e um baixo nível social e cultural (6).

A fim de separar os diferentes fatores que contribuem para este retardamento, o autor estudou 400 pré-escolares, com baixo nível econômico-social, levando em consideração o nível educacional dos pais, qualidade da dieta, condições sanitárias, idade em que se instalou a desnutrição, quociente intelectual dos pais, etc. Os resultados demonstraram que a desnutrição afeta o desenvolvimento psicomotor. A circunferência craneana das crianças desnutridas apresentavam-se abaixo do normal.

Segundo o autor, "os dados experimentais mostram que a desnutrição severa nos primeiros 5 meses de vida provoca alterações no sistema nervoso central e uma diminuição do tamanho do encéfalo. As lesões produzidas nesta etapa do desenvolvimento do sistema nervoso central parecem ser definitivas, uma vez que a observação destas crianças até aos 7 anos de idade demonstram um significativo retardamento do desenvolvimento físico e psicomotor" (6).

Numa reunião promovida pela UNESCO, da qual participaram eminentes cientistas, foi mencionado o seguinte: "Em numerosos países a subalimentação e a má nutrição, ligadas, sobretudo, à falta de proteínas, de uma parte, e à carência de estímulos intelectuais, de outra, devido à ausência ou insuficiência de escolaridade e de formação profissional, têm, por consequência, uma vida mental retardada".

Continua o relatório: "Sabemos, de acréscimo, que em certos domínios os retardados mentais não podem mais ser recuperados, se certas aprendizagens, notadamente as ligadas à aquisição da linguagem, não forem feitas em uma idade conveniente" (7).

Coursin (8) afirma que os dados obtidos por diversos pesquisadores em todo o mundo são, virtualmente, os mesmos e indicam uma íntima relação estatística entre o funcionamento deficiente do sistema nervoso central e os sin-

tomas físicos da má nutrição, no que se refere à estatura, peso, circunferência craneana, etc.

Estudos realizados na Itália, Algéria, Ceilão e Uganda, em crianças portadoras de kwashiorkor, constataram a existência de traçados anormais no eletroencefalograma, em grande número de casos. A maioria dessas crianças parecia melhor com o tratamento, sugerindo que os traçados anormais podem ser devidos, pelo menos em parte, às alterações bioquímicas transitórias, mais do que a distúrbios permanentes do encéfalo (9).

Jelliffe (9) afirma que "na época de Napoleão, um exército podia marchar sobre seu estômago; entretanto, no século XX o progresso econômico e tecnológico de uma nação está relacionado, em grande parte, ao poder do cérebro treinado dos seus cidadãos".

Referindo-se à desnutrição calórico-protéica, resalta Cravioto: "As descrições feitas por diversos autores indicam que a apatia é, provavelmente, a característica individual observada com maior frequência; os pacientes graves parecem ter perdido toda a curiosidade e o desejo de exploração, tão característicos da criança normal. A renovação do interesse é considerada um dos sinais mais seguros de melhoria" (3).

Citando Wilson, classifica três categorias de apatia: 1) primordialmente fisiológica; 2) de nível comunitário; 3) característica da cultura regional. Afirma ainda Cravioto que, na deficiência calórico-protéica a apatia é do tipo misto e ressalta o papel da relação mãe/criança no desenvolvimento intelectual desta última.

E continua: Para determinar a possível relação entre as carências nutricionais e o funcionamento do sistema nervoso central, três métodos têm sido utilizados: a eletroencefalografia clínica; a resposta a provas psicológicas e a avaliação do desenvolvimento das funções cerebrais" (3).

Dividiremos este trabalho em três partes: 1) Experimentação em animais de laboratório; 2) Observações no humano; e 3) Metabolismo do encéfalo, especialmente do cérebro e atividades.

Experimentação

As técnicas empregadas em animais de laboratório têm utilizado, preferencialmente, as provas de aprendizagem em labirinto; reflexos condicionados; injeção ou ingestão de extratos de encéfalo; relação entre o desenvolvimento do encéfalo—no embrião e após o nascimento—e o desenvolvimento corporal.

Widdowson estudou os efeitos da deficiência nutricional sobre o desenvolvimento psicobiológico, em ratos e porcos. Segundo o autor, "o crescimento do encéfalo é muito rápido durante as duas primeiras semanas de vida, e no fim deste tempo ele atinge 66% do seu tamanho normal. O corpo, nesta época, atinge apenas 8% do seu peso normal. O crescimento do encéfalo começa, então, a diminuir, permanecendo lento durante todo o tempo em que o corpo está se desenvolvendo mais rapidamente - entre 6 e 10 semanas, o que corresponde à época da puberdade, no homem" (10).

Platt e colaboradores (9) em suas experiências, demonstraram que filhotes de cadelas desnutridas apresentavam alterações do sistema nervoso central, atetose, ataxia, alterações estas que persistiam por alguns meses. Também foi observado aumento da cromatólise nos núcleos das células da oligodendrogia e, nos casos mais graves, alterações dos Corpos de Nissl.

Platt, citado por Richter, observou, no cão com deficiência protéica, "atividade elétrica anormal do encéfalo: os ritmos nos mais são substituídos pela eclosão de ondas agudas e irregulares" (11).

Segundo Ritcher, "o clássico ponto de vista de que o encéfalo é menos atingido pela desnutrição severa do que o organismo foi confirmado por Lehr e Gayet, que não descobriram alteração na proteína, nitrogênio total ou teor de DNA no córtex cerebral de ratos adultos mantidos, por mais de 3 meses, com dietas de baixo teor calórico-protéico. Apesar da severa perda de peso corporal, os animais não apresentavam sinais de letargia e apenas um certo grau de nervosismo. Entretanto, há evidência de que a desnutrição pode afetar o peso

e o desenvolvimento do encéfalo do feto: privando-se de alimentos camundongos prenhes, verificou-se do aparecimento de ninhadas com más formações congênicas, o que poderia ser prevenido com a suplementação de glicose ou aminoácidos, até o 9º dia do jejum. No rato recém-nascido, uma dieta pobre em proteína pode causar uma redução de 40% no peso do encéfalo, em comparação com os animais do grupo controle normalmente alimentados; pode ainda produzir um retardamento da diferenciação normal dos neurônios e prejudicar a maturação do comportamento (11).

