

HUNGER AND HIDDEN FORMS OF MALNUTRITION:

the impacts on the formation of neural circuits and critical periods of brain development

FOME E AS FORMAS OCULTAS DE DESNUTRIÇÃO:

os impactos na formação de circuitos neurais e períodos críticos de desenvolvimento cerebral

Serfaty, Claudio Alberto¹

ABSTRACT

Chronic malnutrition and hunger are threats to the full development of the brain with great potential to compromise future generations, since they can have an impact on brain development. For this reason, severe malnutrition and hunger constitute a public health emergency, largely related to infant mortality and requiring prompt public policies action. However, in addition to the visible factors of malnutrition, our group drew attention to more subtle forms that present with small (or no) changes in anthropometric patterns. We are talking about hidden forms of malnutrition caused by nutritional deficiencies in essential nutrients, that is, those that depend exclusively on the diet: the amino acid tryptophan and omega-3 fatty acids. In this article, we will review the concepts of neural circuits refinement, and critical periods of development based on studies in animal models, including more recently described neuroimmune interactions. We will also review studies that show that malnutrition of essential nutrients can cause serious impacts on the development of the central nervous system with repercussions on developmental disorders such as ASD, schizophrenia, or even learning deficits observed in neurotypical children.

Keywords: Malnutrition; hunger; neural circuits; brain development.



NEUROCIÊNCIAS & SOCIEDADE

RESUMO

A desnutrição crônica e a fome são ameaças ao pleno desenvolvimento cerebral com grande potencial para comprometer gerações futuras, já que podem produzir impactos no desenvolvimento cerebral. Por este motivo, a desnutrição grave e a fome constituem uma emergência de saúde pública, amplamente relacionada à mortalidade infantil e que necessita de pronta ação do poder público. Mas para além dos fatores visíveis da desnutrição nosso grupo chamou a atenção para formas mais sutis que se apresentam com pequenas (ou nenhuma) alterações de padrões antropométricos. Estamos falando de formas ocultas de desnutrição provocadas pela carência nutricional de nutrientes essenciais, ou seja, aqueles que dependem exclusivamente da dieta: o aminoácido triptofano e os ácidos graxos ômega-3. Neste artigo vamos rever os conceitos de refinamento de circuitos neurais e períodos críticos do desenvolvimento a partir de estudos em modelos animais, incluindo as interações neuroimunes reveladas nos últimos anos. Também vamos rever os estudos que mostram que a desnutrição de nutrientes essenciais, pode causar sérios impactos no desenvolvimento do sistema nervoso central com repercussões sobre distúrbios do desenvolvimento como o TEA, a esquizofrenia, ou mesmo déficits de aprendizagem observados em crianças neurotípicas.

Palavras-chave: Desnutrição; fome; circuitos neurais; desenvolvimento cerebral .



INTRODUÇÃO

A fome, induzida pela desigualdade social é uma tragédia evitável que compromete o desenvolvimento infantil. No entanto a fome só foi compreendida na sua complexidade sócio-política após a valiosa contribuição do médico Josué de Castro na década de 1940 e seu clássico *Geografia da Fome* (Castro 1951). Segundo Josué de Castro, a fome não era um fenômeno descolado da realidade social, mas ao contrário, fruto de ações dos homens, de suas opções na condução de políticas econômicas. Trazendo em mente esta importante lição, nós, cientistas temos o dever de desempenhar uma atuação política dentro de nossas áreas de expertise que possa iluminar a discussão de temas sensíveis ao bem-estar e desenvolvimento humano: a divulgação da ciência.

No desenvolvimento infantil, a fome tem consequências visíveis por apresentar um quadro dramático de alterações antropométricas, suscetibilidade à infecções, desidratação aguda por diarreia e alta mortalidade infantil. Para aqueles que sobrevivem, em geral, espera-se um baixo aproveitamento escolar, dificuldades de alfabetização e a perpetuação das condições de desigualdade social entre as gerações. Somente nos últimos anos, o Brasil experimentou uma nova realidade: saiu do Mapa da Fome. Mas, como políticas públicas não podem ser descontinuadas impunemente, retornamos a esta triste e cruel realidade. Um quadro político de neoliberalismo explícito nos trouxe o negacionismo da ciência, políticas de estado mínimo e o desmonte de políticas públicas de redução de desigualdades. Vimos ao longo de 2020/2022 pessoas lutando para se alimentar nas “filas do osso” e diversos relatos de crianças desmaiando de fome nas escolas(1).

