

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Desenvolvimento cerebral durante a adolescência e o impacto para
os transtornos psiquiátricos e abuso de drogas: uma revisão de
escopo**

Lívia Denari Lamarca

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Silvana Chiavegatto

São Paulo

2021

*“É a grande beleza da juventude.
A ausência de peso que a tudo permeia porque ainda não houve nenhuma escolha
errada, nenhum caminho tomado, e a estrada que se bifurca num ponto adiante
é cheia de puras e ilimitadas possibilidades”*
(Blake Crouch)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a minha família. Aos meus pais, Rogério e Milene, por me proporcionarem as oportunidades que me trouxeram até aqui e por sempre se preocuparem em dar o melhor possível para mim. E a minha irmã, pela eterna amizade. Eu amo vocês e sou muito grata pelo apoio incondicional.

À minha tia Solange, agradeço o imenso carinho e atenção na correção do trabalho.

Agradeço também, a minha orientadora, Professora Doutora Silvana Chiavegatto, por todo auxílio, suporte e atenção durante os dois anos de desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos Amanda, Ana, Annick, Beatriz, Bruna, Gabriela, Gustavo, Luana, Marianna, Rafaela, Stefanie, Vinicius e Juliana, agradeço por serem a alma e a alegria da minha graduação. Vocês se tornaram minha família, obrigada por todo o amor e companherismo. À Stefanie, em especial, gostaria de agradecer a paciência e dedicação em todos os meses me ajudando com o trabalho, por todas as revisões e comentários durante todo o processo de elaboração deste.

E por último, mas certamente não menos importante, gostaria de agradecer ao João, amor da minha vida. Não sei onde estaria sem você. Obrigada pelo carinho imensurável, por todo apoio e motivação. Você é minha inspiração.

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. OBJETIVOS.....	7
2.1. OBJETIVO GERAL.....	7
2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO.....	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
3.1. ESTRATÉGIAS DE PESQUISA.....	8
3.1.1. BUSCA INICIAL - FILTROS UTILIZADOS.....	8
3.1.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	9
3.1.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	10
3.2. ANÁLISE DOS DADOS.....	10
4. RESULTADOS.....	11
4.1. SELEÇÃO DOS ARTIGOS.....	11
4.2. CARACTERIZAÇÃO DAS REVISÕES SELECIONADAS.....	11
5. DISCUSSÃO.....	14
5.1. PARTICULARIDADES DO PROCESSO DE MATURAÇÃO CEREBRAL NA ADOLESCÊNCIA.....	14
5.1.1. ALTERAÇÕES NAS SUBSTÂNCIAS CINZENTA E BRANCA.....	14
5.1.2. ASSINCRONIA DA MATURAÇÃO DE REGIÕES CORTICAIS E SUBCORTICAIS.....	17
5.2. INFLUÊNCIA DE EMOÇÕES, SITUAÇÕES SOCIAIS E PRESSÃO DOS PARES NA TOMADA DE DECISÕES ENTRE ADOLESCENTES.....	21

5.3. VULNERABILIDADE ADOLESCENTE AO DESENVOLVIMENTO DE PSICOPATOLOGIAS.....	26
5.4. VULNERABILIDADE ADOLESCENTE AO CONSUMO DE DROGAS DE ABUSO.	31
6. CONCLUSÃO.....	35
7. BIBLIOGRAFIA.....	36
8. ANEXOS.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS

CPF	<i>Córtex pré-frontal</i>
CPF-L	<i>Córtex pré-frontal lateral</i>
CPF-VL	<i>Córtex pré-frontal ventro-lateral</i>
CPF-VM	<i>Córtex pré-frontal ventro-medial</i>
EV	<i>Estriado ventral</i>
JAACAP	<i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i>
MRI	<i>Imagem por Ressonância Magnética</i>
TDM	<i>Transtorno Depressivo Maior</i>

RESUMO

LAMARCA, L. D. **Desenvolvimento cerebral durante a adolescência e o impacto para os transtornos psiquiátricos e abuso de drogas: uma revisão de escopo.** 2021. No. 55p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: desenvolvimento cerebral; adolescência; comportamentos de risco; uso de drogas de abuso; influência de pares; doenças psiquiátricas; ansiedade; depressão.

INTRODUÇÃO: A adolescência é um período de transformações em que novas experiências são fundamentais para o amadurecimento e transição, entre infância e a fase adulta. Durante esse período, há uma mudança drástica de comportamento, caracterizada pela falta de controle de impulsos, aumento da resposta emocional e problemas de julgamento (GOGTAY et al., 2004). Embora essa alteração comportamental possa ser fundamental para o desenvolvimento humano, também está relacionada ao surgimento de diversos problemas como: o abuso de álcool e drogas e o aumento da incidência de problemas psiquiátricos (CASEY; GETZ; GALVAN, 2008). **OBJETIVO:** Revisar artigos científicos sobre fatores do desenvolvimento cerebral humano que permeiem o comportamento imprudente, característico da adolescência. Compreender as motivações para esses comportamentos e disseminar as informações encontradas, com o objetivo de auxiliar em possíveis ações preventivas aos problemas enfrentados por adolescentes. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão de escopo através da síntese de artigos publicados sobre o tema “desenvolvimento cerebral em adolescentes”, na base de dados *Medline* (PubMed), nos últimos 15 anos. Para obter melhores resultados, foram selecionados os filtros: “trabalhos de revisão” e “estudo em seres humanos”. Por fim, foi feita a caracterização em relação ao ano de publicação, país de origem e fator de impacto da revista publicada. **RESULTADOS:** A partir dos filtros citados 1913 artigos de

revisão foram obtidos, e após refinamentos, 46 foram os selecionados. A análise e síntese destes demonstrou que o período da adolescência é marcado por um processo de mudanças expressivas na maturação cerebral. Estas ocorrem de maneira assíncrona entre diferentes regiões: primeiramente em áreas de menor complexidade (e.g. sistemas subcorticais límbicos) e, posteriormente, em áreas mais complexas (e.g. sistemas corticais). Dessa forma, no cérebro de adolescentes, o sistema límbico de recompensas já se encontra totalmente desenvolvido, enquanto os sistemas regulatórios corticais, ainda imaturos, são insuficientes para realizar o controle adequado, prejudicando a capacidade dos adolescentes de exercer controle sobre emoções, modificar impulsos e adiar a gratificação, em função de benefícios futuros (GIEDD, 2008; KONRAD). Como consequência, a adolescência é caracterizada por um aumento de comportamentos de risco e daqueles motivados para a obtenção de recompensas imediatas (e.g. uso de drogas de abuso) (CASEY et al., 2016). Também durante esse período, há um aumento na incidência de transtornos psiquiátricos, já que as regiões subcorticais, que se encontram mais desreguladas durante o turbulento processo de maturação (e.g. núcleo *accumbens*, amígdala), são as mesmas descritas como alteradas na fisiopatologia dos distúrbios mentais mais comuns (e.g. ansiedade e depressão) (SPIELBERG; SCHWARZ; MATYI, 2019). **CONCLUSÃO:** Durante o período de adolescência, o processo de maturação cerebral ainda ativo caracteriza uma plasticidade tardia, porém a disparidade entre sistemas de recompensa, e de controle, os tornam mais susceptíveis a sofrer com os diversos riscos enfrentados neste período. Logo, compreender as motivações e pensamentos por trás das ações deste grupo, é fundamental para garantir que as influências ambientais atinjam os adolescentes de maneira positiva. Este conhecimento é uma importante ferramenta para elaborar estratégias de políticas públicas, cujos efeitos sejam benéficos e duradouros para os adolescentes envolvidos.

1. INTRODUÇÃO

A adolescência é caracterizada por um período de transição e transformação. Entretanto, a delimitação de seu período de ocorrência no indivíduo não é exata. Esta fase do desenvolvimento humano apresenta construções teóricas amplas e variáveis quando analisada sob diferentes óticas, como as fisiológicas, psicossociais, temporais e culturais (CURTIS, 2000). É comum descrever a adolescência como o período de transformação que se inicia na puberdade e que se estende até a independência social da fase adulta (STEINBERG *et al.*, 2013). Entretanto, o marco do início desta fase não é claro, sua determinação pode variar de acordo com os diferentes contextos sociais e culturais em que o indivíduo se encontra, bem como nas diversas abordagens sobre o assunto. Para o melhor entendimento deste trabalho, é necessário atentar-se ao ponto de vista biológico e anatômico sobre o período de adolescência, uma vez que mudanças na organização neuronal continuam a ocorrer ao longo da 2ª década de vida (SPEAR, 2000; GIEDD, 2015). Ao considerar parâmetros de maturação cerebral, devemos estender o conceito de adolescência para além dos 18 anos, idade na qual muitos consideraram o início da fase adulta.

Ademais, podemos afirmar que a passagem da infância para fase adulta é definida por mudanças corporais, hormonais, de pensamento e comportamento atribuídas à puberdade, ao desenvolvimento e à maturação cerebral (BLAKEMORE *et al.*, 2010; VIJAYAKUMAR *et al.*, 2018). Entre as principais particularidades comportamentais desse período, está o aumento de interações sociais, ações relacionadas à tomada de riscos, à busca por novidades e a comportamentos movidos por emoções. Estas podem ser fundamentais para que os adolescentes adquiram habilidades e experiências essenciais para conquistarem sua independência. Tais características, no entanto, os deixam muito mais susceptíveis aos problemas decorrentes desses comportamentos de risco, como por exemplo: aumento da incidência de lesões, violência e gravidez não intencionais, abuso de álcool e drogas, doenças sexualmente transmissíveis, além do desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (SPEAR, 2000; CRONE *et al.* 2016).

Diversos estudos buscaram identificar os fatores que contribuem para essas peculiaridades comportamentais, durante o período da adolescência. O aperfeiçoamento e popularização do uso de tecnologias de imagem (e.g. ressonância magnética), nas últimas décadas, possibilitou uma análise mais minuciosa do desenvolvimento cerebral humano, contribuindo para a formulação de hipóteses que explicassem as particularidades no padrão de comportamento que são tão usuais em adolescentes, mas atípicos em outras etapas da vida (HERTING e SOWELL, 2017; PFEIFER e BLAKEMORE, 2012; BLAKEMORE, 2012).

Um dos primeiros e mais importantes estudos nesta área foi publicado por Nitin Gogtay e colaboradores em 2004. Eles utilizaram a tecnologia de imagem por ressonância magnética (MRI) para avaliar o desenvolvimento cerebral de indivíduos com idade entre 4 e 21 anos, durante um período de 8 a 10 anos. O trabalho evidenciou a heterocronicidade do desenvolvimento cortical humano. Descobriu-se que sub-regiões individuais do cérebro seguem trajetórias de maturação distintas: regiões de alta complexidade maturam apenas depois que áreas de baixa complexidade já estejam desenvolvidas. Assim, a maturação se inicia no córtex primário motor - responsável por funções sensoriomotoras -, e termina no lobo frontal, responsável por processos cognitivos mais complexos como: o raciocínio, planejamento e julgamento. Notou-se, também, que esta região cerebral não se apresenta totalmente desenvolvida no período da adolescência (GOGTAY et al., 2004).

Publicações anteriores a de Gogtay (e.g. SPEAR, 2000) já reportaram as diferenças de comportamento no período da adolescência em seres humanos e em outros mamíferos, destacando a mudança no contexto social e a comum predisposição a comportamentos de risco e motivados por recompensas imediatas. Essas alterações são atribuídas às mudanças no balanço de dopamina entre o córtex pré-frontal e as áreas mesolímbicas. Esta distribuição diferenciada da dopamina explicaria as peculiaridades comportamentais entre adolescentes, uma vez que essas regiões estão relacionadas com o controle do fluxo de informações associadas a uma ampla variedade de estímulos, que incluem desde os sociais, até aqueles relacionados ao uso de drogas de abuso. Entretanto, sem o avanço da

tecnologia de MRI, não haveria dados que permitissem a caracterização mais ampla da função cerebral do adolescente e a relação de alterações anatômicas com os padrões de comportamento.

Posteriormente, outros estudos continuaram a buscar hipóteses fundamentadas no que se sabia até então sobre o desenvolvimento cerebral humano, e que poderiam explicar as mudanças de comportamento durante a adolescência. Um trabalho relevante foi aquele publicado por Casey e colaboradores em 2008, o qual destaca as mudanças não lineares que ocorrem nesse período de desenvolvimento cerebral. Esses autores atribuem as particularidades do comportamento adolescente ao fato de que, somente nesse período de transição, o sistema límbico já está desenvolvido, enquanto o córtex pré-frontal ainda se encontra em desenvolvimento. Desse modo, por apresentarem funcionamento pleno de regiões como a amígdala e o núcleo *accumbens*, os adolescentes são capazes de exercer uma resposta emocional e motivada por prazeres imediatos. Porém, devido à falta do funcionamento pleno do córtex pré-frontal, apresentam dificuldade em regular essas regiões cerebrais e controlar seus impulsos, o que prejudica a formação de um melhor julgamento de situações de risco e de controle de respostas emocionais (CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013; KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE, 2016).