O autor cita os trabalhos de Rajalakshmi e colaboradores, os quais estudaram, no rato, os efeitos da deficiência protéica, procurando relacionar as alterações do comportamento com as alterações bioquímicas no encéfalo. Animais de 1, 6 e 12 meses foram submetidos, durante 4 meses, a dietas de baixo e elevado teor protéico, suplementadas com sais minerais e vitaminas. Utilizaram o teste de aprendizagem da diferenciação visual em labirinto. Os animais tinham que fazer a distinção entre diagramas de barras pretas verticais e horizontais. Em seguida, os encéfalos eram analisados para determinação do teor de aminoácidos, sendo determinadas as atividades de 10 enzimas diferentes. Foram constatadas, nos animais com deficiência protéica, alterações de comportamento e das determinações bioquímicas. Estas alterações eram evidentes nos três grupos de idade, sendo maiores, entretanto, nos animais submetidos à deficiência protéica nas primeiras etapas da vida, principalmente na discriminação dos testes de aprendizagem. Os animais em deficiência protéica apresentavam também diminuição da atividade dos seguintes enzimas: glutamatodehidrogenase, glutamatodecarboxilase, glutamatopiruvato-aminotransferase e outros enzimas ligados ao metabolismo do ácido glutâmico. Os teores de alanina, ácido aspártico e GABA revelaram-se consideravelmente inferiores nesses animais. Houve recuperação parcial com a restauração protéica da dieta, durante dois meses (11).

Barnes e colaboradores estudaram a aprendi-

zagem em labirinto, em ratos submetidos a restrição alimentar durante três semanas. Foram utilizados animais desmamados aos 21 dias e submetidos a uma dieta muito pobre em proteínas, durante 8 semanas. Quando os animais tinham de 6 a 9 meses de idade, foi determinada a discriminação visual em labirinto. Os ratos submetidos à privação de alimentos, antes e após o desmame, revelaram erros significativamente mais frequentes do que os animais do grupo controle (12).

Curley e Lineberger estudaram o papel da subnutrição sobre o crescimento e a composição do encéfalo do rato. Os valores do peso corporal, peso do encéfalo, DNA, RNA, lipídeos e proteínas revelaram-se significativamente mais baixos nos animais do grupo experimental do que nos ratos do grupo controle, da mesma idade. Os animais mantidos em dietas restritas, até os 17 dias de idade, não recuperaram os teores normais de DNA e RNA do encéfalo, mesmo quando alimentados *ad libitum* até os 110 dias de idade.

Chase, baseado no desenvolvimento rápido do sistema nervoso após o nascimento, estudou a síntese de mielina em animais. Utilizou o "sulfatídeo" para estudar a formação da mielina, uma vez que esta substância é amplamente encontrada nas fibras nervosas mielínicas, sendo um componente da bainha de mielina. Dezasseis a 20 ratos, com 12 horas de idade, foram utilizados neste estudo, sendo submetidos à privação nutricional. O autor observou que a restrição era associada a uma diminuição da síntese do "sulfatídeo", diminuição esta que não foi corrigida, mesmo com a retomada do alimento. Os resultados indicam que a boa nutrição é essencial à formação do sistema nervoso e da mielina, no rato jovem (13).

Mólnár e colaboradores, em estudo experimental realizado em nosso laboratório, determinaram o eletroencefalograma de ratos nascidos de mães alimentadas com dietas contendo 8% de caseína comercial (6,8% de proteínas), os quais foram mantidos na mesma dieta após o desmame. Os autores observaram alterações da atividade elétrico-cortical. Serviram de controle ratos nascidos de mães que recebiam 18% de

caseína comercial (14,5% de proteína), sendo mantidos nesta dieta após o desmame. (Trabalho a ser publicado.)

Os autores estão estudando, nesses mesmos animais, as respostas de fuga condicionada, utilizando, como estímulo condicionado, o som de um oscilador de áudio e como estímulo incondicionado o choque elétrico de 40 "volts".

Nováková e colaboradores, na Checoslováquia, demonstraram que ratos desmamados precocemente se adaptam mais lentamente aos estímulos condicionados do que os desmamados na idade normal (5).

"Os ratos desmamados aos 15 dias de idade e alimentados com uma ração padrão apresentavam menor capacidade para aprender e recordar o aprendizado em labirinto do que os desmamados no 30º dia. Quando os ratos eram desmamados precocemente e lhes era administrada uma ração de elevado teor de gordura respondiam ao teste de labirinto da mesma maneira ou melhor do que os desmamados mais tardiamente."

Há uma série ainda maior de trabalhos experimentais, quase todos revelando novos fatos, como: deficiência de aprendizagem em labirintos e na aquisição de reflexos condicionados, e alterações bioquímicas do encéfalo.

Observações no humano

Referindo-se ao desenvolvimento embriológico do encéfalo na espécie humana, afirma Coursin: "O desenvolvimento embriológico do encéfalo é um dos mais rápidos e extensos processos que ocorrem durante a gestação. O rápido crescimento do encéfalo persiste após o nascimento, adiantando-se mesmo ao desenvolvimento do resto do corpo. Com a idade de 4 anos, a criança apresenta 90% da massa total do encéfalo do adulto, coincidindo, com o aumento de tamanho, uma evolução complexa e contínua da anatomia, bioquímica e fisiologia do encéfalo" (8).

Segundo Scrimshaw, "na criança, o encéfalo atinge 80% do seu peso adulto aos 3 anos de idade, enquanto que o corpo atinge pouco mais

de 20% do seu peso adulto. Os três primeiros anos de vida no desenvolvimento de uma criança são comparáveis às 4 primeiras semanas de vida de um rato ou a 8 ou 10 semanas de um porco. À época do nascimento, o encéfalo humano aumenta de peso numa média de 1 a 2 mg por minuto" (14).

Os registros eletroencefalográficos têm revelado modificação na forma, frequência e amplitude das ondas, mesmo nos casos moderados de desnutrição.

Cravioto diz que, ao ingressarem no hospital, os pacientes portadores de desnutrição grave apresentam ondas poli-ritmicas, mono-ritmicas ou mono-sinusoidais. A frequência diminui consideravelmente e a amplitude é muito reduzida; os valores encontrados são de 30 a 50 "microvolts", ao invés de 150 a 200. Diz o autor que Valenzuela, utilizando o hidrato de cloral como sedativo, observou a ausência do ritmo rápido, que normalmente apresenta a criança sadia sob a influência do sedativo. Com o tratamento eficaz, o eletroencefalograma tendia, cada vez mais, a tornar-se igual ao das crianças sadias, quando a criança está em franca recuperação. A recuperação total é alcançada por volta de 40 a 50 dias.

