

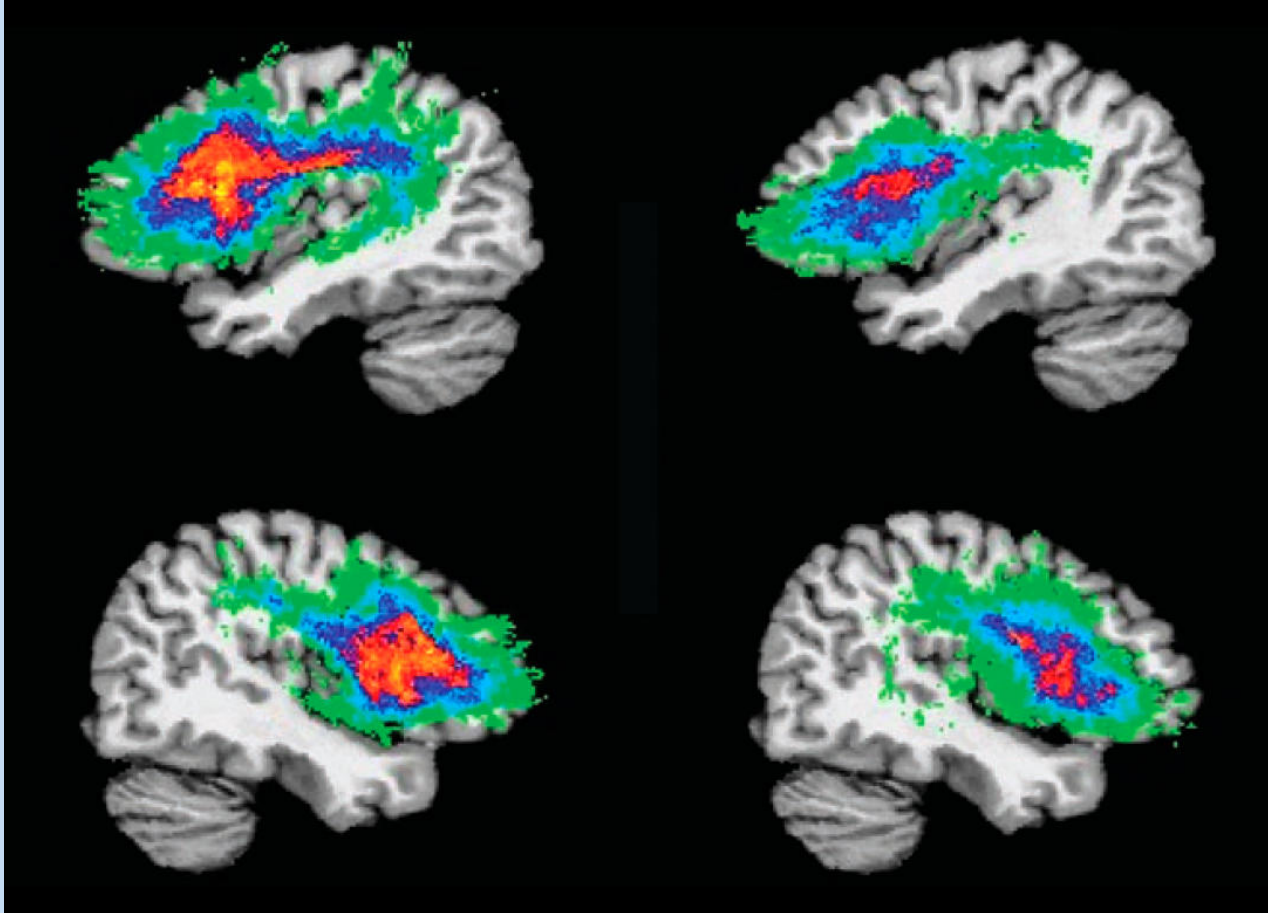
GAGUEIRA

1

Usando a Neuroimagem para
Desvendar os Mistérios da Gagueira

Soo-Eun Chang, Ph.D.