A partir dos estudos citados, podemos observar que, nas últimas décadas, muitas descobertas foram feitas sobre o desenvolvimento cerebral humano e sobre os motivadores dos comportamentos imprudentes característicos no período da adolescência. E, desde então, novos trabalhos buscaram complementar os conhecimentos adquiridos, ao apresentar mais dados e novas teorias. O entendimento e atualização sobre esse tópico são extremamente relevantes, pois o comportamento de risco motivado por emoções e prazeres imediatos de adolescentes tem gerado consequências extremamente alarmantes, nos últimos anos.

Em 2016, nos Estados Unidos, 74% de todas as mortes entre pessoas de 10 a 24 anos resultaram de quatro causas: acidentes de carro (22%), outras lesões não intencionais (20%), suicídio (17%) e homicídio (15%), de acordo com o “Youth

Risk Behavior Surveillance System” (YRBSS) (Eaton, 2018). No Brasil, entre 2008 e 2018, o maior índice de aumento de incidência de HIV ocorreu entre jovens de 13 a 29 anos (“Boletim Epidemiológico HIV / Aids | 2019”, 2019). E, na América Latina como um todo, a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) apontou que o suicídio é a terceira maior causa de morte entre jovens entre 15 e 19 anos, e que as condições de saúde mental são responsáveis por 16% da carga global de doenças e lesões em pessoas com idade entre 10 e 19 anos (OPAS, 2018).

Estas estatísticas demonstram o impacto dos comportamentos de risco dos adolescentes na sociedade, e sublinham a importância de compreender os motivadores por trás deles. Embora muitos artigos tenham sido publicados recentemente sobre o assunto, os efeitos do desenvolvimento cerebral de adolescentes e os seus comportamentos de risco, ainda são pouco discutidos fora do meio acadêmico, ou mesmo em cursos da área de saúde. Este artigo, portanto, busca aumentar a consciência e instigar a uma maior discussão sobre o tema.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo geral

Esse é um trabalho de revisão, que tem o intuito de compilar, resumir e analisar os artigos de maior relevância que tratam do desenvolvimento cerebral durante o período da adolescência. Relata, também, os fatores da maturação cerebral que motivam os comportamentos imprudentes de adolescentes, com foco no abuso de drogas e desenvolvimento de transtornos psiquiátricos.

2.2. Objetivo específico

- Localizar, classificar e analisar artigos de revisão científica publicados entre os anos 2005 e 2020, disponíveis no banco de dados da Medline (PubMed) e que estão relacionados ao desenvolvimento cerebral em adolescentes, as principais consequências deste processo e sua influência no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos e uso de drogas de abuso.

- Sintetizar os resultados com o objetivo de compreender:
 - a) os mecanismos da maturação cerebral no ser humano;
 - b) as principais particularidades do desenvolvimento cerebral no período da adolescência;
 - c) os diferentes meios pelos quais os adolescentes estão mais vulneráveis ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos e ao abuso de drogas.
 - d) como o conhecimento adquirido pode ser utilizado para melhor lidar com os problemas enfrentados por adolescentes.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão de escopo, que busca analisar os principais artigos publicados sobre o tema de desenvolvimento cerebral na adolescência e as influências deste processo na susceptibilidade a comportamentos de risco, com foco em uso de drogas de abuso e desenvolvimento de transtornos psiquiátricos. O estudo de escopo permite examinar os principais conceitos necessários para compreensão de um determinado tópico, analisar a extensão e natureza das informações disponíveis, além de verificar a qualidade e quantidade dos artigos existentes sobre o tema, permitindo a síntese de dados relevantes e a identificação de possíveis lacunas na área de pesquisa (ARKSEY e O'MALLEY, 2005; DE MENEZES et al., 2015).

3.1. Estratégias de pesquisa

3.1.1. Busca inicial – filtros utilizados

A busca inicial foi realizada com a inserção dos termos “adolescent brain development” na plataforma do PubMed. Os artigos obtidos como resultado serviram como base de pesquisa para este trabalho. Esta foi posteriormente consolidada a partir da aplicação de filtros de pesquisa e da leitura crítica dos artigos, permitindo a seleção daqueles que verdadeiramente contemplavam o tema desejado.

Primeiramente, o filtro “artigos de revisão” foi selecionado pois esse tipo de trabalho traz uma visão mais geral dos conhecimentos existentes sobre o assunto tratado. Após a leitura das revisões mais recentes e importantes, o período de busca de artigos de pesquisa foi ajustado para “a partir de 2005”, englobando os últimos 15 anos de pesquisa. O objetivo foi o de utilizar como ponto de partida a publicação inovadora de Gogtay em 2004, que simboliza o uso pioneiro das tecnologias de imagem, em um estudo longitudinal do desenvolvimento cerebral humano, que possibilitou um avanço substancial no tema. Finalmente, o filtro “trabalhos baseados em pesquisas com seres humanos” foi selecionado, considerando que o foco da pesquisa é o comportamento humano no período da adolescência.

3.1.2. Critérios de inclusão

O critério de inclusão dos artigos foi a contemplação dos temas:

- Desenvolvimento cerebral entre a infância e fase adulta;
- Particularidades do desenvolvimento cerebral na adolescência;
- Fatores da maturação cerebral que motivam ações de risco entre adolescentes;
- Desenvolvimento de transtornos psiquiátricos e o uso de drogas de abuso nessa faixa etária.

A primeira etapa de seleção foi a leitura dos títulos de todos os artigos que foram resultados da busca inicial, o que permitiu a eliminação daqueles que claramente divergiam do tema alvo. A seguir, foi realizada uma leitura minuciosa dos resumos dos artigos previamente selecionados por seus títulos, possibilitando a identificação daqueles potencialmente relevantes. E, por fim, a leitura dos artigos remanescentes na íntegra permitiu identificar os estudos que verdadeiramente contemplavam os critérios de inclusão. O esquema do protocolo de seleção dos artigos é apresentado na **figura 1**.

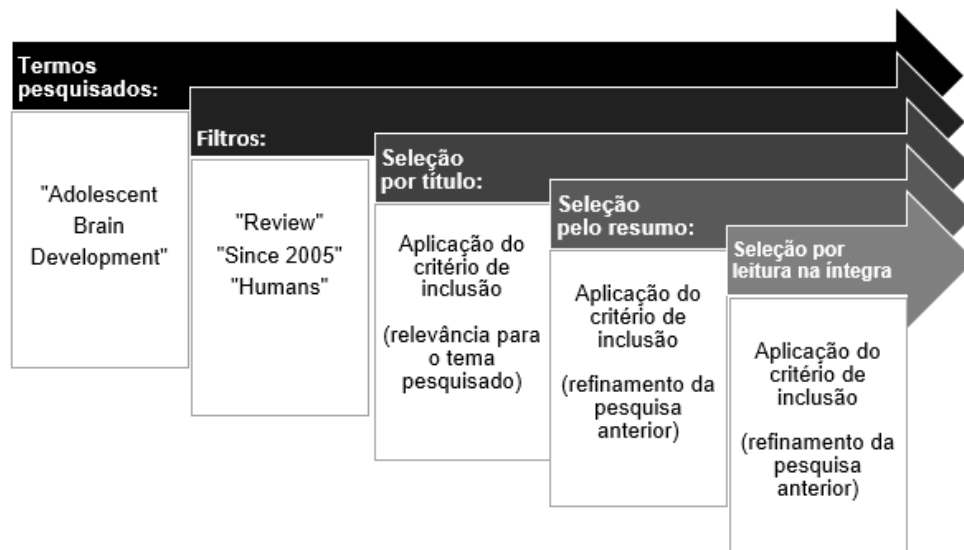


Figura 1: Esquemática do protocolo de pesquisa. Fonte: da autora.

3.1.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos da análise os artigos não caracterizados como artigos de revisão, ou que desviaram dos tópicos expressos no objetivo ou ainda aqueles que não tratavam de estudos em seres humanos.

O principal desvio de tópico encontrado durante a pesquisa foi ocasionado pela inversão entre os conceitos de causa e efeito: artigos que contemplavam as consequências de agentes internos e externos no desenvolvimento cerebral de adolescentes. O mais comum deles sendo como o consumo de drogas de abuso na adolescência pode acarretar alterações expressivas na maturação cerebral adolescente e causar consequências graves para o jovem adulto. Isto se contrapõe ao objetivo do trabalho de analisar como a plasticidade cerebral, durante o período da adolescência, pode contribuir para a grande susceptibilidade desses jovens ao uso de drogas de abuso e outros riscos.

3.2. Análise dos dados

Posteriormente, foi realizada a caracterização dos estudos selecionados em relação ao ano de publicação, país de origem, número de citações e fator de impacto da revista publicada. A avaliação de influência das revistas foi realizada com auxílio da plataforma "Scimago Journal & Country Rank".

Para ilustrar a caracterização dos artigos utilizados e, para melhor compreensão dos dados obtidos, foram utilizadas ferramentas não linguísticas, como gráficos e figuras.

4. RESULTADOS

4.1. Seleção dos artigos

A partir do protocolo de pesquisa, e dos critérios descritos anteriormente, foi realizada a busca por artigos (de qualquer natureza) que contemplassem o tema de maturação cerebral durante a adolescência e o impacto para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos e abuso de drogas. A busca realizada na plataforma do PubMed ocorreu entre novembro de 2019 e abril de 2021 e trouxe mais de 20.000 resultados conforme ilustrado no **anexo 1**. Os mesmos foram reduzidos a 1.913 artigos com a seleção dos filtros descritos anteriormente (*artigos de revisão; a partir de 2005 e trabalhos baseados em pesquisas com seres humanos*). Posteriormente, as revisões remanescentes foram analisadas por seus títulos, excluindo-se aquelas que divergiam do tema foco deste trabalho, por tratar-se de pesquisas em animais, desenvolvimento cerebral fora da época da adolescência, outros problemas enfrentados por adolescentes, que não relacionados ao tema de maturação cerebral, entre outras divergências; e então restaram 170. Os resumos dessas revisões foram analisados e 60 foram escolhidas por apresentarem tópicos que contemplavam as mudanças cerebrais em adolescentes e os problemas decorrentes deste importante período de plasticidade como: mudanças nas interações sociais, aumento da incidência de transtornos psiquiátricos e consumo de drogas de abuso. Após leitura cuidadosa destes artigos na íntegra, 46 dos trabalhos que melhor descreviam estes temas foram selecionadas para o desenvolvimento desta revisão (**anexo 2**).

4.2. Caracterização das revisões selecionadas

A grande maioria dos artigos de revisão acerca do tema proposto teve participação Estadunidense (~72% ou 33, dos 46 artigos). O segundo país com

maior contribuição em pesquisas nesse tema foi a Inglaterra com 10 artigos (~22%). Os seguintes países com maior número de publicações foram o Canadá e Holanda, com 3 artigos publicados (~6,5%) cada. Por fim, apenas 3 artigos tiveram autores de outras universidades do mundo, sendo um da Alemanha, um da Austrália, um da França e um da Polônia (cada um com contribuição de ~2%). Para realizar estes cálculos, alguns artigos foram contabilizados mais de uma vez, pois apresentam contribuição de autores e universidades de diferentes países.

Ademais, como apresentado na **figura 2**, podemos verificar que, a maioria das revistas científicas em que os artigos foram publicados, apresentam alto fator de impacto de acordo com a plataforma “Scimago Journal & Country Rank”. Dos artigos de revisão selecionados, 44 apresentavam classificações de suas revistas no site, e destas, ~89% (39) se encontram no mais alto quartil (os 25% melhor avaliados) da plataforma. Com esses dados estatísticos, podemos garantir que as informações apresentadas aqui foram advindas de fontes confiáveis, pois mesmo aquelas retiradas de artigos menos citados ou de revistas menos influentes, tiveram suas informações suportadas por outros artigos para serem expressas neste trabalho.

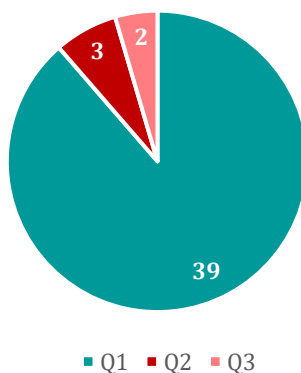


Figura 2: Qualificação do fator de impacto de 44 artigos utilizados para elaboração deste trabalho conforme plataforma “Scimago Journal & Country Rank” (* 2 artigos não apresentavam classificação). Fonte: da autora.