Referindo-se às observações dos 47 casos estudados por Nelson e Dean diz Cravioto que em 5 pacientes foram observadas alterações totais nas zonas temporais do encéfalo. Admite que tais perturbações são consideradas como indicadores de uma reação local ao estado generalizado de super-hidratação intercelular, que é uma característica muito comum da desnutrição crônica grave. A origem habitual no lobo temporal pode ser apenas uma manifestação da tendência deste lobo a reagir mais facilmente do que outras regiões do encéfalo.

Com o grande desenvolvimento da biologia molecular, foi possível demonstrar a grande atividade do metabolismo protéico no encéfalo, dos mais elevados do organismo, sendo inferior apenas ao que se processa no fígado.

Outrora, admitia-se que o neurônio nutria-se, quase que exclusivamente, de glicose, sendo a deficiência deste nutriente a principal causa da alteração e da atividade.

Entretanto, os delicados estudos experimentais, que vêm sendo realizados em diversos laboratórios, ressaltam o ativo metabolismo protéico, o papel dos ácidos nucleicos na síntese de proteínas do encéfalo—especialmente do córtex cerebral, bulbo e substância reticular. A maior parte destes estudos refere-se ao córtex temporal e ao hipocampo.

O sistema nervoso, como outros órgãos dos mamíferos, contém um grande número de proteínas básicas, as quais existem em tôdas as frações subcelulares e realizam uma variedade de funções.

Niedle, referindo-se ao assunto, faz menção especial às histonas, proteínas básicas, ligadas química e anatomicamente ao DNA, que constituem a maior porção de proteínas básicas presentes no núcleo. Diz textualmente: “As histonas podem funcionar como reguladoras da ação gênica, como foi inicialmente sugerido por Stedman e Stedman, em 1950. Em particular, uma hipótese, atualmente em investigação em vários laboratórios, afirma que as histonas podem atuar no bloqueamento de certas regiões do DNA cromossômico, tornando-o incapaz de realizar a síntese de RNA. Por conseguinte, as histonas, controlando a síntese do RNA, regulam a síntese protéica na célula.” “Baseados nos estudos químicos e eletroforéticos, sugerimos que as histonas de vários órgãos das mesmas espécies são muito semelhantes. Contudo, têm sido observadas diferenças nas histonas de vários órgãos da galinha e do rato” (15).

Hydén (16) tem estudado bastante o metabolismo do encéfalo e formula as seguintes questões:

1. “A resposta bioquímica dos neurônios e da glia na aprendizagem difere das respostas após estímulos fisiológicos ou químicos?”

2. “A composição do RNA reflete a atividade nuclear e gênica quando o animal enfrenta uma situação pela primeira vez?”

Segundo o autor, “o teor de RNA aumenta na glia e nos neurônios durante a aprendizagem; durante o estímulo, por outro lado, êle aumenta nos neurônios, mas diminui na glia.” Na doença de Parkinson foram encontrados

teores elevadíssimos de RNA na glia. Originam-se, na glia, erros bioquímicos, na fase precoce do parkinsonismo, envolvendo a síntese de polinucleotídeos e as alterações dos teores de RNA nas células nervosas eram provavelmente secundárias.

Lajtha e Marks afirmam que está bem estabelecido que o metabolismo das proteínas do encéfalo é muito ativo. “Uma vez que há uma incorporação ativa de aminoácidos e o estado dinâmico no encéfalo adulto requer uma liberação equivalente de aminoácidos, ou seja, uma quebra protéica para ocorrer a incorporação sob circunstâncias fisiológicas. Uma comparação da atividade protéica em homogenato total de vários tecidos demonstra que a atividade do encéfalo é menor do que no fígado, porém maior do que do músculo. A maior parte das proteínas do encéfalo existe em estado dinâmico e a velocidade da quebra da molécula protéica é comparável à observada em outros tecidos *in vivo* e *in vitro* (17).

Altman diz que a proteína representa cerca de metade do peso do tecido nervoso e que as células nervosas apresentam um metabolismo protéico excessivamente elevado. Admite o autor que esta concentração protéica elevada é uma consequência do intenso trabalho realizado pelas células nervosas. Acrescenta: Se for êste o caso, seria justificável esperar alterações no metabolismo protéico, como consequência de alterações no comportamento e da atividade nervosa central” (18).

Mais adiante, escreve: “Não observamos alterações na incorporação de glicina e leucina nas células do lobo óptico de pássaros ou no núcleo geniculado lateral de ratos, quando os animais eram submetidos ao treinamento visual prolongado ou à ação de estímulos. Entretanto, foram observados leves, porém significativos, aumentos na incorporação de leucina no núcleo coclear sob estímulo auditivo intenso, crônico ou agudo” (18).

Como uma evidência da importância do metabolismo do encéfalo, resalta a interpretação de diversas doenças mentais, como os erros metabólicos, os quais vem despertando muito interesse, ultimamente.

Estudos meticolosos têm revelado que esses erros metabólicos são devidos a alterações do complexo gene/enzima.

No domínio das doenças mentais, a esquizofrenia tem despertado muita atenção, sendo considerada, por alguns autores, resultante de um distúrbio metabólico no sistema nervoso central.

Chapman e Wolf (11) afirmam ter encontrado “uma relação entre a esquizofrenia e a presença de um enzima proteolítico no fluido cérebro-espinhal, produzindo polipeptídeos com atividade vaso-dilatadora. Entretanto, Coppen e Lewis não confirmaram esta descoberta; encontraram apenas traços de atividade enzimática em amostras de fluido cérebro-espinhal contaminado pelo sangue, e a distribuição era semelhante nas amostras colhidas nos esquizofrênicos e nos controles.”

Há referências sobre a presença, no plasma dos esquizofrênicos, de um fator que interfere no mecanismo normal do metabolismo dos hidratos de carbono e transferência energética, fator este que tem sido determinado medindo-se o seu efeito sobre a relação lactato-piruvato. Esta relação aumenta com a adição de plasma de indivíduos esquizofrênicos. O fator—uma proteína—é lábil e destruído pelo congelamento, por armazenamento; foi considerado específico para os esquizofrênicos adultos e ausente no plasma dos controles psicóticos e no dos normais (11).

Segundo Richter, “o fator encontrado no plasma de certos esquizofrênicos é, aparentemente, um anticorpo, produzido pela sensibilização a proteínas específicas, não havendo motivo para se acreditar que esteja relacionado à psicose esquizofrênica” (11).