TRADUZIDO POR HUGO SILVA

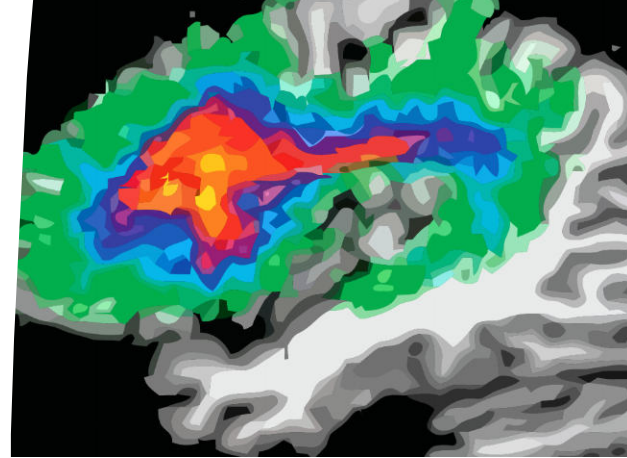


Densidade das fibras de matéria branca do fascículo longitudinal superior, uma das mais importantes rotas de comunicação do cérebro humano, uma espécie de supervia neural por onde trafegam dados fundamentais para o processamento da fala. Por meio de técnicas modernas de neuroimagem, como a tratigrafia por difusão (mostrada acima), pesquisadores conseguiram determinar reduções na integridade das conexões de matéria branca no hemisfério esquerdo do cérebro de adultos e crianças que gaguejam, o que claramente sugere que esta pode ser uma das bases estruturais importantes da gagueira.

(Cortesia de Soo-Eun Chang, Ph.D. / Michigan State University – Stuttering Project)

Desvendando os Mistérios da Gagueira Através da Neuroimagem

Por Soo-Eun Chang, Ph.D.



CONCEITOS-CHAVE

- 1.1 O que as estratégias de indução de fluência nos ensinam sobre as bases neurais da gagueira?
- 1.2 Evidência de integração auditivo-motora atípica
- 1.3 O desenvolvimento do cérebro em crianças que gaguejam
- 1.4 Diferenças anatômicas no cérebro de crianças que gaguejam
- 1.5 Diferenças funcionais no cérebro de crianças que gaguejam
- 1.6 Implicações das descobertas no tratamento da gagueira

VISÃO GERAL

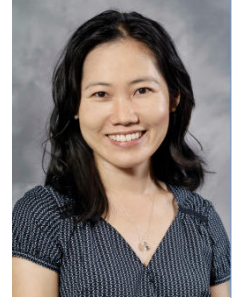
A nova ciência da gagueira

Por muito tempo, a orfandade científica da gagueira levou sua causa a ser atribuída a razões bastante numerosas e variadas, todas retiradas do senso popular: traumas de infância (como ficou sugerido no filme “O Discurso do Rei”), pais excessivamente críticos ou uma personalidade ansiosa demais, só para citar algumas. No entanto, sabemos agora que essa visão das causas da gagueira é cientificamente infundada. Pesquisas modernas têm usado com sucesso técnicas avançadas de neuroimagem para identificar áreas do cérebro envolvidas na gagueira em adultos e, mais recentemente, em crianças que tinham gagueira e conseguiram se recuperar naturalmente – como geralmente ocorre em até 80 por cento dos casos. Isso está permitindo aos pesquisadores entender cada vez mais a neurofisiologia por trás da remissão espontânea e da persistência da gagueira.

Em termos epidemiológicos, cerca de 5 por cento das crianças entre dois e cinco anos de idade apresentam gagueira. Destas, cerca de 20% continuarão gaguejando de forma crônica, com diferentes graus de severidade, na idade adulta. O distúrbio geralmente se manifesta no momento em que elas começam a construir frases simples. Além de exibir os bem conhecidos sintomas de fala que a gagueira provoca – repetições, bloqueios e prolongamentos, que ocorrem principalmente nos sons ou sílabas iniciais das palavras e frases –, as crianças que gaguejam também po-

SOBRE A AUTORA

Soo-Eun Chang, Ph.D., é professora assistente do departamento de Ciências e Distúrbios da Comunicação da Universidade do Estado de Michigan. Dra. Chang concluiu seu mestrado e formação clínica em fonoaudiologia na Universidade Vanderbilt e obteve seu doutorado na Universidade de Illinois, em Urbana-Champaign. Ela continuou sua formação no NIH (*National Institutes of Health*), a maior instituição pública de pesquisa do mundo, como participante do programa de pós-doutorado do Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e AVC. Atualmente, Dra. Chang está conduzindo uma investigação longitudinal, financiada pelo NIH, sobre o desenvolvimento encefálico em crianças que gaguejam. O objetivo da pesquisa é encontrar as bases neurais da gagueira do desenvolvimento e descobrir as diferenças de gênero que fazem meninas ter maior probabilidade de se recuperar da gagueira, enquanto meninos são mais suscetíveis a desenvolver a forma persistente do distúrbio. Os resultados da pesquisa devem contribuir para a descoberta de marcadores biológicos da gagueira persistente e também para o desenvolvimento de formas mais efetivas de tratamento do distúrbio. E-mail para contato: schang7@msu.edu