Também foi possível analisar, com auxílio da **figura 3**, a frequência de publicação dos artigos de revisão. Durante os primeiros cinco anos (entre 2005 e 2009) 8 revisões foram publicadas. Após este período, houve um aumento

expressivo no número de revisões publicadas sobre o tema, com 5 delas apenas em 2010 e 18 publicadas do decorrer dos 5 anos, entre 2010 e 2014. Por fim, os últimos 5 anos contemplados pela pesquisa, apresentaram quantidade semelhante de revisões, com um total de 20 publicações entre 2015 e 2020. Assim, podemos verificar que o tópico de desenvolvimento cerebral na adolescência, e suas consequências, se tornaram mais relevantes no meio acadêmico no final da primeira década do milênio e se mantiveram em destaque, desde então, trazendo constantemente novos trabalhos com diferentes contribuições e análises sobre o tema.



Figura 3: Relação do ano de publicação dos artigos utilizados para elaboração deste trabalho.

Fonte: da autora.

Finalmente, a partir da leitura realizada para seleção destes artigos foi possível identificar os principais subtópicos abordados nas pesquisas realizadas sobre o assunto trabalhado. A maioria dos artigos aborda mais de um dos tópicos que serão citados e muitos os expressam de maneira interligada e complementar. Entretanto, ainda é possível verificar quais são os principais conceitos necessários para compreender o desenvolvimento cerebral durante a adolescência e o impacto deste processo para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos e abuso de drogas. São eles: a) fatores fisiológicos da maturação cerebral de seres humanos entre a infância e a idade adulta; b) características no cérebro de adolescentes que os deixam mais responsivos ao ambiente social em que se encontram; c) particularidades no sistema de recompensa cerebral, durante a adolescência.

5. DISCUSSÃO

5.1. Particularidades do processo de maturação cerebral na adolescência:

5.1.1. Alterações nas substâncias cinzenta e branca

Ainda que 90% do tamanho total do cérebro seja atingido por volta dos 6 anos de idade, a proporção entre a substância cinzenta (neuroglia, corpos de neurônios e fibras amielínicas - MACHADO; HAERTEL, 2014) e substância branca (neuroglia e fibras mielínicas - MACHADO; HAERTEL, 2014) continua a sofrer alterações até o fim do período da adolescência (CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013; BLAKEMORE; MILLS, 2014; KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE, 2016). Estas mudanças ilustram o padrão de maturação cerebral e analisá-las é fundamental para entender os fatores que motivam as peculiaridades do comportamento adolescente.

Diversos estudos longitudinais de imagem indicam que a variação de volume de matéria cinzenta no cérebro apresenta um padrão gráfico de “U” invertido, com o pico ocorrendo durante o período da infância e apresentando variabilidades cronológicas entre as diferentes regiões cerebrais e entre os sexos biológicos (sendo o volume total maior em meninos do que em meninas). Foi observado que a matéria cinzenta atinge seu volume máximo mais cedo em áreas sensori-motoras primárias e, por último, em áreas de maior ordem de associação (e.g. córtex pré-frontal), que integram essas funções primárias. Notou-se, também, que o pico de maturação ocorre de um a três anos antes em indivíduos do sexo feminino do que de sexo masculino (**Figura 4**) (CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; GIEDD, 2008; BLAKEMORE; ROBBINS, 2012; KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013; KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE, 2016).

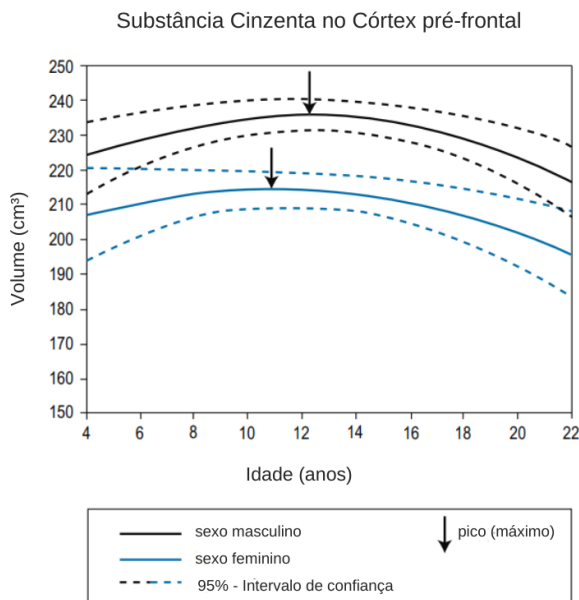


Figura 4: Desenvolvimento da substância cinzenta do córtex frontal ao longo da vida humana. Gráfico de volume médio por idade em anos com curvas separadas para cada sexo. De: GIEDD et al., 1999. Reproduzido por (KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013) e traduzido e adaptado pela autora.

Após atingir valores máximos de volume na infância, a adolescência é caracterizada por uma redução da massa cinzenta cerebral, que ocorre, em parte, por meio de processos de poda sináptica, ou seja, da eliminação seletiva e competitiva de sinapses (GIEDD, 2008; GIEDD et al., 2009; BLAKEMORE; MILLS, 2014). Este processo se dá de uma forma dependente de experiências ambientais, em que as sinapses que se mantêm são as que estão mais frequentemente "em uso", e a eliminação daquelas raramente utilizadas promove uma economia em termos de energia, processo vantajoso por favorecer o aumento da eficiência cerebral (KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013; SPEAR, 2013).

Durante a adolescência, um mecanismo adicional responsável pelas mudanças na massa de substância cinzenta, e pelo aumento da eficiência do processamento cerebral, é o processo de mielinização (GIEDD, 2008; KONRAD, FIRK, UHLHAAS, 2013), ou seja, da transformação de substância cinzenta em branca (mielina) por parte dos oligodendrócitos, responsáveis por envolver axônios nesta substância lipofílica. A mielina funciona como um isolante elétrico,

aumentando a velocidade da transmissão de sinais entre os axônios, modulando o tempo e sincronia dos disparos neuronais e diminuindo a energia necessária para manter esse processo (GIEDD, 2008; PAUS, 2010; SPEAR, 2013). Assim como a poda sináptica, o processo de mielinização axonal também é motivado por experiências ambientais, uma vez que é parcialmente direcionado pela quantidade de atividade elétrica que passa nos axônios que serão mielinizados, dessa forma, estabilizando vias axoniais relevantes, ao custo de diminuir sua futura plasticidade (CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; SPEAR, 2013).

De maneira semelhante à da substância cinzenta, a maturação da substância branca também ocorre a partir de áreas cerebrais inferiores para as superiores, e de regiões posteriores para as anteriores (KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013). Entretanto, diferentemente do perfil de maturação da substância cinzenta, a branca apresenta um padrão gráfico de crescimento aproximadamente linear, durante todo o período de desenvolvimento, até a fase adulta (**Figura 5**) (CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; GIEDD, 2008).

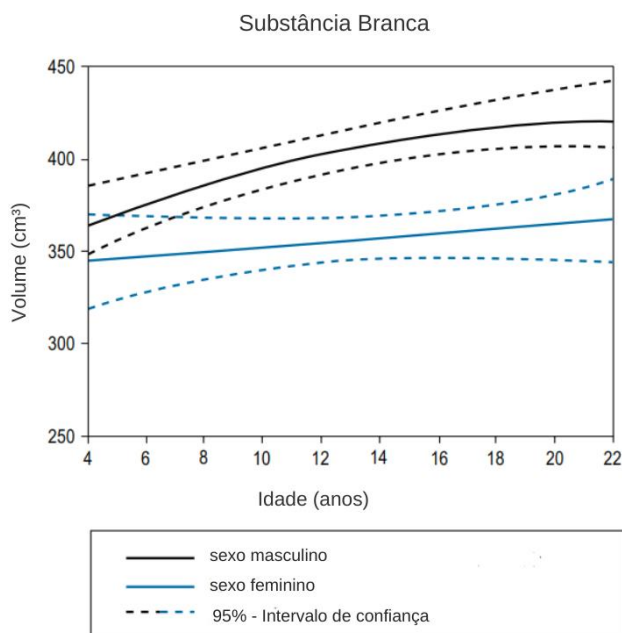


Figura 5: Desenvolvimento da substância branca ao longo da vida humana. Gráfico de volume médio por idade em anos com curvas separadas para cada sexo. De: GIEDD et al., 1999. Reproduzido por (KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013) e traduzido e adaptado pela autora.

Dessa maneira, é evidente que a maturação das substâncias cinzenta e branca é condição essencial para o sucesso do desenvolvimento cognitivo atingido na fase adulta (KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013). A otimização do processamento cerebral obtido através da poda sináptica e da mielinização possibilitam um padrão de resposta mais focado, em que a atividade neural diminui em regiões do cérebro não relevantes para a tarefa em questão. Já em crianças, que ainda não passaram por esse processo de maturação, há um excesso de sinapses e uma menor velocidade de transmissão de sinal. Logo, ao realizar tarefas, o cérebro infantil recruta regiões distintas e mais difusas, apresentando uma resposta mais lenta e menos precisa em comparação com adultos (CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013).

O período da adolescência, por sua vez, é de transição entre os estados de maturação cerebral, descritos anteriormente, de crianças para adultos, e as consequências de seus comportamentos são atribuídas a esse turbulento período de mudanças. Esta fase da vida representa uma janela tardia de plasticidade cerebral, isto porque, enquanto os sistemas não se apresentam totalmente maduros, estes permitem facilmente a formação e molde de sinapses, criando oportunidade para o cérebro ser customizado e se adequar às vivências e experiências adquiridas pelos adolescentes (SPEAR, 2013). Adicionalmente, observam-se os maiores avanços em cognição, uma vez que a poda sináptica e a mielinização são processos que marcam as transformações cerebrais neste período. Estes conferem uma progressiva melhora na capacidade de conceber pensamentos abstratos, multidimensionais, planejados e hipotéticos, conforme o desenvolvimento da infância, pela adolescência, até a fase adulta, quando o processo de maturação se completa (STEINBERG, 2005; CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE, 2016).

5.1.2. Assincronia da maturação de regiões corticais e subcorticais

A adolescência é caracterizada por uma mudança particular de comportamento. Os indivíduos desta faixa etária se envolvem com maior frequência em situações potencialmente perigosas, ou seja, a incidência de comportamentos

de risco apresenta um pico, durante esse período (CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; GIEDD, 2008). Essa particularidade é atribuída ao fato de que, a maior parte do desenvolvimento cerebral que ocorre durante a adolescência, se dá em sistemas chave para a regulação de comportamentos, emoções e para a percepção e avaliação de riscos e recompensas (STEINBERG, 2005).

Como demonstrado na **figura 6**, o processo de maturação cerebral humana ocorre primeiramente em regiões sensório-motoras primárias e por último em áreas de maior ordem de associação (CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; GIEDD, 2008; KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013). Essas condições criam um estado de desenvolvimento na adolescência que se distingue das outras etapas da vida: os sistemas subcorticais já se encontram desenvolvidos, enquanto os sistemas corticais ainda não passaram pelo processo de maturação. A diferença no estado de maturação entre esses sistemas cerebrais é exclusiva de adolescentes pois na infância essas regiões estão imaturas e na fase adulta ambas já completaram o processo de maturação (CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013).

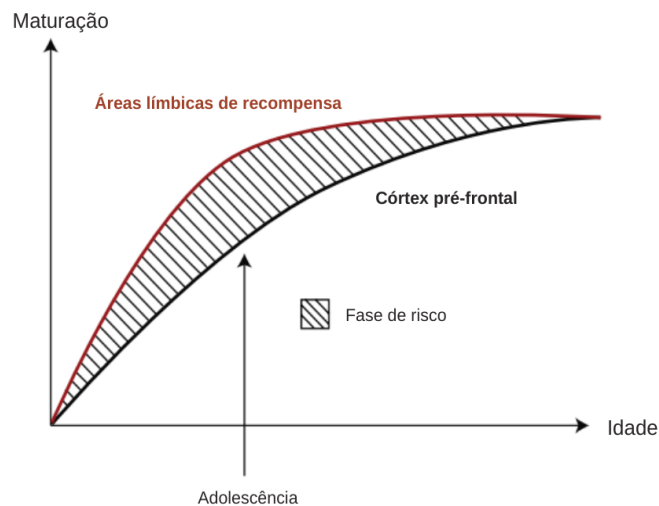


Figura 6: Processos de maturação não linear de áreas cerebrais subcorticais e pré-frontais, evidenciando a assincronia das redes neurais na adolescência. De: CASEY; GETZ; GALVAN, 2008. Modificado por KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013 e traduzido e adaptado pela autora.

Dessa maneira, somente no período da adolescência, há uma atividade intensificada de sistemas subcorticais, incluindo o sistema límbico, que funciona em

sua total capacidade. Algumas sub-regiões desse sistema apresentam ativação acentuada em situações específicas, como por exemplo: a ativação do núcleo *accumbens*, quando há antecipação de recompensas, e aquela que ocorre na amígdala, em situações que envolvem estímulos sociais e respostas emocionais (CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013; SPEAR, 2013). Enquanto isso, há um insuficiente controle cognitivo por parte do córtex pré-frontal, prejudicando a capacidade dos adolescentes de exercer controle sobre emoções, bem como em inibir, atrasar ou modificar impulsos e adiar a gratificação, em função de regras, metas, estratégias ou para evitar consequências negativas (GIEDD, 2008; KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013; KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE, 2016; CASEY, 2019).