Acrescenta: “Não há ainda evidência de qualquer mecanismo geral causador da esquizofrenia e a única anormalidade bioquímica conhecida é o teor de DNA dos cromossomos.”

O autor diz que existem algumas condições diferentes, nas quais a anormalidade mental está ligada a um erro nato do metabolismo. “Em tais condições, o retardamento mental é, aparentemente, um fenômeno secundário, desde que a alteração metabólica primária tem

sido identificada no fígado ou outros órgãos, mais do que no encéfalo.” O autor refere-se à homocistinúria, a qual é um dos mais comuns erros metabólicos, associado com o retardamento mental, secundando apenas a fenilcetonúria, em frequência.

Uma das mais conhecidas dessas doenças, ligadas a erros metabólicos, é a fenilcetonúria, a qual é acompanhada do retardamento mental precoce. E provocada pela ausência do enzima, que transforma a fenilalanina em tirosina. A fenilalanina permanece em quantidade excessiva, no sangue, acompanhada do ácido fenilpirúvico, o qual passa a existir na urina. O excesso de aminoácido perturba a maturação do encéfalo e interfere no transporte e captação de outros aminoácidos, no órgão (19).

Nesta doença, observa-se também deficiência da produção de melanina. Sua repercussão sobre o desenvolvimento mental é tamanha que Folling (20), concluindo que era produzida por um erro nato do metabolismo da fenilalanina, propôs o nome de “imbecilidade fenilpirúvica”. Foi também denominada oligofrenia fenilpirúvica.

Um outro erro metabólico importante, repercutindo também no desenvolvimento mental, é a deficiência enzimática de utilização da tirosina, a qual repercute na formação da adrenalina. As alterações do metabolismo incompleto da fenilalanina e da tirosina constituem exemplos evidentes da interrelação entre os genes e enzimas. Por falta de gene apropriado, há deficiência de determinado enzima e isto faz deter o metabolismo em determinado ponto. O aminoácido não é utilizado e passa a existir em maior concentração no sangue, o que prejudica o metabolismo de um modo geral, inclusive no sistema nervoso central (21).

“Em certos números de distúrbios, tais como a fenilcetonúria e a galactosemia, existe uma evidente relação entre a dieta e a inteligência. Se crianças portadoras destes distúrbios metabólicos não recebem uma dieta adequada, sua capacidade intelectual torna-se significativamente retardada” (21).

E significativo que esses erros natos do metabolismo repercutem, quase sempre, no

sistema nervoso central. O fato leva a justificar que os estudos sobre o metabolismo concentrem-se no sistema nervoso central, do mesmo modo que se têm concentrado no fígado, músculos e sangue. É uma nova linha de pesquisas, de suma importância para o estudo dos distúrbios mentais e do retardamento mental em crianças.

Jacob e Mandel (22) realizaram um estudo detalhado sobre o metabolismo do ácido nucléico no sistema nervoso central. Dizem os autores: "O estudo da distribuição dos nucleotídeos livres do encéfalo, o qual apresenta um grau muito elevado de fosforilação dos nucleotídeos, fornece dados sobre o equilíbrio metabólico "in vivo", de células de diferentes áreas. A informação sobre a concentração de nucleotídeos livres no tecido "in vivo" é um controle útil para as experiências "in vitro". Durante o desenvolvimento filogenético, a concentração de nucleotídeos livres aumenta substancialmente. As modificações nos reservatórios do nucleotídeo livre são indicadores dos mecanismos de adaptação às necessidades bio-sintéticas do crescimento e atividade funcional."

"O estudo da distribuição do RNA em várias áreas do sistema nervoso central apresenta uma considerável diferença de uma zona a outra. Levando-se em conta o número de células da glia, parece que as células do córtex são muito ricas em RNA. A distribuição de RNA nas frações subcelulares apresenta variações em cada zona do encéfalo, mas em todos os casos 1/3 do RNA total é encontrado nos ribossomos, enquanto 10 a 24 do seu teor "de acordo com a zona" é observado na fração mitocondria maior" (22).

"A bio-síntese do RNA é muito intensa no sistema nervoso central. A atividade do RNA polimerase no encéfalo é mais elevada do que a de todos os outros tecidos, excetuando o fígado. Como em outros tecidos, o RNA de tipo mensageiro é encontrado no encéfalo, havendo uma rápida passagem do RNA neossintetizado do núcleo para o citoplasma" (22).

Referindo-se à aprendizagem, diz o autor que: "Nas experiências com a aprendizagem, que envolvem transferências de quantidades

indeterminadas, o teor de RNA por célula aumenta em 22 %, enquanto ocorre uma variação significativa da composição básica de RNA dos neurônios corticais."

"As alterações das funções do encéfalo (hipoxia, convulsões, hipotermia) são acompanhadas por distúrbios nos reservatórios de precursores de RNA. Inversamente, as alterações deste armazenamento podem impedir a função do encéfalo em geral e, especialmente, a capacidade de aprendizagem. Entretanto, não foi ainda demonstrada uma intervenção direta do RNA. A inibição da síntese do RNA mensageiro não parece afetar a aprendizagem e a memória, porém durante e depois da aprendizagem a composição do RNA no núcleo de algumas células nervosas especializadas era modificada por um curto período. Esta alteração parece ser devida à neo-síntese do RNA mensageiro. Por conseguinte, há uma correlação direta entre a inibição da síntese protéica em áreas especializadas do encéfalo e a capacidade de aprendizagem" (22).

Algumas experiências demonstram que a biosíntese do RNA e das proteínas pode ser bloqueada a níveis diferentes pela ação de antimetabólitos. Não há evidência, contudo, de que o efeito desses antimetabólitos sobre a atividade funcional seja uma consequência direta de um bloqueamento da síntese do RNA (22).

A actinomicina-D, poderoso inibidor da transcrição, bloqueando a síntese do novo RNA, intra-cerebral, "produz 83% de inibição na síntese do RNA do encéfalo, sem afetar a aprendizagem e a memória."

A puromicina bloqueia a síntese protéica ao nível de translação e atua como um competidor da transferência do RNA. Este antibiótico "produz uma inibição de 90% da incorporação dos aminácidos das proteínas no encéfalo do camundongo."

Jacob e Mandel citam ainda Flexner e colaboradores, os quais demonstram a correlação entre o grau e a duração da síntese das proteínas no hipocampo e córtex temporal, e uma perda de memória recente da aprendizagem em labirinto simples (22).