Um desastre de proporções inimagináveis, ainda mais quando pensamos no desenvolvimento infantil. Lembrando que o desenvolvimento pós-natal do cérebro ocorre durante períodos críticos nos quais os circuitos neurais em formação são extremamente sensíveis às variáveis ambientais como a nutrição adequada.

Nos últimos anos no Laboratório de Plasticidade Neural da UFF começou a investigar o que chamamos de formas ocultas de desnutrição que ocorrem em crianças com desenvolvimento somático/antropométrico aparentemente normal ou minimamente alterado: crescem e ganham peso, às vezes peso demais... crianças que consomem dietas normocalóricas ou mesmo dietas hipercalóricas e que apesar de conter calorias suficientes são deficientes em nutrientes essenciais, aqueles que só podem ser adquiridos pela alimentação. Estas carências podem comprometer o desenvolvimento cerebral nos primeiros anos de vida, impactando o desenvolvimento cognitivo, a educação e o pleno desenvolvimento do potencial individual. Dentre estas formas de má nutrição, podemos citar as carências nutricionais do aminoácido triptofano, precursor metabólico da serotonina e as carências de ácidos graxos ômega-3. Para compreendermos o real impacto destas formas de má nutrição vamos rever os conceitos básicos de desenvolvimento pós-natal do sistema nervoso central, desde a formação e refinamento dos circuitos neurais até os períodos críticos do desenvolvimento sensorio-motor-cognitivo (Serfaty, et al 2024).

A FORMAÇÃO DOS CIRCUITOS NEURAIS E OS PERÍODOS CRÍTICOS DO DESENVOLVIMENTO

Conexões entre neurônios se desenvolvem precocemente e dependem de pistas moleculares que incluem sinalização de adesão seletiva e repulsão, notadamente os sistemas dependentes de semaforinas, netrinas e efrinas (Huberman et al. 2008). No entanto, o refinamento destas conexões está relacionado à emergência de atividade elétrica colinérgica que resulta em atividade elétrica espontânea. Estes padrões foram reconhecidos por Wong e Shatz (Wong et al. 1993), precedem a atividade evocada baseada na neurotransmissão glutamatérgica e tem grande impacto no refinamento de conexões entre neurônios (Mrsic-Flogel et al. 2005). Finalmente, em períodos pós-natais (ou após a abertura dos olhos) a atividade elétrica evocada passa a predominar e os circuitos neurais passam por uma etapa final de diferenciação funcional adquirindo características de processamento do sistema

nervoso central adulto. Esta etapa, dependente de receptores NMDA foi descrita originalmente no sistema visual de anfíbios, mas em mamíferos, se sobrepõe ao períodos críticos de desenvolvimento (Cline et al. 1990).

Períodos críticos foram descritos na década de 1960 por Hubel e Wiesel que perceberam, em experimentos no córtex visual de gatos, que os circuitos neurais funcionais se desenvolvem em dependência aos estímulos sensoriais (Hubel et al. 1977). Estes pesquisadores realizavam experimentos eletrofisiológicos onde registravam por meio de eletrodos inseridos no córtex visual de gatos neonatos anestesiados as características de ativação dos neurônios visuais. Eles verificaram, em primeiro lugar, que a maioria dos neurônios podia ter sua atividade elétrica modulada por estímulos visuais oriundos da estimulação de ambos os olhos: a base fisiológica da visão binocular presente na maioria dos mamíferos, especialmente aqueles que evoluíram como predadores ou que usam a visão como um sentido básico de orientação espacial.