Essa disparidade entre a maturação dos sistemas corticais e subcorticais pode ser observada, também, ao analisarmos a cronologia do estabelecimento das conexões entre os sistemas cerebrais. Primeiramente, há um desenvolvimento de conexões entre regiões subcorticais, depois entre regiões subcorticais-corticais (conexões sinápticas excitatórias, de influência “*bottom-up*”), seguida por conexões cortical-subcortical (inibitórias, de controle “*top-down*”) e, por fim, são estabelecidas as conexões córtico-corticais, como representado na **figura 7** (STURMAN; MOGHADDAM, 2011; CASEY et al., 2019)

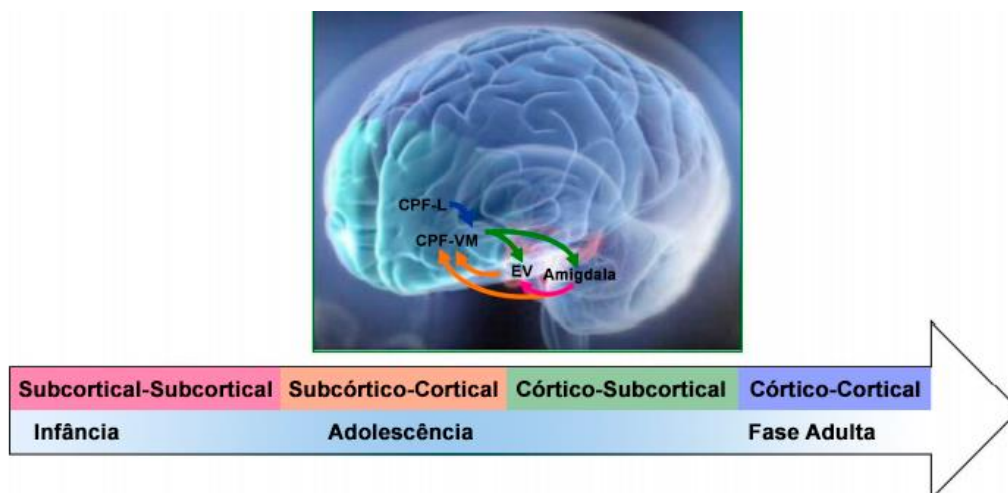


Figura 7: Representação de conexões entre regiões do sistema cortical – Córtex Pré -Frontal Ventromedial (CPF-VM) e Córtex Pré -Frontal Lateral (CPF-L) – e regiões subcorticais límbicas – Estriado Ventral (EV) e Amígdala. De: CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; CASEY et al., 2019 traduzido e adaptado pela autora.

A adolescência, por sua vez, coincide com um período de mudanças nas conexões que envolvem os circuitos límbicos subcorticais. Isso implica em menor regulação de respostas altamente emotivas, devido ao desenvolvimento tardio de projeções de controle “*top-down*” do córtex pré-frontal para regiões do sistema límbico, regiões estas que já funcionam em sua total capacidade (STURMAN; MOGHADDAM, 2011; BLAKEMORE; ROBBINS, 2012; KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013; SPEAR, 2013; CASEY, 2015; KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE, 2016).

Ademais, o estado avançado das conexões entre sistemas subcorticais implica em uma elevada conectividade funcional entre a amígdala e o estriado ventral (CASEY et al., 2019). Isso se dá, pois a amígdala (uma região importante para a aprendizagem associativa e determinação de significado emocional), em cérebros adultos, tem a capacidade de facilitar a atividade estriatal por meio de vias diretas ou suprimi-la, indiretamente, através do córtex pré-frontal. Entretanto, na adolescência, devido a menor influência de conexões advindas do CPF, a função de controle inibitório é prejudicada. A atividade do estriado ventral (uma região envolvida na antecipação de resultados gratificantes) se encontra desregulada, facilitando, assim, aumentos na ação impulsiva em direção às pistas emocionais e a possíveis resultados recompensadores (PFEIFER; BLAKEMORE, 2012; SPEAR, 2013; CASEY, 2015; KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE, 2016; CASEY, 2019).

Resumindo, durante a adolescência, os sistemas frontais imaturos e a falta de projeções destes para os sistemas subcorticais se demonstram insuficientes para prover o controle “*top-down*”, necessário para suprimir a atividade do sistema límbico e outras regiões subcorticais já maduras (CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013; KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE, 2016). Assim, a combinação da alta responsividade à busca por recompensas e a imaturidade de áreas de controle comportamental leva os adolescentes a, muitas vezes, escolherem ganhos imediatos, ao invés de ganhos a longo prazo. Tal fato infere em um aumento da incidência de comportamentos impulsivos e arriscados,

principalmente diante da presença de incentivos e de situações de caráter emocional (CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; BLAKEMORE; ROBBINS, 2012).

É importante ressaltar que, a alta interferência de estímulos sociais e de recompensas nas escolhas e ações de adolescentes, não são um indicativo de que este grupo não é capaz de compreender os riscos com os quais se envolvem. Apenas indica que, em certos cenários, o sistema límbico e outras regiões subcorticais vão exercer maior influência (devido ao estado de maturação e conectividade mais avançados), se sobrepondo aos sistemas de controle. Isto ocorre ainda que o adolescente esteja ciente das consequências de suas ações e de que reconheça, na teoria, qual seria a forma mais adequada de agir (STEINBERG, 2005; KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013).

Estudos de autorrelato, (e.g. COHN et al., 1995) demonstraram que os adolescentes são capazes de avaliar as consequências de suas ações e até superestimam o risco de resultados fatais de lesões ou doenças em relação aos adultos. Entretanto, quando inseridos em situações de alto impacto social ou emocional, as consequências não são levadas em consideração, possivelmente devido à variedade dessas influências, incluindo a presença dos pares (colegas que apresentam a mesma idade e/ou grupo social do adolescente - BLAKEMORE; ROBBINS, 2012). Diante dessas situações emocionalmente carregadas, as influências ambientais vencem a razão (CASEY, 2015).

5.2. Influência de emoções, situações sociais e pressão dos pares na tomada de decisões entre adolescentes.

Para a tomada de decisões, diversos fatores são considerados, incluindo atribuição de valores morais, seleção de resposta positiva ou negativa (uso ou não do controle inibitório), aspectos de possível aprendizagem e fatores socioemocionais envolvidos (BLAKEMORE; ROBBINS, 2012). Este último é um dos que mais influencia na tomada de decisão de adolescentes: o contexto e aceitação social apresentam um papel importante, sendo um dos principais motivadores dos

comportamentos característicos de indivíduos, nessa etapa da vida (BLAKEMORE; MILLS, 2014).

O papel moderador dessas influências indica que este grupo é muito mais favorável a exercer comportamentos compatíveis com as normas de um grupo de pares do que com as de uma unidade familiar primária, da qual eles estão se preparando para sair (GUYER; SILK; NELSON, 2016; KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE, 2016; LAMBLIN et al., 2017). Entretanto, para buscar essa aceitação social, os adolescentes muitas vezes se envolvem em situações perigosas. A tomada de risco na adolescência é muito mais influenciada por colegas ou outras pessoas da mesma idade, em comparação com a infância e a fase adulta (STEINBERG, 2005). Evidências experimentais (e.g. FIGNER et al., 2009) demonstram que, em situações “quentes” (ou seja, afetivas ou emocionais), os adolescentes apresentam escolhas menos vantajosas e maior probabilidade de tomar uma decisão arriscada do que em qualquer outra etapa da vida. Por outro lado, em tarefas “frias” (sem esse caráter emocional), não há essa distinção, não ocorrendo nenhuma mudança na incidência de tomada de risco, entre diferentes idades (BLAKEMORE; ROBBINS, 2012; KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE, 2016).

Um importante estudo realizado por Gardner e Steinberg em 2005 evidenciou as mudanças no comportamento adolescente quando eles se encontravam na presença de colegas da mesma faixa etária. Este trabalho analisou as diferenças na tomada de riscos, em um simulador de direção, entre 3 grupos de indivíduos: adolescentes (13 a 16 anos), jovens adultos (18 a 22 anos) e adultos (24+ anos), estando ou não na presença de outros colegas da mesma idade. Foi constatado que os três grupos correram, aproximadamente, o mesmo número de riscos, quando sozinhos, entretanto, os adolescentes correram quase três vezes esta quantidade, quando na presença de pares (**figura 8**).

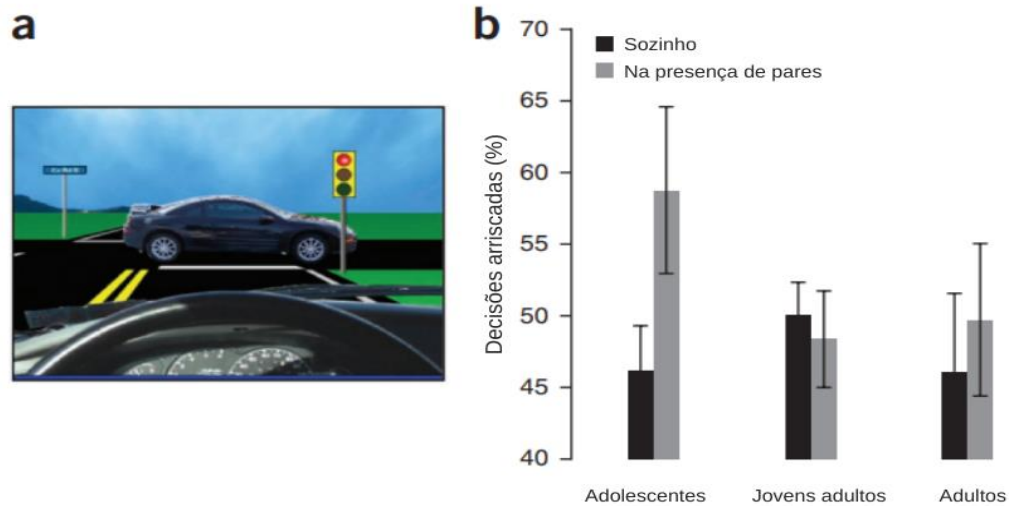


Figura 8: (a) Imagem do jogo de direção “*Stoplight*” no qual os participantes são instruídos a chegar ao final de uma pista o mais rápido possível. (b) Porcentagem de decisões que foram classificadas como arriscadas, para participantes adolescentes (13 a 16 anos), jovens adultos (18 a 22 anos) e adultos (24+ anos) ao jogarem o jogo de direção “*Stoplight*” sozinhos e na presença de pares. De: SMITH; CHEIN; STEINBERG, 2013; reproduzido com autorização por BLAKEMORE; ROBBINS, 2012, traduzido e adaptado pela autora.

Posteriormente, uma versão do estudo realizado com o uso da tecnologia de MRI (CHEIN et al., 2011) observou que, quando na presença de pares, os adolescentes apresentam recrutamento aumentado do estriado ventral (região cerebral que coordena tomada de decisões e percepção de motivações e recompensas – YAGER et al., 2015), em comparação com quando estavam sozinhos (**Figura 9**) (BLAKEMORE, 2012; PFEIFER; BLAKEMORE, 2012; BLAKEMORE; MILLS, 2014; GUYER; SILK; NELSON, 2016; KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE, 2016; LAMBLIN et al., 2017).

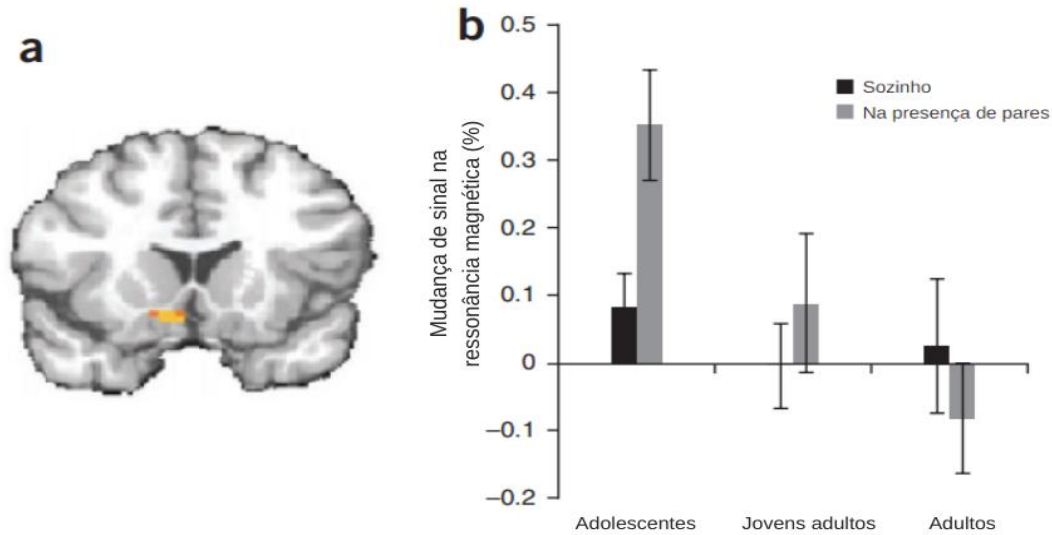


Figura 9: (a) Região cerebral do estriado ventral que exibiu uma relação idade x situação social.