No que se refere à memória, diz Carlini (23): Durante os últimos anos havia se enraizado no espírito de muitos que as funções psíquicas, memória entre elas, não eram passíveis de investigação química." Cita Boerhaave, o qual afirmava, há 200 anos, que a mente não é, em nenhuma hipótese, um objeto para investigação química.

O autor menciona Tudishun, pai da moderna Neuroquímica, o qual assim se expressou: "Muitas formas de insanidade são, inquestionavelmente, as manifestações externas dos efeitos sobre o cérebro de venenos fermentados dentro do corpo. Estes venenos, nós seremos, eu não tenho dúvidas a respeito, capazes de isolá-los após sabermos a química normal do cérebro nos seus mínimos detalhes. E então virão, por sua vez, as grandes descobertas para as quais nossos esforços devem ser um dia dirigidos, ou sejam, as descobertas dos antídotos dos venenos, as causas da fermentação e os processos que a produzem".

O autor discute a interpretação filosófica sobre os fenômenos mentais, na qual "a memória deveria ser considerada como fenômeno abstrato" e discute a linha fisiológica, segundo a qual "todos os fenômenos mentais nada mais são do que a manifestação de alterações, normais ou não, do bioquimismo cerebral" (23).

Referindo-se ao efeito dos estimulantes ou depressivos no sistema nervoso central, diz o autor que a injeção de um estimulante como a estricnina, a picrotoxina e a anfetamina em animais de laboratório, logo após cada treino individual, faz com que estes memorizem uma tarefa mais rapidamente do que os animais do grupo controle. De outro lado, a administração de um depressivo, como o barbiturato ou CO₂, logo após o treino diário, faz com que o animal leve mais tempo para aprender ou mesmo não memorizar a tarefa. O efeito destas drogas sobre o aprendizado só é eficaz se forem administradas até cerca de 30 minutos após o treino diário.

As experiências realizadas com as planárias, mencionadas pelo autor e por diversos pesquisadores, são interessantes. As planárias são seres

rudimentares, vermiformes e com capacidade de regeneração; são capazes de memorizar um certo trajeto em um labirinto. Diz o autor: "Se após treinarmos uma planária, a seccionarmos em duas metades, esperarmos que a parte da cabeça ou cauda regenere numa outra planária completa e novamente a seccionarmos, para finalmente estudarmos as novas planárias, "filhas da 3ª geração" da planária que havia sido treinada, estas ainda são capazes de saber o caminho do labirinto." Essas experiências demonstram que a "memória deve estar relacionada com alguma entidade química que passou, juntamente com outras moléculas, para as partes regeneradas das planárias" (23).

"As planárias são seres canibais; se um destes animais devora partes de uma outra que tinha memorizado como andar em labirinto, ele passa a realizar a mesma tarefa sem ter sido treinado para tal. Quando uma planária não treinada se alimenta de extrato bruto de RNA, obtido de planárias treinadas, o animal sem treino passa a exercer a mesma tarefa; entretanto, se o extrato for previamente tratado por um enzima que destrói o RNA, essa transferência de aprendizagem não se verifica."

Carlini, em continuação ao seu trabalho, ressalta o papel do ácido ribonucléico nos fenômenos de memorização, citando experiências realizadas por Hydén e Ejuhady, os quais treinaram, durante 8 dias, ratos a subirem através de um fio para alcançar o alimento; os animais apresentavam diferenças qualitativas e quantitativas no RNA das células de Deiters, localizadas na zona vestibular (23).

O autor menciona ainda uma observação interessante em ratos: os animais usavam uma só pata anterior para alcançar o alimento contido em um recipiente. "Se estes animais forem treinados para usar a pata anterior oposta para executar esta tarefa e, em seguida, o RNA fordosado na área cortical correspondente a esta, verificam-se diferenças significativas no teor deste ácido nucléico." Esses trabalhos, segundo o autor, foram executados pelo grupo de Hydén, o qual, inclusive conseguiu montar micro-métodos para determinar a

relação de bases púricas ou pirimidínicas no RNA de apenas 10 núcleos corticais.

Refere-se aos trabalhos de Brown e Cook, em ratos, e os de Cameron e colaboradores, no homem, sobre o ácido ribonucléico administrado, facilitando o aprendizado e a memória (23).

Informa que muitos autores, em vários laboratórios, conseguiram a transferência da memória de um animal doador (treinado) a um receptor (não treinado). Entretanto, esses trabalhos não foram confirmados e em virtude das dificuldades existentes neste campo, foi realizada uma reunião especial, da qual participaram 22 dos pesquisadores. Os eventuais artefatos que poderiam ocorrer nas experiências, tanto positivas quanto negativas, de transferência da memória através do RNA foram analisados.

Acrescenta o autor que a tendência atual é aceitar que em certas condições experimentais, em determinados animais, já é realmente possível a transferência da memória. Entretanto, surge a dúvida de se o RNA é a substância responsável pela memória, porquanto vários autores têm encontrado evidências mais favoráveis à participação de um polipeptídeo neste fenômeno.

Ao lado da interpretação da aprendizagem e da memória aparecem os estudos sobre excitação nervosa ligados ao metabolismo protéico.

As teorias sobre excitabilidade, excitação e condução do impulso nervoso têm se fundamentado, sobretudo, na permeabilidade de potenciais da membrana, fenômenos de despolarização de modificações do equilíbrio iônico.

As teorias de Bernstein, a saltatória de Huxley e Stampfli, a bomba de sódio e de potássio, os potenciais de repouso e de ação, todos, finalmente, baseiam-se nos fenômenos que ocorrem nas membranas.

Essas teorias não mencionam o possível papel das proteínas na excitação e condução do impulso nervoso.

Entretanto, a idéia da participação da proteína na excitação vem de longe. Assim, Ungar informa sua origem há mais de um século, não

tendo despertado atenção em virtude da não disponibilidade de conhecimentos exatos, até então, sobre a estrutura das proteínas. Menciona o autor que Soula, Hirschberg e Winterstein observaram aumento na quebra da molécula protéica nas estruturas nervosas estimuladas. Cita Nassonov, o qual, em Lenigrado, em 1930, colheu observações para sua teoria da excitação, baseado na desnaturação das proteínas dos nervos e Geiger e colaboradores, os quais mediram a quebra da molécula protéica no encéfalo estimulado (24).