Nos experimentos publicados entre 1963 e 1965, Hubel e Wiesel demonstraram que a capacidade de perceber estímulos binoculares não era uma propriedade inata, mas dependente da estimulação visual por ambos os olhos durante fases precoces do desenvolvimento (Serfaty 2021, para revisão). Quando os pesquisadores fechavam uma das pálpebras, através de suturas, mesmo que durante alguns poucos dias, obtinham resultados que indicavam que os neurônios corticais passavam a responder exclusivamente ao olho aberto ignorando por completo os estímulos visuais do olho que havia sido privado de luz. E, mais ainda, esta alteração só poderia ser revertida por reestimulação do olho privado durante uma janela de tempo determinada, a qual chamaram Período Crítico. Confirmando esta ideia, os autores mostraram que a o mesmo procedimento de oclusão monocular não alterava as propriedades dos neurônios corticais quando a privação ocorria pós o fechamento do período crítico, que nos gatos ocorre após a 12^a. semana pós-natal. Infelizmente, os estudos de Hubel e Wiesel levaram à interpretação equivocada que o cérebro só seria plástico durante uma janela específica do desenvolvimento. No entanto estes estudos constituíram a base da compreensão da importância da estimulação ambiental na plasticidade neural. Períodos críticos de desenvolvimento foram amplamente reconhecidos e documentados no desenvolvimento dos sentidos, da motricidade, no desenvolvimento da linguagem, da socialização e de processos cognitivos superiores. Desta forma, em conjunto estes períodos críticos são

fundamentais para a aquisição de habilidades cerebrais e como organizadores de funções cognitivas superiores (Serfaty, 2021).

No início deste século, estudos liderados por Takao Hensch mostraram o papel da diferenciação de circuitos gabaérgicos e da expressão de BDNF na abertura de períodos críticos assim como a modulação por expressão de moléculas de matriz extracelular como o condroitin sulfato de proteoglicanos que formam redes perineuronais capazes de controlar o fechamento dos períodos críticos em áreas sensoriais (Hensch 2005). Hensch sugeriu, ainda, que estas janelas de desenvolvimento são sequências, iniciando pelas regiões sensoriais do neocórtex e se estendendo para áreas motoras e associativas de forma a produzir os pré-requisitos necessários para o desenvolvimento pleno das habilidades corticais. Estudos no sistema subcortical de roedores também caracterizaram períodos críticos subcorticais onde lesões seletivas tem maior velocidade de plasticidade compensatória nas 3 primeiras semanas pós-natal embora esteja presente de forma mais lenta após este período (Serfaty et al. 2005). Em humanos é sabido que estes períodos críticos só terminam no final da adolescência, por volta dos 24 anos, quando finalmente o córtex frontal termina sua maturação funcional. No entanto, se considera a primeira infância(1) (até os 5/6 anos) como uma fase de ouro dos períodos críticos já que funções sensoriais, motoras e linguagem se desenvolvem neste período (Serfaty 2021).

Finalmente, os estudos de Merzenich em primatas (Merzenich et al. 1984) e de Hofer, em roedores (Hofer et al. 2006) demonstraram que períodos críticos não são absolutos e definitivos como postulado originalmente, uma vez que a plasticidade cerebral permanece ativa durante toda a vida adulta, embora seja mais lenta e restrita do que a plasticidade rápida observada durante a primeira infância.

A NEUROIMUNOMODULAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DOS CIRCUITOS NEURAIS

O cérebro era considerado um compartimento isolado do sistema imune até o início do século 20. Dizia-se, então, que o cérebro era imunoprivilegiado pois seria inalcançável, em condições normais, por células do sistema imune que teriam na barreira hematoencefálica um impedimento físico à sua ação no parênquima cerebral.

Este quadro começou a mudar após a descrição feita pelo grupo de Carla Shatz (2000) de que o desenvolvimento de camadas olho-específicas (que recebem exclusivamente conexões de ambas as retinas) no núcleo geniculado lateral dorsal do tálamo.