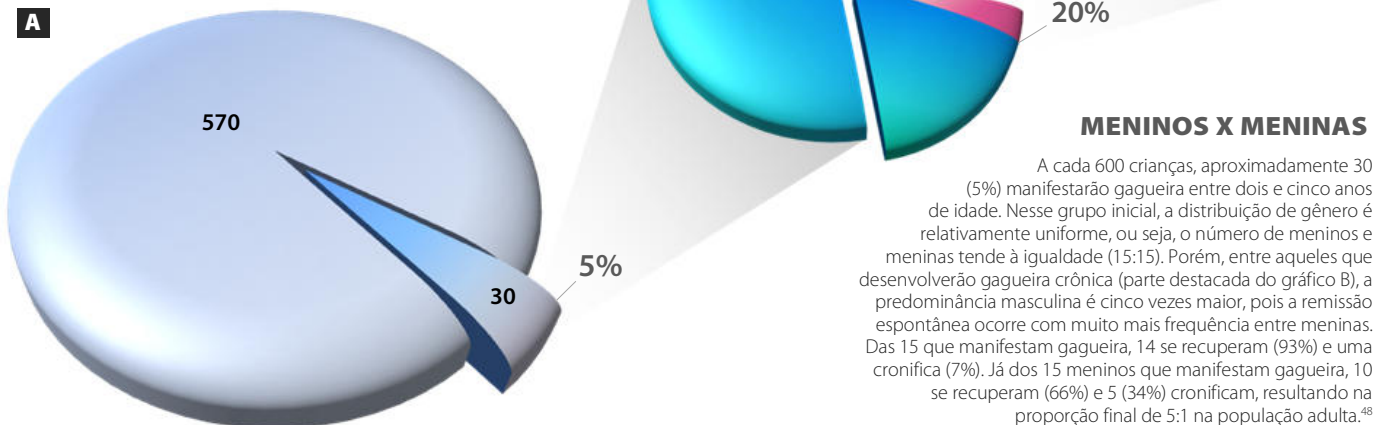
dem experimentar sintomas físicos, tais como movimentos involuntários dos olhos (nistagmo), contrações musculares súbitas nas pálpebras (blefarospasmo), na face e no pescoço, além de movimentos associados de braços e pernas que podem distrair o ouvinte e atrapalhar a comunicação. Somente nos Estados Unidos, estima-se que a gagueira afete cerca de 3 milhões de pessoas. [N.T.: No Brasil, aproximadamente dois milhões de pessoas têm gagueira persistente; no mundo, esse número chega a 70 milhões.]

Considerando a alta incidência da gagueira, é espantoso que ainda se saiba tão pouco sobre sua etiologia. Ainda não sabemos por que muitas crianças superam a gagueira alguns anos após o surgimento dos sintomas, enquanto outras continuam a gaguejar pelo resto de suas vidas. Não há nenhum marcador objetivo que nos ajude a discernir que crianças vão se recuperar e quais desenvolverão gagueira crônica. Tendo em vista que 80 por cento das crianças com gagueira conseguem se recuperar espontaneamente, a recomendação usual para um pai preocupado costumava ser, até pouco tempo atrás, ter calma e esperar. O problema é que esperar pode ser muito desvantajoso para crianças que se beneficiariam da intervenção precoce. Hoje, a maioria dos especialistas em fluência recomenda que os pais procurem tratamento especializado caso a

FIGURA 1.1

EPIDEMIOLOGIA DA GAGUEIRA

Cerca de 5 por cento das crianças entre dois e cinco anos de idade apresentam gagueira em virtude da maturação lenta das redes neurais de processamento de fala e linguagem (A). Destas, cerca de 80% conseguem se recuperar naturalmente, enquanto 20% continuarão gaguejando de forma crônica, com diferentes graus de severidade, na idade adulta (B). A remissão espontânea ocorre com muito mais frequência entre meninas, resultando em uma proporção de gênero de aproximadamente 5:1 entre adultos (5 homens para cada mulher) (C).⁴⁸



criança esteja gaguejando por mais de 6 meses, principalmente se for algo que a incomode. Ao analisar a necessidade e a conveniência da intervenção, os especialistas também podem levar em conta alguns fatores adicionais, tais como: idade do surgimento da gagueira, sexo, histórico familiar de gagueira persistente e desenvolvimento fonológico da criança.