Com os conhecimentos da atividade do metabolismo protéico no encéfalo, ressurgiu uma teoria baseada na quebra da molécula protéica, formação dos polipeptídeos e mecanismo metabólico dos ácidos nucléicos.

Ungar e Romano, em experiências muito delicadas, utilizando ratos albinos machos, pesando de 250 a 350 gramas, encontraram um aumento nos SH titulável no encéfalo dos ratos estimulados, através dos seus nervos aferentes. A alteração revelou-se reversível com a restauração no estado de repouso. O aumento produzido pela excitação atinge principalmente os grupos SH presos a proteínas não dializáveis. Essas alterações são interpretadas como uma indicação do arranjo estrutural de certas proteínas, as quais podem participar do mecanismo de excitação (25).

Ungar e colaboradores, estudando as modificações protéicas na excitação, observaram que o estímulo prolongado, além de provocar alterações estruturais, causa também a quebra das moléculas protéicas e o aparecimento da atividade proteolítica. As alterações provavelmente envolvem rupturas das ligações de hidrogênio, o que enfraquece a molécula protéica e, talvez, mude sua afinidade para ions diferentes. É provável que tal processo desempenhe um papel no mecanismo da excitação (26).

O referido autor, nos seus estudos sobre os encéfalos de ratos, menciona a protease, cuja atividade aumenta com o estímulo e diz que, mais recentemente, resumiu o estudo deste enzima e definiu suas propriedades. Ele depende do SH, como algumas outras proteases celulares do tipo da catepsina. Sua atividade

aumenta quando se eleva a concentração de sódio, sendo este aumento inibido pela cubaína (24).

As proteases têm sido descritas no encéfalo por muitos pesquisadores. Os anestésicos gerais inibem este enzima tanto *in vivo* como *in vitro*.

Diz Ungar que as modificações das proteínas nos neurônios, que se seguem à excitação, podem ser esclarecidas pelas experiências descritas. "Os resultados dessas experiências indicam que os modelos de comportamento, resultantes de repetidos estímulos, podem ser transferidos a animais não estimulados pela administração de peptídeos extraídos do encéfalo dos animais estimulados" (24).

O primeiro modelo de transferência de informação é a tolerância à droga, na qual uma resposta a um agente farmacológico é modificada em consequência de um contato prévio com este agente. Estudou ratos e cães sob o efeito da morfina. Os animais tornaram-se tolerantes à droga por uma série de injeções, progressivamente crescentes, na dose de 10 a 100 mg por quilograma de peso, no espaço de 14 dias. Os animais foram sacrificados e o encéfalo removido e congelado no gelo seco. Para cada grupo de animais tratados com morfina havia um grupo controle não submetido a tratamento. Os homogenatos dos extratos eram injetados intraperitonealmente em camundongos que não receberam nenhuma dose de morfina. Injetando-se extrato de encéfalo dos animais tratados nos não tratados, observa-se nestes últimos uma tolerância, a qual dura, pelo menos, 10 dias (24).

Em face desses resultados, o autor foi encorajado a verificar se as formas condicionais de aprendizagem de indivíduos treinados podem ser transmitidas a outros não treinados, através de algum material extraído do encéfalo dos primeiros.

A maioria dos animais reage a um súbito e estridente ruído, contraindo certos músculos esqueléticos e apresentando algumas alterações no sistema nervoso autônomo. Foi feita a seguinte experiência: um ruído foi produzido por um martelo de aço, batendo numa placa de metal. O martelo ligava-se a um cronômetro

elétrico, que lhe permitia bater cada 5 segundos. Para adquirir o hábito, os ratos foram submetidos a estes estímulos durante dois períodos de uma hora diária. Um adicional de 100 estímulos era feito cada dia, pela manhã, antes do primeiro período de estímulo. O hábito foi considerado completo quando os animais respondiam a 10 %, ou menos, dos estímulos em três experiências sucessivas (24).

Os ratos que haviam adquirido o hábito foram sacrificados, sendo removidos os seus encéfalos. O extrato do encéfalo destes animais foi injetado intraperitonealmente em um grupo de camundongos. O grupo controle também recebia injeção dos extratos, os quais, porém, procediam de encéfalos de ratos não treinados. Algumas horas antes da injeção, os camundongos eram testados com os 100 estímulos, para verificar se respondiam normalmente aos mesmos (24).

Os resultados demonstraram que as respostas ao ruído eram espetacularmente reduzidas nos animais que recebiam extratos do encéfalo de ratos treinados.

Ungar conclui que a excitação pode ser obtida como um resultado da aquisição de energia ou informação, podendo ser considerada, primariamente, um processo básico pelo qual os sistemas biológicos adquirem informação (24).

Quando as transformações consistem apenas em alterações reversíveis da super-estrutura das proteínas, a informação desaparece logo que a estrutura é restaurada, durando justamente o tempo necessário à transmissão da excitação de um neurônio a outro. Entretanto, as alterações irreversíveis da estrutura primária das proteínas, obtidas após estímulos repetidos, podem ser capazes de armazenar informação.

As experiências sugerem, continua Ungar, que a informação pode ser armazenada nos peptídeos que resultam da proteólise, a qual se observa quando o estímulo é prolongado. A maior parte das teorias químicas da memória admite que a informação armazenada é codificada na estrutura do RNA, o qual tem a capacidade de multiplicar-se (24).

Segundo o mesmo autor, tem-se levado em

conta a semelhança entre o processo da memória e o fenômeno imunológico. Acrescenta que é possível especular também sobre a capacidade de um peptídeo em dirigir o impulso nervoso no emaranhado das ramificações do neurônio. Os chamados “mediadores” do sistema nervoso, com possível exceção da acetilcolina, podem atuar simplesmente como mediadores para um grupo de neurônios. Julga possível que os peptídeos regularmente encontrados no sistema nervoso desempenhem papel em alguns modelos do comportamento.

Conclui o autor que os resultados das experiências acima referidas fundamentam, fortemente, a hipótese da armazenagem de informação no sistema nervoso em forma de estrutura química. O principal depósito da informação adquirida é a molécula protéica (24).

Finalmente, a excitação neuronal ou celular é acompanhada de modificações da proteína na estrutura estimulada.

Ora, é evidente a atividade metabólica protéica no sistema nervoso e a necessidade de proteínas ou seus metabólitos para o crescimento, desenvolvimento dos neurônios e formação de enzimas indispensáveis à atividade funcional do sistema nervoso central.