Estas conexões são imprecisas e superpostas no início do desenvolvimento pós-natal, mas após 2 semanas se tornam segregadas neste núcleo. Estes autores descreveram, então, e de forma inusitada, que knockouts para proteínas do sistema MHC de classe I (presentes em todas as nossas células) eram peça chave neste processo, uma vez que animais deficientes em receptores para MHC ou proteínas adaptadoras deste sistema não apresentavam um desenvolvimento correto desta segregação binocular (Corriveau et al. 1998)(Shatz 2009). Na sequência desta descoberta, estudos demonstraram que a eliminação de sinapses transitórias, uma etapa chave no refinamento de circuitos neurais, era dependente da expressão neural de proteínas do sistema complemento e a supressão desta expressão resultava em circuitos neurais não refinados no sistema visual (Schafer et al. 2012).

Adicionalmente estudos já vinham demonstrando que uma população de células imunes de linhagem mieloide, as células microgliais, proliferavam a partir do saco vitelínico e colonizavam o parênquima cerebral em períodos embrionários estabelecendo no cérebro em desenvolvimento até a idade adulta uma vigilância e monitoramento da atividade sináptica (Paolicelli et al. 2022). Juntamente com astrócitos, esta população microglial é capaz de se comunicar com células imunocompetentes através de sinalização pela barreira hematoencefálica e, desta forma modificar a estrutura e funcionalidade cerebral.

De forma mais específica em 2011, Paolicelli descreveu que a microglia é responsável pela poda sináptica, fenômeno pelo qual sinapses imaturas (e pouco funcionais) são eliminadas durante o desenvolvimento (Paolicelli et al. 2011). A microglia não é só responsável pela poda sináptica, mas também sinaliza através da secreção de citocinas e quimiocinas para mecanismos que habilitam a plasticidade neural durante o desenvolvimento e na vida adulta (Ma et al. 2020). No entanto como uma célula do sistema imune, a microglia tem sensores moleculares (DAMPs e PAMPs) que as torna capaz de perceber quaisquer alterações no microambiente celular, incluindo condições ambientais adversas como a desnutrição e o stress crônico, sobretudo na infância (Chagas et al. 2020).

NUTRIÇÃO E O DESENVOLVIMENTO DOS CIRCUITOS NEURAIS

Impacto da carência nutricional de triptofano durante o desenvolvimento do SNC

Nosso laboratório mostrou que o tratamento com bloqueadores de recaptação de serotonina (fluoxetina) induziu um aumento significativo de plasticidade de axônios intactos após lesões unilaterais de retina, revelando um papel da serotonina na reorganização estrutural de conexões subcorticais (Bastos et al. 1999). Este achado corroborou dados da literatura mostrando a importância do sistema serotoninérgico na plasticidade cortical uso-dependente (Gu and Singer 1995).

O triptofano, é o único precursor metabólico da serotonina e, sua carência nutricional resulta em rápido declínio deste neurotransmissor no cérebro. As fontes nutricionais estão presentes em proteínas de alto valor biológico, encontradas em maior quantidade em proteínas de origem animal como nos derivados do leite, ovos e carnes). Também está presente em proteínas de origem vegetal (algas, algumas sementes, grãos e castanhas) embora em quantidades mais limitadas. Portanto, populações em situação de insegurança alimentar e nutricional constituem um grupo de risco ao pleno desenvolvimento cerebral já que as fontes proteicas são de alto custo.

Gonzalez (2008) e Penedo (2009) mostraram que dietas restritas neste aminoácido resultam em déficits de serotonina, alterações no refinamento de conexões neurais e déficits de plasticidade que foram demonstrados em ensaios experimentais em roedores (Gonzalez et al. 2008, Penedo et al. 2009). A redução do conteúdo de serotonina resulta em déficits na expressão de BDNF e, portanto, em redução de plasticidade neural, com impactos no aprendizado e cognição (Kolodziejczak et al. 2015). Nosso grupo, mostrou, ainda, que a plasticidade do sistema visual pode sofrer danos permanentes por esta carência nutricional já que só pôde ser revertida pela realimentação com triptofano dentro do período crítico de desenvolvimento deste sistema (até a terceira semana pós-natal nos roedores – o que corresponde a 5 anos em humanos) (Penedo et al. 2009).