(b) Gráfico da atividade no estriado ventral nos grupos: adolescentes (13 a 16 anos), jovens adultos (18 a 22 anos) e adultos (24+ anos), nas condições "sozinho" e "na presença de pares".

De: SMITH; CHEIN; STEINBERG, 2013; reproduzido com autorização por BLAKEMORE; ROBBINS, 2012, traduzido e adaptado pela autora.

Ademais, outro aspecto que demonstra a grande influência das interações sociais no comportamento adolescente é a percepção da importância da inclusão social, por parte deste grupo. Um jogo de arremesso de bola denominado "Cyberball", em que se é possível controlar o número de arremessos recebidos pelos participantes, ressalta muito bem esse aspecto (e.g. Masten *et al.*, 2009). Neste jogo virtual, depois de serem excluídos por outros jogadores, adolescentes de 11 a 16 anos relataram uma expressiva queda de humor e maior estado de ansiedade, em comparação com os adultos (**figura 10**) (BLAKEMORE; MILLS, 2014). Isto indica que, o desejo de ser aceito pelos colegas e a importância da inclusão social são particularmente acentuados, durante o período da adolescência, com potencial para ser um importante motivador para o comportamento desse grupo (BLAKEMORE; MILLS, 2014; KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE, 2016).

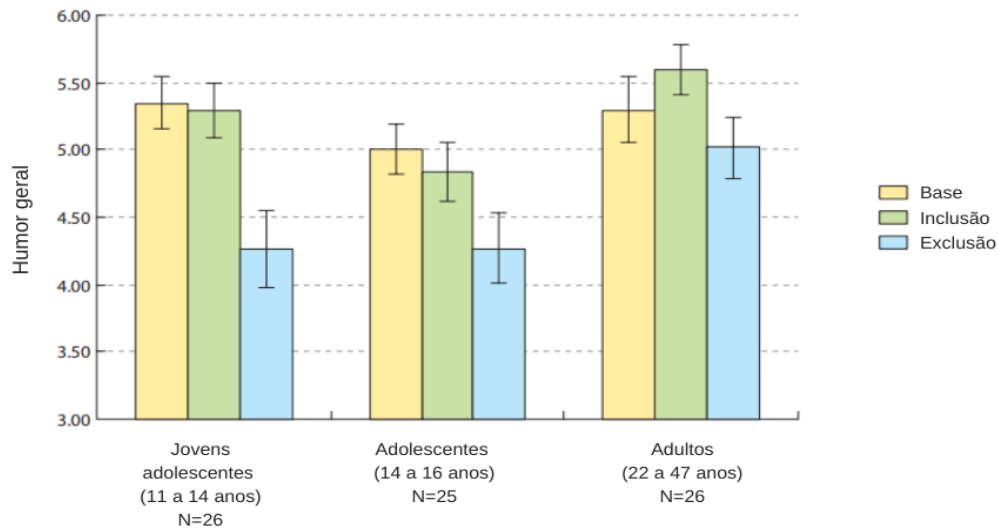


Figura 10: Hipersensibilidade de adolescentes às consequências negativas da exclusão social. Neste estudo, adolescentes jovens (11-14 anos), adolescentes (14-16 anos) e adultos (22-47 anos) relataram primeiro as medidas basais de humor. Posteriormente, eles jogaram on-line *Cyberball* e foram incluídos ou excluídos pelos outros jogadores do jogo. Após cada uma dessas ações (inclusão e exclusão), os participantes relatavam as medidas de humor novamente. O gráfico demonstra as classificações de humor para cada grupo em cada uma das condições. Houve uma redução expressiva do humor na condição de exclusão social, em comparação com a linha de base e a inclusão, nos dois grupos de adolescentes testados. De: SEBASTIAN et al., 2010; adaptado por (BLAKEMORE; MILLS, 2014) e traduzido pela autora.

Análises com ressonância magnética do estudo do “*Cyberball*” indicam que, essa dificuldade de controlar sentimentos negativos, diante da exclusão social, está relacionada com uma diferença na ativação de regiões pré-frontais, principalmente do CPF ventro-lateral (CPF-VL). Em comparação com os adultos, adolescentes apresentam uma ativação reduzida dessa região, e assim, foi sugerido que a maturação e desenvolvimento do CPF-VL, podem estar associados com o aumento da regulação do sofrimento, após a exclusão social. Como esta região cerebral não se apresenta totalmente desenvolvida no período da adolescência, os indivíduos, nesta faixa etária, estão mais susceptíveis às consequências emocionais nocivas dessa exclusão (BLAKEMORE; MILLS, 2014; KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE, 2016).

Adicionalmente, notou-se que as influências negativas (voltadas aos comportamentos de risco) em alguns casos, são mais significativas para o comportamento adolescente do que as influências positivas. Um estudo realizado por Mednick e colegas constatou que cada amigo que usa drogas aumenta, em até 42%, as chances de um adolescente consumir drogas também. Entretanto, ter um amigo que não era usuário, diminui em apenas 10% a probabilidade de um adolescente usar drogas, indicando que a influência dos pares é mais forte para a participação de comportamento de riscos do que para isenção deles (MEDNICK; CHRISTAKIS; FOWLER, 2010; LAMBLIN et al., 2017).

Assim, os estudos descritos acima demonstram que os adolescentes apresentam uma sensibilidade extrema a incentivos ambientais e uma alta reatividade emocional (CASEY, 2015). Logo, este grupo apresenta uma maior dificuldade em regular seus anseios e emoções, quando estão em meio a estímulos afetivos sociais, tornando-os mais susceptíveis a agir de maneira imprudente na presença de pares, na tentativa de alcançar aceitação e pertencimento a um grupo (BLAKEMORE; MILLS, 2014). Um dos exemplos mais evidentes deste fenômeno é no aumento da incidência do uso de drogas de abuso (CHUNG; HUDZIAK, 2017) e na grande vulnerabilidade às consequências psicológicas negativas, decorrentes do isolamento e exclusão social (BLAKEMORE; MILLS, 2014; KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE, 2016).

5.3. Vulnerabilidade adolescente ao desenvolvimento de psicopatologias.

A grande plasticidade neuronal que caracteriza o período da adolescência coincide com o aumento expressivo da incidência de diversos transtornos psiquiátricos, entre eles: a ansiedade e a depressão (LICHENSTEIN; VERSTYNEN; FORBES, 2016; SPIELBERG; SCHWARZ; MATYI, 2019). Estes transtornos afetivos são muito frequentes na adolescência; a ansiedade chega a acometer 1 a cada 10 jovens, sendo a psicopatologia mais comum nesta faixa etária (CASEY, 2015). Além disso, este período está relacionado à formas mais graves e incapacitantes dessas doenças; o surgimento do transtorno depressivo, durante a

adolescência, está associado a mais tentativas de suicídio em relação aos casos que surgem na fase adulta (ANDERSEN; TEICHER, 2008; PAUS; KESHAVAN; GIEDD, 2008).

O mecanismo pelo qual isto ocorre está intrinsicamente ligado ao desenvolvimento cerebral adolescente, uma vez que as fisiopatologias destas doenças estão diretamente relacionadas aos sistemas neurais que mais sofrem alterações durante este período. As mudanças dramáticas no circuito neural de recompensa e na regulação da emoção, que são centrais na maturação cerebral adolescente, também apresentam papel fundamental no desenvolvimento destes transtornos (SPIELBERG; SCHWARZ; MATYI, 2019). Por exemplo, a dificuldade em regular a reatividade a uma ameaça potencial é um fator central dos transtornos de ansiedade (LICHENSTEIN; VERSTYNEN; FORBES, 2016). E acredita-se que a anedonia, uma das principais características diagnósticas do Transtorno Depressivo Maior ou (TDM), resulta de aberrações no processamento cerebral que leva a uma reduzida sensibilidade à recompensas (FORBES; DAHL, 2012; O'CALLAGHAN & STRINGARIS, 2019). Assim, o expressivo processo de desenvolvimento das múltiplas regiões cerebrais, relacionadas a estas funções, caracterizam a grande vulnerabilidade de adolescentes a tais psicopatologias (LICHENSTEIN; VERSTYNEN; FORBES, 2016). Desta forma, o surgimento de doenças mentais, em adolescentes, pode ser entendido como decorrente de anomalias ou exageros nos processos típicos de maturação, que ocorrem durante este período (PAUS; KESHAVAN; GIEDD, 2008).

Um dos fatores responsáveis por causar alterações no processo de maturação de regiões cerebrais na adolescência é o estresse, extremamente significativo, que ocorre neste período da vida. Os adolescentes experienciam, com maior frequência que indivíduos mais jovens, ou mais velhos, estressores interpessoais, além do maior investimento emocional em relações sociais. Sendo assim, diversas pesquisas indicam que o estresse é um preditor significativo do início, manutenção e gravidade de transtornos de humor. A ocorrência simultânea destes estressores com os períodos sensíveis do desenvolvimento neuronal tornam

os adolescentes vulneráveis à alterações em circuitos cerebrais chave, como o de recompensas (AUERBACH; ADMON; PIZZAGALLI, 2014).

O CPF é uma das principais regiões cerebrais afetadas pelas turbulências da adolescência. Sua alta complexidade e seu curso de desenvolvimento altamente expressíveis entre adolescentes o torna especialmente vulnerável ao estresse, durante este período. A diminuição da atividade do CPF, por sua vez, está relacionada à neuropatologia da depressão; a redução do volume orbitofrontal é observada em adultos depressivos. Consta-se, também, que a exposição ao estresse, entre 14 e 16 anos, está relacionada a uma perda sináptica de 8% no CPF para o jovem adulto (ANDERSEN; TEICHER, 2008).

A redução na ativação dessa importante região do sistema de recompensa (interação cortico-límbica), pode implicar numa desregulação de outras estruturas subcorticais envolvidas neste circuito. A conectividade funcional aberrante entre regiões frontais e subcorticais foi observada em adolescentes depressivos, indicando que as vias do sistema de regulação de recompensas são afetadas (HELLER; CASEY, 2016; LICHENSTEIN; VERSTYNEN; FORBES, 2016). Conseqüentemente, há mudanças no funcionamento de regiões subcorticais como: o núcleo *accumbens* e a amígdala, que também apresentam papéis fisiológicos importantes do desenvolvimento de psicopatologias de humor (ANDERSEN; TEICHER, 2008; FORBES; DAHL, 2012; HELLER; CASEY, 2016).

Admon e colaboradores, em 2013, reportaram um estudo interessante que envolveu soldados saudáveis de 18 anos, antes e depois da realização do serviço militar, em áreas de alto conflito. A pesquisa indicou que, durante o período de ansiedade que antecede o serviço militar, a resposta do núcleo *accumbens* à recompensa foi reduzida em comparação à padrões normais, e que tais déficits induzidos pelo estresse, foram associados a maior incidência de episódios depressivos subseqüentes. Estes dados indicam que o estresse potencializa a disfunção do sistema de recompensa e aumenta a suscetibilidade à sintomas depressivos, especialmente se o mesmo ocorre durante períodos sensíveis ao desenvolvimento, como durante a adolescência (ADMON et al., 2013; AUERBACH; ADMON; PIZZAGALLI, 2014).

O estriado ventral (composto pelo núcleo accumbens, a substância inominada, e o tubérculo olfatório – MENDOZA; FOUNDAS, 2008) é uma importante região do circuito de recompensa, que apresenta mudanças expressivas, durante o desenvolvimento cerebral adolescente, bem como uma redução de atividade no quadro fisiopatológico da depressão. Adolescentes com depressão apresentam reatividade diminuída do estriado ventral em resposta à tomada de decisões, antecipação e resultados de recompensas (FORBES; DAHL, 2012). Isso os torna, portanto, menos sensíveis a essas recompensas, podendo ocasionar sintomas de anedonia, em que há perda de interesse ou prazer na realização de atividades diversas (HELLER; CASEY, 2016; O'CALLAGHAN & STRINGARIS, 2019).

Ademais, a amígdala é outro componente subcortical fundamental para explicar a fisiopatologia dos transtornos de ansiedade e depressão. Esta região, que já se encontra normalmente hiper-ativada no cérebro adolescente (PFEIFER; BLAKEMORE, 2012; SPEAR, 2013; CASEY, 2015), pode se tornar ainda mais desregulada com a diminuição da atividade do CPF, devido ao estresse sofrido durante adolescência (SPIELBERG; SCHWARZ; MATYI, 2019).