Se faltam os nutrientes ou sua suplência é deficiente, é inevitável a repercussão sobre a morfologia e fisiologia dos neurônios. Se essas deficiências incidem no período de desenvolvimento embriológico ou nos anos que se seguem ao nascimento—etapas do desenvolvimento rápido do sistema nervoso—a repercussão pode ser profunda e irreversível. Na época da formação da linguagem, as conseqüências podem ser muito graves.

Se considerarmos que no mundo subdesenvolvido é muito acentuada a deficiência alimentar, especialmente a protéica, nos primeiros quatro anos de vida, perceberemos a amplitude do problema.

Na América Latina, Ásia e África, onde a desnutrição é dominante, há uma perspectiva muito sombria: a de nos depararmos com legiões humanas, deficientes física e mentalmente, em situação de inferioridade em relação aos que foram, quando crianças, bem alimen-

tados. Serão legiões de verdadeiros “mutilados cerebrais”, que terão reduzida capacidade de aprender e educar-se, sempre em desvantagem, num mundo competitivo como o atual.

Conclusões

Os estudos experimentais e as observações em seres humanos levam a concluir que a *desnutrição grave nos primeiros quatro anos de vida é altamente prejudicial ao desenvolvimento do encéfalo, podendo acarretar conseqüências irreversíveis.*

Crianças com história de desnutrição grave, no período pré-escolar, geralmente apresentam deficiência de quociente intelectual, quando comparadas com escolares do mesmo grupo econômico-social, mas que não foram anteriormente acometidas pela desnutrição severa.

Recomendações

Considerando-se a vulnerabilidade do grupo etário de 1 a 4 anos e a velocidade do desenvolvimento do encéfalo neste período da vida, recomenda-se:

- Seja dada grande ênfase ao problema nutrição e desenvolvimento intelectual;
- Promover os meios necessários a amparar esse grupo etário, tendo em vista que o valor sócio-econômico do homem depende do tripé *saúde-nutrição-educação*, e que o adulto é, em grande parte, o que foi em criança;
- A mobilização de todos os esforços, no sentido de suprir, adequadamente, com calorias e nutrientes, esse grupo etário, uma vez que é muito grande o número de crianças abandonadas ou semi-abandonadas, após o desmame, na América Latina, Ásia e África.
- O problema da nutrição e desenvolvimento do encéfalo deve ser vivamente considerado nos programas gerais de educação, desde que no mundo altamente competitivo como o nosso, os indivíduos que sofreram desnutrição grave, na infância, não podem disputar nem adquirir conhecimentos, em comparação com os que foram bem nutridos;
- O máximo interesse pelo problema, mobi-

lização de todos os esforços para que haja uma nutrição adequada às crianças, no período do desenvolvimento de linguagem.

Resumo

Um número considerável de trabalhos tem evidenciado os efeitos da desnutrição protéica e calórico-protéica sobre o desenvolvimento físico e mental, especialmente no grupo etário de 1 a 4 anos. Os coeficientes de mortalidade neste grupo, nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, são 20 a 30 vezes mais elevados do que nos desenvolvidos.

Estudos recentes, em animais e no humano, têm demonstrado o importante papel da nutrição sobre o crescimento do encéfalo e o desenvolvimento intelectual.

O desenvolvimento fetal e embriológico do encéfalo é muito rápido, bem como durante os primeiros quatro anos de vida. Nesta etapa da

vida, 90% da massa encefálica total do adulto já está formada.

O metabolismo protéico é muito elevado no encéfalo, sendo inferior apenas ao realizado no fígado.

Tem-se verificado que, na aprendizagem, as concentrações de DNA e RNA variam nas diversas partes do encéfalo.

O grande progresso alcançado no campo da Biologia Molecular proporcionou o conhecimento sobre o importante papel do complexo gen/enzima no metabolismo do encéfalo; os erros natos do metabolismo, sendo mencionada a fenilcetonúria oligofrênica como um exemplo típico.

Devido à elevada incidência de desnutrição na América Latina, Ásia e África, faz-se necessária a realização de novos estudos, visando proporcionar às crianças dessas regiões um pleno desenvolvimento físico e intelectual. □

REFERENCIAS

- (1) Estados Unidos. *President's Science Advisory Committee. The world food problem*. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office. Págs. 3-15, 1967.
- (2) Berg, A. D. "Malnutrition and national development". *Dev Dig* 7(1):3-11, 1969.
- (3) Cravioto, J. "La desnutrición proteico-calórica y el desarrollo psicobiológico del niño". *Bol Ofic Sanit Panamer* 61(4):285-304, 1966.
- (4) Cravioto, J. "Nutritional deprivation and psychobiological development in children. Em: Pan American Health Organization. *Deprivation in psychobiological development*. Washington, D.C.: Scientific Publication 134, págs. 38-54, 1966.
- (5) Mental development and malnutrition. *J Amer Diet Ass* 52(4):319, 1968.
- (6) Mönckeberg, F. The effects of malnutrition and environment on mental development. Em: *American Institute of Nutrition—Western Hemisphere; Nutrition Congress II*. San Juan, 1968.
- (7) Maheu, R. "La recherche sur le cerveau et le comportement humain". *Chronique de l'Unesco* 14(4):166, 1968.
- (8) Coursin, D.B. "Undernutrition and brain function". *Borden's Rev Nutr Res* 26:1-16, 1965.
- (9) Jelliffe, D.B. "Effect of malnutrition on behavioral and social development". Em: Council on Foods and Nutrition—Western Hemisphere; Nutrition Congress. Chicago: American Medical Association, 1965.
- (10) Widdowson, E.M. "Nutritional deprivation in psychobiological development: studies in animals". Em: *Deprivation in psychobiological development*. Washington, D.C.: Pan American Health Organization, Scientific Publication 134, págs. 27-38, 1966.
- (11) Richter, D. "Protein metabolism in pathological states". Em: Peeters, H., ed. *Protides of the biological fluids*. Amsterdam: Elsevier, 1966.
- (12) Barnes, R.H., et al. "Influence of nutritional deprivation in early life on learning behavior of rats as measured by performance in a water maze". *J Nutr* 89(4):399-410, 1966.
- (13) Chase, H., Dorsey, J. y McRhawn, G. "Effect of malnutrition on the synthesis of myelin lipid". *J Amer Diet Ass* 52(1):67, 1968.
- (14) Scrimshaw, N.S. "Infant malnutrition and adult learning". *Dev Dig* 7(1):20-24, 1969.
- (15) Neidle, A. "Basic proteins". Em: Peeters, H., ed. *Protides of the biological fluids*. Amsterdam: Elsevier, 1966.
- (16) Hydén, H. "Genic stimulation of neurons and glia in learning with synthesis of adenine-uracil-rich RNA". Em: *Deprivation in psychobiological development*. Washington, D.C.: Pan American Health Organization Scientific Publication 134, 1966.
- (17) Lajtha, A. e Marks, N. "Cerebral protein breakdown". Em: Peeters, H., ed. *Protides of the biological fluids*. Amsterdam: Elsevier, 1966.
- (18) Altman, J. "Behavioral influences on the utilization of ³H leucine by the brain". Em:

- Peeters, H. *Protides of the biological fluids*. Amsterdam: Elsevier, 1966.
- (19) Craig, J.W. "Present knowledge of nutrition in inborn errors of metabolism". *Nutr Rev* 26(6):161-165, 1968.
- (20) Knox, W.E. "Fenilacetonuria". Em: Stanburg, J.B. *et al. Metabolopatias hereditarias*. Barcelona, Salvat, 1963.
- (21) "Early weaning, diet and intelligence". *Nutr Rev* 23(7):211-213, 1965.
- (22) Jacob, M, y Mandel, P. "Ribonucleic acid and the central nervous systems". Em: Peeters, H., ed. *Protides of the biological fluids*. Amsterdam: Elsevier, 1966.
- (23) Carlini, E.A. "Bases químicas da memória". *Rev Assoc Méd Bras* 14(7):155-160, 1968.
- (24) Ungar, G. "Configurational and hydrolytic changes of proteins on excitation; their role in information processing". Em: Peeters, H., ed. *Protides of the biological fluids*. Amsterdam: Elsevier, 1966.
- (25) Ungar, G. y Romano, D.V. "Sulphydryl groups in resting and stimulated rat brain; their relationship with protein structure". *Proc Soc Exper Biol Med* 97(2):324-326, 1958.
- (26) Ungar, G., Aschehim, E. Psychoyos, S. e Romano, D.V. "Reversible changes of protein configuration in stimulated nerve structures". *J Gen Physiol* 40(4):635-652, 1957.

La nutrición y el cerebro (*Resumen*)

Se ha demostrado en numerosos trabajos los efectos de la malnutrición proteínica y proteinocalórica en el desarrollo físico y mental, especialmente en el grupo de 1 a 4 años de edad. Las tasas de mortalidad de ese grupo en los países en desarrollo y subdesarrollados es de 20 a 30 veces mayor que en las naciones desarrolladas.

Los recientes estudios efectuados en el hombre y en animales han hecho relucir el importante papel que desempeña la nutrición en el crecimiento del cerebro y el desarrollo intelectual.

El desarrollo fetal y embriológico del encéfalo es muy rápido y lo mismo ocurre durante los primeros cuatro años de vida. En ese período se forma el 90 % de la masa encefálica total del adulto.

El metabolismo proteínico es muy activo en el cerebro y, aunque esa actividad es inferior a la del hígado, excede de la que se produce en otros órganos.

Se afirma que, en el proceso de aprendizaje, las concentraciones de DNA y RNA en el cerebro acusan diferencias perceptibles de una zona a otra.

El progreso considerable de los conocimientos de la biología molecular han revelado la importante función del complejo gen-enzima en el metabolismo del cerebro, y entre las aberraciones congénitas del metabolismo figura como ejemplo típico la oligofrenia fenilpirúvica.

La elevada prevalencia de la malnutrición en América Latina, Asia y Africa obliga a realizar nuevos estudios a fin de que los niños puedan alcanzar su pleno desarrollo intelectual y físico.

Nutrition and the brain (*Summary*)

A considerable number of studies has shown the effects of protein and protein-calorie malnutrition on physical and mental development, specially in the 1-4 year age group. It has been pointed out that mortality rates in this group in developing and underdeveloped countries is 20 to 30 times greater than in developed nations.

Recent studies, both in experimental animals and also with human subjects, have shown the important role played by nutrition on the brain growth and intellectual development.

Fetal and embryological development of the brain is very rapid and persists during the first

four years of life. By this time, 90% of the final mass of adult brain has been formed.

The active metabolism of proteins occurs in the brain. The proteinase activity is less than that in the liver, but is higher than that in other organs. The synthesis of proteins seems to be of the same order of magnitude in the brain as in the liver.

It has been claimed that, in the learning process, the concentrations of DNA and RNA in various areas of the brain show noticeable differences from one zone to another.

The great advances made in the knowledge of molecular biology have pointed out the important role of the complex gen/enzyme in

the brain metabolism, the inborn errors of metabolism of which phenylpyruvic oligophrenia is cited as a typical example.

Because malnutrition is so prevalent in Latin

America, Asia and Africa it is important that more preventive programs be implemented to permit children to reach their full potential intellectual and physical development.

Régime alimentaire et le cerveau (*Résumé*)

Un grand nombre de travaux ont démontré les conséquences des carences en protéines et en calories-protéine sur le développement physique et mental, notamment dans le groupe d'âge des 1 à 4 ans. On a constaté que dans ce groupe, le taux de mortalité est 20 à 30 fois supérieur dans les pays sous-développés et en voie de développement que dans les pays développés.

Il ressort des études récentes, chez l'homme comme chez l'animal, que l'alimentation joue un rôle important dans la croissance du cerveau et dans le développement intellectuel.

Chez le fœtus et l'embryon, le cerveau se développe très rapidement et poursuit sa croissance pendant les quatre premières années de la vie. A ce stade le cerveau adulte est définitivement formé à 90 pour cent.

Le cerveau est le siège du métabolisme des protéines. La protéinase est plus élevée dans le cerveau que dans tous les autres organes, le foie

excepté. La synthèse des protéines semble être du même ordre de grandeur dans le cerveau que dans le foie.

Les travaux ont permis d'observer des différences sensibles dans la concentration de DNA et de RNA d'une zone à l'autre du cerveau.

Les progrès importants enregistrés dans la connaissance de la biologie moléculaire ont permis de mettre en lumière le rôle capital dans le métabolisme du cerveau de l'ensemble gène-enzyme, ainsi que les défauts intrinsèques du métabolisme dont l'oligophrénie phenylpyruvique constitue l'exemple type.

Le problème des carences alimentaires est si grave en Amérique latine, en Afrique et en Asie qu'il mérite d'être étudié plus à fond si l'on veut que les enfants atteignent le plein développement de leurs possibilités intellectuelles et physiques.