Adicionalmente, dados da literatura mostraram que a microglia é sensível a agonistas serotoninérgicos através de receptores 5HT_{2B}, influenciando o status inflamatório, a atividade microglial e o desenvolvimento de conexões visuais subcorticais de roedores

(Kolodziejczak et al, 2015). Curiosamente, a literatura tem reportado o efeito de alucinógenos como o LSD como indutores de neuroplasticidade através da sinalização em receptores 5HT_{2C}, liberação de TNF α e BDNF (Ly et al. 2018). Portanto estes estudos indicam haver uma clara associação entre sinalização serotoninérgica, citocinas inflamatórias, neurotrofinas e os mecanismos de regulação de plasticidade neural.

Carência de ácidos graxos ômega-3 e os impactos no desenvolvimento e neuronflamação

A carência de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, outro nutriente dependente exclusivamente da dieta, retarda o desenvolvimento dos circuitos neurais atrasando o processo de poda sináptica, em um mecanismo que envolve a neuroinflamação cerebral (de Velasco et al. 2012, De Velasco et al. 2015, Sandre et al. 2021). Nossos dados também revelaram uma alteração na janela temporal do período crítico de plasticidade no sistema visual (de Velasco, 2012).

Ácidos graxos ômega-3 são lipídios com atividade anti-inflamatória e nosso laboratório demonstrou que esta carência nutricional está associada ao aumento de reatividade microglial observada na retina e no colículo superior (alvo subcortical de conexões da retina) e ao aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias como o TNF alfa, IL-1 beta e IL-6. Além disso os efeitos inflamatórios desta carência nutricional podem ser agravados pelo consumo de alimentos ultraprocessados ou alimentos ricos em gorduras saturadas (Serfaty, et al 2024).

As consequências da neuroinflamação durante a gestação e durante a primeira infância podem resultar em atraso no desenvolvimento cognitivo, com impactos na escolarização (Innis 2008). Um microambiente inflamatório compromete a função microglial que passa a liberar mais citocinas inflamatórias e muda seu perfil fenotípico/secretório deixando de exercer suas atividades homeostáticas de vigilância além de seu papel na modulação da poda sináptica e na plasticidade neural. Estas alterações na função microglial foram associadas à déficits cognitivos encontrados na síndrome pós-covid (Chagas and Serfaty 2024).

CONCLUSÃO

A desnutrição crônica e a fome são ameaças ao desenvolvimento cerebral e como sabemos constituem uma emergência de saúde pública, amplamente

relacionada à mortalidade infantil e que necessita de pronta ação do poder público. No entanto, nosso grupo chamou a atenção para formas mais sutis de desnutrição que se apresentam com pequenas (ou nenhuma) alterações visíveis de padrões antropométricos. As formas ocultas de desnutrição provocadas pela carência nutricional de nutrientes essenciais, ou seja, aqueles que dependem exclusivamente da dieta: o aminoácido triptofano e os ácidos graxos ômega-3. Em conjunto os resultados obtidos a partir dos estudos de nutrientes essenciais demonstra claramente que estas carências nutricionais, que surgem mesmo em dietas normocalóricas, têm grande impacto nos processos de refinamento de circuitos neurais, notadamente nos processos de poda sináptica e nos mecanismos de plasticidade neural que frequentemente estão associados aos distúrbios do desenvolvimento como TEA e esquizofrenia, ou mesmo déficits de aprendizagem observados em crianças neurotípicas. Ademais, os dados permitem concluir que estas carências nutricionais constituem fatores de risco cumulativos para condições anormais do desenvolvimento com grande potencial para comprometer o desenvolvimento de circuitos neurais e os períodos críticos do sistema nervoso central com impactos no desenvolvimento cognitivo e no aprendizado escolar. Como as fontes nutricionais de triptofano e de ácidos graxos ômega 3 são de alto custo, se torna imperativa a discussão deste tema em uma época em que a ciência deve contribuir para a reconstrução de políticas públicas visando o desenvolvimento infantil, a educação e o bem-estar social.