A sustentação da atividade da amígdala, frente aos estímulos feitos por fotografias de rostos com expressões de medo foram associadas a uma maior quantidade de autorrelatos de sintomas ansiedade. Por outro lado, a habituação da amígdala (ou a menor sustentação de sua atividade) foi relacionada a um melhor controle dos sintomas ansiosos. Adolescentes com transtornos de ansiedade também apresentam este mesmo padrão de resposta sustentada da amígdala, após julgamentos por parte de pares (HELLER; CASEY, 2016). No geral, esses dados sugerem que o transtorno de ansiedade, e os riscos associados a ele, estão relacionados à respostas prolongadas da amígdala, que resultam de um controle insuficiente por parte do CPF (HELLER; CASEY, 2016). É importante ressaltar que a magnitude da ativação da amígdala está relacionada com a gravidade dos sintomas, e que os tratamentos bem sucedidos de transtornos de ansiedade reduzem sua hiperativação (SPIELBERG; SCHWARZ; MATYI, 2019).

A prolongada atividade da amígdala é um fator de risco para o desenvolvimento de ansiedade, também porque induz a uma evitação persistente de situações potencialmente negativas, além da dificuldade em suprimir respostas emocionais, diante de situações que não sinalizam mais uma ameaça (CASEY et al., 2016; HELLER; CASEY, 2016). Estudos de imagem em indivíduos com ansiedade indicam maior atividade da amígdala e menor conectividade do sistema fronto-amigdalár, diante da apresentação de falsas ameaças (CASEY et al., 2016). Esta alta reatividade pode levar os adolescentes a evitar resultados potencialmente negativos, o que ocasiona um padrão de comportamento de fuga às novas experiências, resultando na perda de oportunidades em experimentar resultados positivos. Isto pode se tornar um caminho pelo qual a ansiedade preceda os sintomas anedônicos da depressão (HELLER; CASEY, 2016).

Outro aspecto que relaciona a amígdala a sintomas da depressão é sua super-responsividade e recuperação tardia frente ao medo e outros estímulos negativos. Isto pode ocasionar um grau persistente e excessivo de processamento, ou ruminação, que é um sintoma significativo do transtorno depressivo (ANDERSEN; TEICHER, 2008; HELLER; CASEY, 2016).

Deste modo, as expressivas mudanças nos sistemas de recompensa, durante a adolescência, e sua conseqüente vulnerabilidade, são etiologicamente relevantes para o desenvolvimento do transtorno depressivo e de ansiedade neste período (FORBES; DAHL, 2012). Porém, estes não são os únicos fatores relacionados ao desenvolvimento cerebral de adolescentes que os predispõe à doenças psiquiátricas. A predisposição deste grupo a assimilar uma alta importância a situações sociais entre pares pode ser um fator decisivo no desenvolvimento, ou não, de transtornos de humor.

Uma pesquisa importante denominada “Estudo de Framingham”, constatou que adolescentes que apresentam sintomas depressivos são mais propensos a fazer amizade com colegas com níveis semelhantes de depressão, bem como cortar relações com pessoas que não tenham sintomas depressivos semelhantes (MEDNICK; CHRISTAKIS; FOWLER, 2010). Entretanto, também foi possível

perceber que a integração social se mostra um indicador importante de saúde mental e que, o aumento numérico e de qualidade de interações sociais, estão relacionados a uma diminuição dos sintomas depressivos (LAMBLIN et al., 2017).

Logo, podemos concluir que este período de plasticidade pode conferir proteção ou risco para psicopatologias; isto depende dos ambientes, das relações sociais e das vulnerabilidades carregadas pelos adolescentes. Assim, as amizades entre os adolescentes podem aumentar, ou diminuir, a resiliência ao desenvolvimento de transtornos de humor. Isto demonstra a importância da interação social entre amigos que exerçam uma influência positiva no comportamento e pensamento (LAMBLIN et al., 2017; SPIELBERG; SCHWARZ; MATYI, 2019).

5.4. Vulnerabilidade adolescente ao consumo de drogas de abuso.

Como descrito anteriormente, os adolescentes são mais propensos a se envolverem em comportamentos de risco, são mais movidos por situações emocionalmente carregadas e apresentam maior busca por novidades. Estas características se manifestam de maneira expressiva nesta faixa etária na forma de experimentação de diversas drogas lícitas e ilícitas, sendo o álcool, a maconha e o tabaco as mais frequentes (CREWS; HE; HODGE, 2007; CASEY; JONES, 2010; GEIER, 2013). A prevalência do uso de drogas aumenta significativamente na adolescência e o uso dessas substâncias, durante este período, é um preditor significativo para problemas de uso frequente e vício (SHARMA; MORROW, 2016; CHWEDOROWICZ et al., 2017). Por exemplo, jovens que começam a ingerir álcool antes dos 15 anos de idade têm 6 vezes mais probabilidade de desenvolver um transtorno por consumo de álcool na idade adulta, do que jovens que começaram a beber apenas após os 21 anos (CHADI; BAGLEY; HADLAND, 2018).

O modelo já discutido sobre as diferentes trajetórias temporais de desenvolvimento entre as regiões cerebrais envolvidas nos processos de motivação (sistemas subcorticais límbicos) e controle (sistemas corticais) pode explicar, também, esse aumento do risco dos adolescentes em consumir drogas de abuso.

Ou seja, devido a assincronia do desenvolvimento de diferentes regiões cerebrais, os benefícios associados ao consumo de drogas podem ser supervalorizados pelos adolescentes devido a sua maior capacidade de resposta às recompensas, enquanto limitações no controle *top-down* resultam em uma capacidade reduzida de regular esses impulsos (CASEY; JONES, 2010; GEIER, 2013; CHADI; BAGLEY; HADLAND, 2018; EDALATI; DOUCET; CONROD, 2018). Este mecanismo é ainda mais relevante nas escolhas associadas a uma recompensa imediata e saliente (por exemplo, ver quanto prazer um amigo expressa depois de consumir alguma droga), contrapostas a uma recompensa de longo prazo mais abstrata (eliminar o risco de se envolver em problemas ou de expressar efeitos indesejáveis ao se abster), como, em geral, ocorre em situações sociais que envolva o consumo de drogas (GEIER, 2013).

Mahmood e colegas (2013) evidenciaram essa importante relação entre o desenvolvimento tardio de sistemas frontais e os riscos consequentes do consumo de drogas. A ativação do CPF-VM e de outras regiões cerebrais de interesse foram examinadas durante uma tarefa de inibição de resposta em 39 adolescentes, usuários de substâncias em alta frequência, e 41 adolescentes usuários de substâncias em baixa frequência. Relatou-se que o maior envolvimento dos circuitos de controle pré-frontal, durante a tarefa de inibição, previu melhores resultados posteriormente (18 meses depois): ou seja, menos sintomas de dependência de drogas e álcool, em ambos os grupos (MAHMOOD et al., 2013; SHARMA; MORROW, 2016).

Sendo assim, uma menor regulação *“top-down”* pode tornar os adolescentes particularmente suscetíveis ao abuso de álcool e substâncias (CASEY; JONES, 2010; GEIER, 2013; CHADI; BAGLEY; HADLAND, 2018; EDALATI; DOUCET; CONROD, 2018). Isto é suportado por estudos realizados em populações de alto risco, que mostram deficiências no funcionamento frontal. Adicionalmente, estudos clínicos realizados em populações com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade – que apresentam atividade pré-frontal diminuída – são quatro vezes mais propensos a desenvolver um transtorno por uso de substância, em comparação com controles saudáveis (CASEY; JONES, 2010).

Ademais, a alta reatividade do sistema límbico e sua relação com o mecanismo dopaminérgico da maioria das drogas de abuso, também é um aspecto fundamental para compreender o vício na adolescência. Diversos compostos químicos referentes às drogas de abuso possuem uma propriedade em comum: causar um aumento de dopamina no cérebro, particularmente no estriado ventral (GEIER, 2013; SHARMA; MORROW, 2016). Ou seja, o uso de drogas no período da adolescência pode exacerbar uma resposta já aumentada dos sistemas cerebrais de recompensa, o que leva ao fortalecimento das propriedades de reforço dessas substâncias (CASEY; JONES, 2010; GEIER, 2013; CASEY, 2015). O estriado ventral pode se tornar, aberrantemente, hipersensível às drogas e à pistas relacionadas a ela (elementos normalmente envolvidos no ritual de consumo da droga), o que caracteriza uma maior tendência à busca por recompensas e maior desejo voltado ao consumo dessas substâncias. Assim, os adolescentes experienciam com maior intensidade os efeitos positivos e recompensadores das drogas (GEIER, 2013).

Por outro lado, os adolescentes experienciam com menor frequência os efeitos negativos imediatos das drogas de abuso. No caso do consumo de etanol, por exemplo, durante essa faixa etária, os indivíduos são menos sensíveis a efeitos de sedação, abstinência e ressaca (CASEY; JONES, 2010; SHARMA; MORROW, 2016). Em um estudo realizado por Behar e colegas, em que foram examinados os efeitos do consumo de álcool em meninos adolescentes, os autores constataram com surpresa a pequena mudança comportamental que se foi observada nos jovens adolescentes, após a administração de uma dose tóxica para adultos (BEHAR et al., 1983). Logo, esses jovens podem experimentar menos pistas fisiológicas que auxiliam na limitação do consumo de álcool, o que resulta em um potencial aumento da quantidade ingerida e, conseqüentemente, maior risco de dependência (SHARMA; MORROW, 2016).

Entretanto, embora os adolescentes apresentem menos sintomas negativos imediatos após o consumo de substâncias, o desenvolvimento crítico de funções executivas que ocorre neste período os tornam mais susceptíveis a sofrer com a neurotoxicidade destes compostos e com conseqüências a longo prazo (CREWS;

HE; HODGE, 2007; SHARMA; MORROW, 2016). Ainda mais agravante, é o fato de que muitas das áreas mais sensíveis à neurodegeneração induzida por drogas (e.g. álcool) são justamente as regiões cerebrais que normalmente exercem controle inibitório sobre ações de uso dessas substâncias (e.g. CPF) (CASEY; JONES, 2010; SHARMA; MORROW, 2016).

Outra consequência do uso de drogas de abuso é o aumento da densidade sináptica no núcleo *accumbens*, que ocorre devido aos recorrentes picos de dopamina induzidos nessa região. Isto promove um fortalecimento de circuitos envolvidos na busca e uso dessas substâncias às custas de outras sinapses relacionadas a outras ações (SHARMA; MORROW, 2016). Assim, os comportamentos impulsivos preveem o consumo excessivo do álcool, por exemplo, e, por sua vez, o consumo excessivo do álcool prevê um aumento nos comportamentos impulsivos, gerando um ciclo vicioso que caracteriza o risco extremamente elevado que os adolescentes apresentam em relação ao consumo de drogas de abuso (GLADWIN et al., 2011).

Também, a grande influência dos pares, já descrita para essa faixa etária, apresenta-se como mais um agravante desse quadro de risco. O aumento da sensibilidade aos contextos sociais e maior necessidade de aceitação por parte de colegas pode contribuir imensamente para o uso de substâncias na adolescência, principalmente considerando que o uso de drogas de abuso é, no geral, aceito entre os jovens (SHARMA; MORROW, 2016; CHADI; BAGLEY; HADLAND, 2018). Além disso, o estresse, muito presente na adolescência, é um fator de risco conhecido para o início de uso de substâncias. As diversas mudanças sociais relacionadas aos pares e à dinâmica familiar, além das demandas acadêmicas, e o possível surgimento de transtornos psiquiátricos, são alguns dos fatores que podem sobrecarregar emocionalmente os adolescentes, que muitas vezes se voltam ao consumo de substâncias como uma maneira de escape para lidar com problemas de ansiedade e angústia (DAYAN et al., 2010; SHARMA; MORROW, 2016).

Resumindo, todas as particularidades aqui descritas para os adolescentes:

- a. a maior influência dos pares;
- b. a maior susceptibilidade ao estresse e problemas psiquiátricos;
- c. a maior impulsividade e responsividade às recompensas,

contribuem para a grande vulnerabilidade desse grupo ao uso de substâncias de abuso (CASEY; JONES, 2010; GEIER, 2013; SHARMA; MORROW, 2016; CHADI; BAGLEY; HADLAND, 2018; EDALATI; DOUCET; CONROD, 2018). Ademais, a grande plasticidade neuronal característica deste período tornam os adolescentes muito vulneráveis aos efeitos neurotóxicos permanentes dessas substâncias (CREWS; HE; HODGE, 2007; CASEY; JONES, 2010; SHARMA; MORROW, 2016).