Neste capítulo, serão revisados alguns avanços recentes na determinação das bases neurais da gagueira e serão discutidas as razões que tornam a intervenção precoce importante no contexto do desenvolvimento do cérebro, sendo muitas vezes crucial para a alteração ou normalização do funcionamento do cérebro de crianças que gaguejam, antes que as mudanças induzidas pelo distúrbio tornem-se consolidadas.

Com o advento da neuroimagem, os cientistas agora têm a capacidade sem precedentes de usar sofisticadas técnicas para examinar a anatomia e o funcionamento de cérebros *in vivo*. O que sabemos agora, com base no uso da neuroimagem na pesquisa científica, é que pessoas que gaguejam e pessoas fluentes exibem claras diferenças nos padrões de atividade do cérebro durante a produção de fala. Além disso, pessoas que gaguejam também exibem sutis déficits estruturais envolvendo primariamente áreas do hemisfério esquerdo responsáveis pela produção de fala fluente. No futuro, esses dados poderão ser usados no desenvolvimento de tratamentos que maximizem processos de plasticidade cerebral capazes de levar à fluência. Também será discutido como podemos encontrar marcadores objetivos de gagueira crônica, o que poderia levar ao desenvolvimento de tratamentos mais efetivos e mais bem planejados para esta complexa condição.

1.1 O que as estratégias de indução de fluência nos ensinam sobre as bases neurais da gagueira?

Muitas pessoas que gaguejam relatam que sua gagueira desaparece completamente em certas situações, como: falar com crianças ou com um animal, cantar, falar em coro com outras pessoas ou até mesmo falar de uma forma encenada (usando um sotaque ou representando um personagem no palco, por exemplo). Falar sob estímulo de *feedback* auditivo atrasado (a pessoa se ouve com um atraso de milissegundos) ou *feedback* auditivo com alteração de frequência (a pessoa se ouve com voz mais grave ou mais aguda) também pode induzir fluência em muitas pessoas que gaguejam.

O fato de muitas pessoas que gaguejam mostrarem uma redução dramática na gagueira durante uma situação de *feedback* auditivo alterado – algo que normalmente romperia a fluência em uma pessoa de fala normal – sugere que as regiões motora e auditiva do cérebro em pessoas que gaguejam interagem de uma forma diferente da que é vista em pessoas fluentes. Além disso, muitas das situações indutoras de fluência promovem taxas mais lentas de fala e fornecem pistas de temporalização externas para a regência dos movimentos da fala. Esses fatores podem compensar as falhas de um sistema motor menos hábil em sequenciar rapidamente os movimentos da fala e talvez incapaz de gerar internamente pistas de temporalização confiáveis.

Dados obtidos em estudos recentes de neuroimagem nos trazem revelações sobre as possíveis bases dessas con-

dições indutoras de fluência em pessoas que gaguejam. Entre as principais regiões do encéfalo que trabalham juntas para produzir fala fluente estão áreas do córtex frontal que controlam o planejamento e a execução do movimento e regiões relacionadas ao sentido da audição, localizadas um pouco mais para trás, no córtex temporoparietal. Regiões mais profundas do encéfalo – núcleos da base, tálamo e cerebelo – também são fundamentais para os movimentos da fala, por fornecerem pistas internas de temporalização e sequenciamento. Nessas regiões e em suas conexões foram encontradas diferenças anatômicas e funcionais entre pessoas que gaguejam e pessoas fluentes.

1.2 Evidência de integração auditivo-motora atípica

A produção fluente e sem esforço da fala só é possível por conta de conexões bem estabelecidas entre regiões do encéfalo que realizam o processamento auditivo, o planejamento motor e a execução motora. Essas conexões se estabelecem quando a criança aprende a falar, tentando fazer a correspondência entre os sons que ouve com os sons gerados por seus próprios movimentos de fala. Com a prática, os sons da criança começam a se aproximar cada vez mais dos sons da fala alvo.