REFERÊNCIAS

- Bastos, E. F., J. L. Marcelino, A. R. Amaral and C. A. Serfaty (1999). "Fluoxetine-induced plasticity in the rodent visual system." *Brain Res* 824(1): 28-35.
- Castro J. Geografia da fome (o dilema brasileiro: pão ou aço) (1980). 10 Ed. Rio de Janeiro: Antares Achia-mé.
- Chagas, L. D. S., P. C. Sandre, E. R. N. C. A. Ribeiro, H. Marcondes, P. Oliveira Silva, W. Savino and C. A. Serfaty (2020). "Environmental Signals on Microglial Function during Brain Development, Neuroplasticity, and Disease." *Int J Mol Sci*21(6).
- Chagas, L. D. S. and C. A. Serfaty (2024). "The Influence of Microglia on Neuroplasticity and Long-Term Cognitive Sequelae in Long COVID: Impacts on Brain Development and Beyond." *Int J Mol Sci* 25(7).

- Cline, H. T., E. A. Debski and M. Constantine-Paton (1990). "The role of the NMDA receptor in the development of the frog visual system." *Adv Exp Med Biol* 268: 197-203.
- Corriveau, R. A., G. S. Huh and C. J. Shatz (1998). "Regulation of class I MHC gene expression in the developing and mature CNS by neural activity." *Neuron* 21(3): 505-520.
- De Velasco, P. C., H. R. Mendonca, J. M. Borba, B. L. Andrade da Costa, R. C. Guedes, D. M. Navarro, G. K. Santos, C. Faria-Melibeu Ada, P. Campello Costa and C. A. Serfaty (2012). "Nutritional restriction of omega-3 fatty acids alters topographical fine tuning and leads to a delay in the critical period in the rodent visual system." *Exp Neurol* 234(1): 220-229.
- De Velasco, P. C., P. C. Sandre, M. G. Tavares Do Carmo, A. C. Faria-Melibeu, P. Campello-Costa, A. C. Ferraz, B. L. S. Andrade Da Costa and C. A. Serfaty (2015). "A critical period for omega-3 nutritional supplementation in the development of the rodent visual system." *Brain Res* 1615: 106-115.
- Gonzalez, E. M., L. A. Penedo, P. Oliveira-Silva, P. Campello-Costa, R. C. Guedes and C. A. Serfaty (2008). "Neonatal tryptophan dietary restriction alters development of retinotectal projections in rats." *Exp Neurol* 211(2): 441-448.
- Gu, Q. and W. Singer (1995). "Involvement of serotonin in developmental plasticity of kitten visual cortex." *Eur J Neurosci* 7(6): 1146-1153.
- Hensch, T. K. (2005). "Critical period mechanisms in developing visual cortex." *Curr Top Dev Biol* 69: 215-237.
- Hofer, S. B., T. D. Mrsic-Flogel, T. Bonhoeffer and M. Hubener (2006). "Prior experience enhances plasticity in adult visual cortex." *Nat Neurosci* 9(1): 127-132.
- Hubel, D. H., T. N. Wiesel and S. LeVay (1977). "Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 278(961): 377-409.
- Huberman, A. D., M. B. Feller and B. Chapman (2008). "Mechanisms underlying development of visual maps and receptive fields." *Annu Rev Neurosci* 31: 479-509.
- Innis, S. M. (2008). "Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain." *Brain Res* 1237: 35-43.
- Kolodziejczak, M., C. Bechade, N. Gervasi, et al (2015). "Serotonin Modulates Developmental Microglia via 5-HT_{2B} Receptors: Potential Implication during Synaptic Refinement of Retinogeniculate Projections." *ACS Chem Neurosci* 6(7): 1219-1230.
- Ly, C., A. C. Greb, L. P. Cameron, J. M. et al (2018). "Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity." *Cell Rep* 23(11): 3170-3182.
- Ma, X., K. Chen, Y. Cui, G. Huang, A. Nehme, L. Zhang, H. Li, J. Wei, K. Liang, Q. Liu, L. Shi, J. Wu and S. Qiu (2020). "Depletion of microglia in developing cortical circuits reveals its critical role in glutamatergic synapse development, functional connectivity, and critical period plasticity." *J Neurosci Res* 98(10): 1968-1986.
- Merzenich, M. M., R. J. Nelson, M. P. Stryker, M. S. Cynader, A. Schoppmann and J. M. Zook (1984). "Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys." *J Comp Neurol* 224(4): 591-605.
- Mrsic-Flogel, T. D., S. B. Hofer, C. Creutzfeldt, I. Cloez-Tayarani, J. P. Changeux, T. Bonhoeffer and M. Hubener (2005). "Altered map of visual space in the superior colliculus of mice lacking early retinal waves." *J Neurosci* 25(29): 6921-6928.
- Paolicelli, R. C., G. Bolasco, F. Pagani, L. Maggi, M. Scianni, P. Panzanelli, M. Giustetto, T. A. Ferreira, E. Guiducci, L. Dumas, D. Ragozzino and C. T. Gross (2011). "Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development." *Science* 333(6048): 1456-1458.
- Paolicelli, R. C., A. Sierra, B. Stevens, et al (2022). "Microglia states and nomenclature: A field at its crossroads." *Neuron* 110(21): 3458-3483.
- Penedo, L. A., P. Oliveira-Silva, E. M. Gonzalez, R. Maciel, P. B. Jurgilas, C. Melibeu Ada, P. Campello-Costa and C. A. Serfaty (2009). "Nutritional tryptophan restriction impairs plasticity of retinotectal axons during the critical period." *Exp Neurol* 217(1): 108-115.
- Sandre, P. C., L. da Silva Chagas, P. C. de Velasco, R. G. Galvani, K. Y. Dias Fraga, M. D. G. Tavares do Carmo, P. H. O. Vianna, A. C. Bonomo and C. A. Serfaty (2021). "Chronic nutritional restriction of omega-