6. CONCLUSÃO

Podemos dizer, portanto, que o período da adolescência é uma fase de oportunidades e riscos. Por um lado, as expressivas mudanças decorrentes da maturação cerebral caracterizam um alto potencial adaptativo, permitindo o desenvolvimento intelectual, emocional e a conquista de novas habilidades e conhecimentos resultantes de novas experiências (GARDNER; STEINBERG, 2005; CASEY; GETZ; GALVAN, 2008), uma vez que a imaturidade do CPF e hiperatividade do sistema límbico parecem favorecer certos tipos de aprendizagem (KONRAD; FIRK; UHLHAAS, 2013). Por outro lado, a disparidade, ou o descompasso entre estas regiões cerebrais, torna esse grupo de indivíduos especialmente vulnerável a sofrer com as consequências indesejáveis de comportamentos de risco, aumentando a incidência do desenvolvimento de transtornos mentais e de uso de drogas de abuso (GARDNER; STEINBERG, 2005; CASEY; GETZ; GALVAN, 2008; CASEY et al., 2016, 2019; LICHENSTEIN; VERSTYNEN; FORBES, 2016; SPIELBERG; SCHWARZ; MATYI, 2019).

Assim, a gravidade dos problemas enfrentados pelos adolescentes, e a alta reatividade deste grupo às pistas ambientais e sociais realçam a necessidade de uma atenção especial a esses indivíduos. Pais e educadores precisam reconhecer a naturalidade e a inevitabilidade das mudanças, da rebeldia e da alta reatividade emocional que caracterizam o comportamento adolescente. É fundamental, para todos que participam deste processo de formação e desenvolvimento, compreenderem a raiz desses comportamentos para exercerem uma influência

positiva, e permitir que os jovens consigam aproveitar as vantagens desse período sem sofrer com as possíveis consequências.

Por fim, políticas públicas de prevenção também podem se beneficiar do conhecimento de características do comportamento e pensamento de adolescentes. Uma vez que, entender melhor como os jovens reagem à estímulos diversos e situações sociais à sua volta é fundamental para estabelecer estratégias e ações que visem modificar esse ambiente. Assim, esses conhecimentos poderão facilitar a criação de tratamentos e intervenções efetivas que atinjam, com sucesso, o público-alvo, e gerem efeitos benéficos e duradouros para os adolescentes envolvidos.

7. BIBLIOGRAFIA

ADMON, R. et al. Imbalanced neural responsivity to risk and reward indicates stress vulnerability in humans. **Cerebral Cortex**, v. 23, n. 1, p. 28–35, 2013.

AHMED, S. P.; BITTENCOURT-HEWITT, A.; SEBASTIAN, C. L. Neurocognitive bases of emotion regulation development in adolescence. **Developmental Cognitive Neuroscience**, v. 15, p. 11–25, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dcn.2015.07.006>>.

ANDERSEN, S. L.; TEICHER, M. H. Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. **Trends in Neurosciences**, v. 31, n. 4, p. 183–191, 2008.

AUERBACH, R. P.; ADMON, R.; PIZZAGALLI, D. A. Adolescent depression: Stress and reward dysfunction. **Harvard Review of Psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 139–148, 2014.

BAVA, S.; TAPERT, S. F. Adolescent brain development and the risk for alcohol and other drug problems. **Neuropsychology Review**, v. 20, n. 4, p. 398–413, 2010.

BEHAR, D. et al. Behavioral and Physiological Effects of Ethanol in High-Risk and Control Children: A Pilot Study. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 7, n. 4, p. 404–410, 1983.

BLAKEMORE, S. J. Imaging brain development: The adolescent brain.

NeuroImage, v. 61, n. 2, p. 397–406, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.080>>.

BLAKEMORE, S. J.; BURNETT, S.; DAHL, R. E. The role of puberty in the developing adolescent brain. **Human Brain Mapping**, v. 31, n. 6, p. 926–933, 2010.

BLAKEMORE, S. J.; CHOUDHURY, S. Development of the adolescent brain: Implications for executive function and social cognition. **Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines**, v. 47, n. 3–4, p. 296–312, 2006.

BLAKEMORE, S.-J.; MILLS, K. L. Is Adolescence a Sensitive Period for Sociocultural Processing? **Annual Review of Psychology**, v. 65, n. 1, p. 187–207, 2014.

CAOQUETTE, J. D.; GUYER, A. E. Gaining insight into adolescent vulnerability for social anxiety from developmental cognitive neuroscience. **Developmental Cognitive Neuroscience**, v. 8, p. 65–76, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dcn.2013.10.003>>.

CASEY, B. J. Beyond Simple Models of Self-Control to Circuit-Based Accounts of Adolescent Behavior. **Annual Review of Psychology**, v. 66, n. 1, p. 295–319, 2015.

CASEY, B. J. et al. Annual Research Review: Neural contributions to risk-taking in adolescence - Developmental changes and individual differences. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 57, n. 1, p. 353–368, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.010>>.

CASEY, B. J. et al. Development of the emotional brain. **Neuroscience Letters**, v. 693, n. November, p. 29–34, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2017.11.055>>.

CASEY, B. J.; GETZ, S.; GALVAN, A. The adolescent brain. **Developmental Review**, v. 28, n. 1, p. 62–77, 2008.

CASEY, B. J.; JONES, R. M. Neurobiology of the adolescent brain and behavior: Implications for substance use disorders. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 49, n. 12, p. 1189–1201, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2010.08.017>>.

CHADI, N.; BAGLEY, S. M.; HADLAND, S. E. Addressing Adolescents' and Young

- Adults' Substance Use Disorders. **Medical Clinics of North America**, v. 102, n. 4, p. 603–620, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.02.015>>.
- CHUNG, W. W.; HUDZIAK, J. J. The Transitional Age Brain: “The Best of Times and the Worst of Times”. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 157–175, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2016.12.017>>.
- CHWEDOROWICZ, R. et al. Neurophysiological maturation in adolescence – Vulnerability and counteracting addiction to alcohol. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 24, n. 1, p. 19–25, 2017.
- CREWS, F.; HE, J.; HODGE, C. Adolescent cortical development: A critical period of vulnerability for addiction. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 86, n. 2, p. 189–199, 2007.
- CRONE, E. A. et al. Neural and behavioral signatures of social evaluation and adaptation in childhood and adolescence: The Leiden consortium on individual development (L-CID). **Developmental Cognitive Neuroscience**, v. 45, n. December 2019, p. 100805, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2020.100805>>.
- CRONE, E. A.; FULIGNI, A. J. Self and others in adolescence. **Annual Review of Psychology**, v. 71, p. 447–469, 2020.
- DAYAN, J. et al. Adolescent brain development, risk-taking and vulnerability to addiction. **Journal of Physiology Paris**, v. 104, n. 5–6, p. 279–286, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jphysparis.2010.08.007>>.
- EDALATI, H.; DOUCET, C.; CONROD, P. J. A Developmental Social Neuroscience Model for Understanding Pathways to Substance Use Disorders During Adolescence. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 27, p. 35–41, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.spen.2018.03.005>>.
- ENGEL, M. L.; GUNNAR, M. R. **The development of stress reactivity and regulation during human development**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2020. v. 150
- FORBES, E. E.; DAHL, R. E. Research Review: Altered reward function in adolescent depression: What, when and how? **Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines**, v. 53, n. 1, p. 3–15, 2012.

GARDNER, M.; STEINBERG, L. Peer influence on risk taking, risk preference, and risky decision making in adolescence and adulthood: An experimental study. **Developmental Psychology**, v. 41, n. 4, p. 625–635, 2005.

GEIER, C. F. Adolescent cognitive control and reward processing: Implications for risk taking and substance use. **Hormones and Behavior**, v. 64, n. 2, p. 333–342, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.02.008>>.

GIEDD, J. N. The Teen Brain: Insights from Neuroimaging. **Journal of Adolescent Health**, v. 42, n. 4, p. 335–343, 2008.

GIEDD, J. N. et al. Anatomical brain magnetic resonance imaging of typically developing children and adolescents. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 48, n. 5, p. 465–470, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/CHI.0b013e31819f2715>>.

GLADWIN, T. E. et al. Addiction, adolescence, and the integration of control and motivation. **Developmental Cognitive Neuroscience**, v. 1, n. 4, p. 364–376, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dcn.2011.06.008>>.

GOGTAY, N. et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 21, p. 8174–8179, 2004.

HELLER, A. S.; CASEY, B. J. The neurodynamics of emotion: Delineating typical and atypical emotional processes during adolescence. **Developmental Science**, v. 19, n. 1, p. 3–18, 2016.

KILFORD, E. J.; GARRETT, E.; BLAKEMORE, S. J. The development of social cognition in adolescence: An integrated perspective. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 70, p. 106–120, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.016>>.

KONRAD, K.; FIRK, C.; UHLHAAS, P. J. Brain development during adolescence. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 110, n. 25, p. 425–431, 2013.

LAMBLIN, M. et al. Social connectedness, mental health and the adolescent brain. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 80, n. September 2016, p. 57–68, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.010>>.

LARSEN, B.; LUNA, B. Adolescence as a neurobiological critical period for the

development of higher-order cognition. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 94, n. September, p. 179–195, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.005>>.

LICHENSTEIN, S. D.; VERSTYNEN, T.; FORBES, E. E. Adolescent brain development and depression: A case for the importance of connectivity of the anterior cingulate cortex. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 70, p. 271–287, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.024>>.

LUCIANA, M. Adolescent brain development in normality and psychopathology. **Development and Psychopathology**, v. 25, n. 4 PART 2, p. 1325–1345, 2013.

MAHMOOD, O. M. et al. Addictive Behaviors Adolescents ' fMRI activation to a response inhibition task predicts future substance use. **Addictive Behaviors**, v. 38, n. 1, p. 1435–1441, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.07.012>>.

MEDNICK, S. C.; CHRISTAKIS, N. A.; FOWLER, J. H. The spread of sleep loss influences drug use in adolescent social networks. **PLoS ONE**, v. 5, n. 3, 2010.

ODRIOZOLA, P.; GEE, D. G. Learning about safety: Conditioned inhibition as a novel approach to fear reduction targeting the developing brain. **American Journal of Psychiatry**, v. 178, n. 2, p. 136–155, 2021.

MENDOZA J.E., FOUNDAS A.L. The Basal Ganglia. In: **Clinical Neuroanatomy: A Neurobehavioral Approach**. Springer, New York, NY, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-0-387-36601-2_6>

PADMANABHAN, A.; LUNA, B. Developmental imaging genetics: Linking dopamine function to adolescent behavior. **Brain and Cognition**, v. 89, p. 27–38, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2013.09.011>>.

PAUS, T. Growth of white matter in the adolescent brain: Myelin or axon? **Brain and Cognition**, v. 72, n. 1, p. 26–35, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2009.06.002>>.

PAUS, T.; KESHAVAN, M.; GIEDD, J. N. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 12, p. 947–957, 2008.

PFEIFER, J. H.; BLAKEMORE, S. J. Adolescent social cognitive and affective

neuroscience: Past, present, and future. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2012.

ROMER, D.; REYNA, V. F.; SATTERTHWAITE, T. D. Beyond stereotypes of adolescent risk taking: Placing the adolescent brain in developmental context. **Developmental Cognitive Neuroscience**, v. 27, n. July, p. 19–34, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.07.007>>.

SHARMA, A.; MORROW, J. D. Neurobiology of Adolescent Substance Use Disorders. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, v. 25, n. 3, p. 367–375, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2016.02.001>>.

SPEAR, L. P. <2000 - Spear - Neurosci Biobehav Rev.pdf>. [s.l: s.n.]v. 24

SPEAR, L. P. Adolescent neurodevelopment. **Journal of Adolescent Health**, v. 52, n. 2 SUPPL.2, p. S7–S13, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2012.05.006>>.

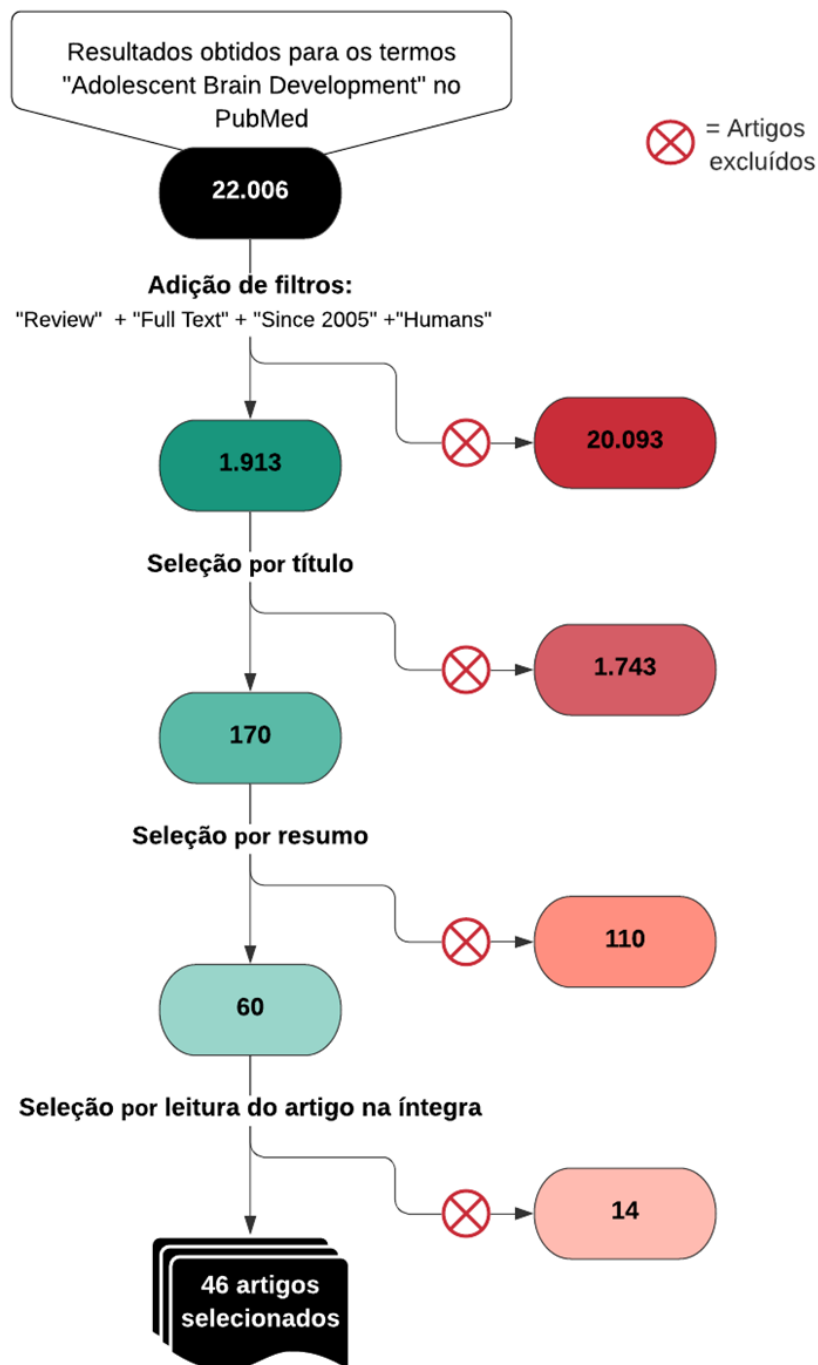
SPIELBERG, J. M.; SCHWARZ, J. M.; MATYI, M. A. Anxiety in transition: Neuroendocrine mechanisms supporting the development of anxiety pathology in adolescence and young adulthood. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 55, n. September, p. 100791, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100791>>.

STEINBERG, L. Cognitive and affective development in adolescence. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 9, n. 2, p. 69–74, 2005.

STURMAN, D. A.; MOGHADDAM, B. The neurobiology of adolescence: Changes in brain architecture, functional dynamics, and behavioral tendencies. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 35, n. 8, p. 1704–1712, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.04.003>>.

8. ANEXOS

Anexo 1: Fluxograma representativo dos resultados obtidos durante a busca de artigos na literatura científica. Fonte: da autora.



Anexo 2: Tabela de Classificação dos artigos contemplados neste trabalho em ordem temporal. Fonte: da autora.

	Autor(es)	Ano	Título	País	Revista	Quartil (SJR score)
1.	STEINBERG.	2005	Cognitive and affective development in adolescence	Estados- Unidos da América	Trends in Cognitive Sciences (Elsevier)	Q1 (6.95)
2.	BLAKEMORE; CHOU DHURY	2006	Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition	Inglaterra	Journal of Child Psychology and Psychiatry	Q1 (3.22)
3.	CREWS; HE; HODGE .	2007	Adolescent cortical development: A critical period of vulnerability for addiction	Estados- Unidos da América	Pharmacolog y, Biochemistry and Behavior (Elsevier)	Q2 (0.81)
4.	CASEY; GETZ; GALVAN.	2008	The adolescent brain	Estados- Unidos da América	Development al Review (Mosby - Elsevier)	Q1 (3.08)
5.	GIEDD.	2008	The Teen Brain: Insights from Neuroimaging	Estados- Unidos da América	Journal of Adolescent Health (Elsevier)	Q1 (2.11)
6.	ANDERSEN; TEICHER .	2008	Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression	Estados- Unidos da América	Trends in Neuroscience s (Elsevier)	Q1 (4.87)

7.	PAUS; KESHAVAN; GIEDD.	2008	Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence?	Canada, Inglaterra e Estados-Unidos da América	Nature Reviews Neuroscience	Q1 (14.78)
8.	GIEDD et al.	2009	Anatomical Brain Magnetic Resonance Imaging of Typically Developing Children and Adolescents	Estados-Unidos da América	Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (Elsevier)	Q1 (3.32)
9.	PAUS.	2010	Growth of white matter in the adolescent brain: Myelin or axon?	Canada e Inglaterra	Brain and Cognition (Academic Press - Elsevier)	Q1 (1.24)
10.	BAVA; TAPERT.	2010	Adolescent Brain Development and the Risk for Alcohol and Other Drug Problems	Estados-Unidos da América	Neuropsychology Review (Springer)	Q1 (2.34)
11.	CASEY; JONES.	2010	Neurobiology of the Adolescent Brain and Behavior: Implications for Substance Use Disorders	Estados-Unidos da América	Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (Elsevier)	Q1 (3.32)
12.	DAYAN et al.	2010	Adolescent brain development, risk-taking and vulnerability to addiction	França	Journal of Physiology – Paris (Elsevier)	Q2 (1.04)

13.	BLAKEMORE;BURNETT; DAHL.	2010	The Role of Puberty in the Developing Adolescent Brain	Inglaterra e Estados-Unidos da América	Neuroscience and Biobehavioral Reviews (Elsevier)	Q1 (3.67)
14.	STURMAN; MOGHADDAM.	2011	The neurobiology of adolescence: Changes in brain architecture, functional dynamics, and behavioral tendencies	Estados-Unidos da América	Neuroscience and Biobehavioral Reviews (Elsevier)	Q1 (3.67)
15.	GLADWIN et al.	2011	Addiction, adolescence, and the integration of control and motivation	Holanda e Estados-Unidos da América	Developmental Cognitive Neuroscience (Elsevier)	Q1 (2.52)
16.	FORBES; DAHL.	2012	Research Review: Altered reward function in adolescent depression: what, when and how?	Estados-Unidos da América	Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines	Q1 (3.22)
17.	BLAKEMORE	2012	Imaging brain development: The adolescent brain	Inglaterra	Neuro Image (Elsevier)	Q1 (1.81)
18.	PFEIFER; BLAKEMORE.	2012	Decision-making in the adolescent brain	Inglaterra	Nature Neuroscience	Q1 (13.72)
19.	KONRAD; FIRK; UHLHAAS.	2013	Brain Development During Adolescence	Alemanha	Deutsches Arzteblatt	–
20.	SPEAR.	2013	Adolescent Neurodevelopment	Estados-Unidos da América	Journal of Adolescent	Q1 (2.11)

					Health (Elsevier)	
21.	LUCIANA.	2013	Adolescent brain development in normality and psychopathology.	Estados- Unidos da América	Development and Psychopathol ogy	Q1 (1.74)
22.	GEIER.	2013	Adolescent cognitive control and reward processing: Implications for risk taking and substance use	Estados- Unidos da América	Hormones and Behavior (Academic Press - Elsevier)	Q1 (1.56)
23.	PADMANABHA N; LUNA.	2014	Developmental imaging genetics: Linking dopamine function to adolescent behavior	Estados- Unidos da América	Brain and Cognition (Academic Press - Elsevier)	Q1 (1.24)
24.	BLAKEMORE; MILLS.	2014	Is Adolescence a Sensitive Period for Sociocultural Processing?	Inglaterra	Annual Review of Psychology	Q1 (10.23)
25.	AUERBACH; ADMON; PIZZAGALLI.	2014	Adolescent Depression: Stress and Reward Dysfunction	Estados- Unidos da América	Harvard Review of Psychiatry	Q1 (1.38)
26.	CAOQUETTE; GUYER.	2014	Gaining insight into adolescent vulnerability for social anxiety from developmental cognitive neuroscience	Estados- Unidos da América	Development al Cognitive Neuroscience (Elsevier)	Q1 (2.52)

27.	CASEY.	2015	Beyond Simple Models of Self-Control to Circuit-Based Accounts of Adolescent Behavior	Estados- Unidos da América	Annual Review of Psychology	Q1 (10.23)
28.	AHMED; BITTENCOURT -HEWITT; SEBASTIAN.	2015	Neurocognitive Bases of Emotion Regulation Development	Inglaterra	Developmental Cognitive Neuroscience (Elsevier)	Q1 (2.52)
29.	KILFORD; GARRETT; BLAKEMORE.	2016	The Development of Social Cognition in Adolescence: An integrated perspective.	Inglaterra	Neuroscience and Biobehavioral Reviews (Elsevier)	Q1 (3.67)
30.	CAOQUETTE; GUYER.	2016	The neurobiology of the emotional adolescent: From the inside out	Estados- Unidos da América	Neuroscience and Biobehavioral Reviews (Elsevier)	Q1 (3.67)
31.	HELLER; CASEY.	2016	The neurodynamics of emotion: delineating typical and atypical emotional processes during adolescence	Estados- Unidos da América	Developmental Science	Q1 (2.43)
32.	LICHENSTEIN; VERSTYNEN; FORBES.	2016	Adolescent Brain Development and Depression: A Case for the Importance of Connectivity of the Anterior Cingulate Cortex	Estados- Unidos da América	Neuroscience and Biobehavioral Reviews (Elsevier)	Q1 (3.67)

33.	SHARMA; MORROW.	2016	Neurobiology of Adolescent Substance Use Disorders	Estados- Unidos da América	Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America	Q1 (0.87)
34.	LAMBLIN et al.	2017	Social connectedness, mental health and the adolescent brain	Australia	Neuroscience and Biobehavioral Reviews (Elsevier)	Q1 (3.67)
35.	ROMER; REYNA; SATTERTHWAITE.	2017	Beyond stereotypes of adolescent risk taking: Placing the adolescent brain in developmental context	Estados- Unidos da América	Developmental Cognitive Neuroscience (Elsevier)	Q1 (2.52)
36.	CHUNG; HUDZIAK.	2017	The Transitional Age Brain “The Best of Times and the Worst of Times”	Estados- Unidos da América	Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America	Q1 (0.87)
37.	CHWEDOROWICZ et al.	2017	Neurophysiological maturation in adolescence – Vulnerability and counteracting addiction to alcohol	Polônia	Annals of Agricultural and Environmental Medicine	Q3 (0.37)
38.	LARSEN; LUNA.	2018	Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition	Estados- Unidos da América	Neuroscience and Biobehavioral Reviews (Elsevier)	Q1 (3.67)

39.	EDALATI; DOUCET; CONROD.	2018	A Developmental Social Neuroscience Model for Understanding Pathways to Substance Use Disorders During Adolescence	Canada	Seminars in Pediatric Neurology	Q2 (0.57)
40.	CHADI; BAGLEY; HADLAND.	2018	Addressing Adolescents' and Young Adults' Substance Use Disorders	Estados- Unidos da América	Medical Clinics of North America	Q1 (0.92)
41.	SPIELBERG; SCHWARZ; MATYI.	2019	Anxiety in transition: Neuroendocrine mechanisms supporting the development of anxiety pathology in adolescence and young adulthood	Estados- Unidos da América	Frontiers in Neuroendocrinology	Q1 (3.33)
42.	O'CALLAGHAN; STRINGARIS.	2019	Reward Processing in Adolescent Depression Across Neuroimaging Modalities	Estados- Unidos da América	Z Kinder Jugendpsychiater Psychother.- HHS Public Access	Q3 (0.23)
43.	CRONE; FULIGNI.	2020	Self and Others in Adolescence	Estados Unidos da América e Holanda	Annual Review of Psychology	Q1 (10.23)
44.	CRONE et al.	2020	Neural and behavioral signatures of social evaluation and adaptation in childhood and adolescence: The Leiden consortium on individual	Holanda e Inglaterra	Developmental Cognitive Neuroscience (Elsevier)	Q1 (2.52)

			development (L-CID)			
45.	ENGEL; GUNNAR.	2020	The development of stress reactivity and regulation during human development	Estados Unidos da América	International Review of Neurobiology (Elsevier)	–
46	ODRIOZOLA; GEE.	2020	Learning About Safety: Conditioned Inhibition as a Novel Approach to Fear Reduction Targeting the Developing Brain	Estados Unidos da América	AJP In Advance - American Journal of Psychiatry	Q1 (6.07)



14 junho de 2021
Lívia Denari Lamarca



14 de junho de 2021
Prof.(a). Dr(a) Silvana Chiavegatto