3 fatty acids induces a pro-inflammatory profile during the development of the rat visual system." *Brain Res Bull* 174: 366-378.

Schafer, D. P., E. K. Lehrman, A. G. Kautzman, R. Koyama, A. R. Mardinly, R. Yamasaki, R. M. Ransohoff, M. E. Greenberg, B. A. Barres and B. Stevens (2012). "Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner." *Neuron* 74(4): 691-705.

Serfaty, C. A., P. Campello-Costa and R. Linden (2005). "Rapid and long-term plasticity in the neonatal and adult retinotectal pathways following a retinal lesion." *Brain Res Bull* 66(2): 128-134.

Serfaty, C.A. *Desenvolvimento do Cérebro e seus Períodos Críticos: as bases neurais do desenvolvimento dos sistemas sensoriais motores e cognitivos.* (2021) e-book ISBN: 978-65-87875-11-8

Serfaty, C.A., de Velasco, P.C Sandre, P.C. *Desnutrição Infantil: Biologia, Epidemiologia e Impacto na Saúde.* Cap 16 Impactos da Desnutrição Infantil no Desenvolvimento Normal e Patológico do Sistema Nervoso Central (2024). Ed Blucher

Shatz, C. J. (2009). "MHC class I: an unexpected role in neuronal plasticity." *Neuron* 64(1): 40-45.

Wong, R. O., M. Meister and C. J. Shatz (1993). "Transient period of correlated bursting activity during development of the mammalian retina." *Neuron* 11(5): 923-938.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

O autor deste artigo, declara não possuir conflitos de interesse de ordem pessoal, financeira, comercial, política ou acadêmica, relacionados a produção e elaboração dos conteúdos e pesquisas de sua autoria, aqui apresentados.

NOTAS

¹ <https://pesquisassan.net.br/>
<https://www.bbc.com/portuguese/brasil-62187414>

² <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-da-crianca/primeira-infancia>

AUTOR

1 Professor Titular do Departamento de Neurobiologia ,
Laboratório de Plasticidade Neural,
Universidade Federal Fluminense

*Artigo aceito em 13 de setembro de
2024.*