De acordo com um modelo explicativo, o córtex auditivo, que abriga a representação auditiva dos sons da fala, está conectado às áreas de planejamento e execução dos movimentos da fala¹. Esta conexão se dá através de uma via dorsal que os pesquisadores afirmam ser muito mais desenvolvida no hemisfério esquerdo. Os pesquisadores acreditam que essa via dorsal corresponde anatomicamente ao fascículo longitudinal superior (FLS), uma rota importante de feixes de matéria branca que ligam as estruturas localizadas na região anterior (motora) e posterior (sensorial) do cérebro². Os feixes de matéria branca atuam como cabos elétricos, transmitindo impulsos nervosos de uma parte do cérebro a outra. Se a integridade desses feixes for comprometida, a troca rápida de informações que precisa ocorrer entre as diferentes áreas do cérebro que dão suporte à fala fluente ficará igualmente comprometida.

Dados de neuroimagem sustentam a hipótese de que pessoas que gaguejam possuem conexões anômalas em relação a pessoas fluentes, principalmente no hemisfério esquerdo do cérebro. Essa anomalia afeta a integridade dos feixes de matéria branca que formam o FLS (v. figura 1.3). Nesta rota conectiva, regiões do cérebro envolvidas no planejamento da fala (área frontal inferior) são ligadas a regiões auditivas envolvidas no *feedback* sensorial dos sons da fala (área temporal superior), passando pelo córtex motor, que é responsável pela execução dos movimentos da fala (v. figura 1.2). Vários estudos têm documentado diminuições sutis na integridade da matéria branca no fascículo longitudinal superior esquerdo em crianças e adultos que gaguejam³⁻⁶.

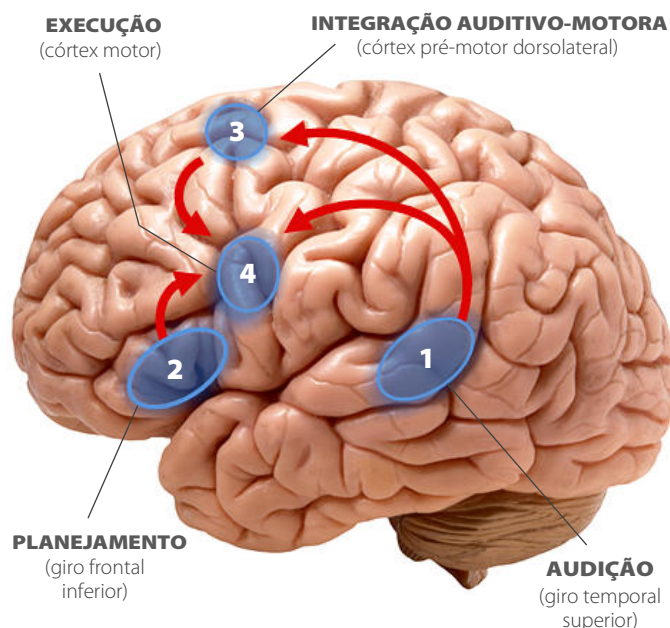


FIGURA 1.2 Diagrama simplificado das principais regiões envolvidas no processamento cortical da fala no hemisfério esquerdo: (1) giro temporal superior (processamento fonológico e auditivo), (2) giro frontal inferior (planejamento articulatório da fala), (3) córtex pré-motor dorsolateral (integração auditivo-motora) e (4) córtex motor (execução da fala). Essas regiões estão interligadas dorsalmente por meio do fascículo longitudinal superior (v. fig. 1.3), uma importante via de matéria branca que conecta os lobos temporal, parietal e frontal, ligando estruturas localizadas na região posterior (sensorial) e anterior (motora) do cérebro. As localizações anatômicas são aproximadas.

[Adaptado de Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5), 393-402.]

De acordo com alguns estudos, pessoas que gaguejam apresentam maior volume e atividade no hemisfério direito do cérebro, talvez como uma reação compensatória aos déficits de conectividade presentes no hemisfério esquerdo. Adultos fluentes, ao contrário, têm um córtex auditivo esquerdo mais volumoso que o direito. Além disso, entre os adultos que gaguejam, aqueles que possuem maior assimetria para a direita no volume do cérebro em uma região específica de associação auditiva (o *planum temporale*) tendem a apresentar maior gravidade na gagueira, mas, por outro lado, tendem também a experimentar maior benefício no uso de dispositivos de feedback auditivo atrasado durante a produção de fala⁷.

Pesquisadores que examinaram durante várias tarefas de fala os padrões de atividade cerebral em adultos que gaguejam encontraram um nível baixo de atividade no córtex auditivo e, ao mesmo tempo, uma hiperatividade nas regiões motoras. Em relação ao grupo controle fluente, pessoas que gaguejam exibiram atividade aumentada nas regiões motoras do hemisfério direito⁸⁻¹⁰ e também no cerebelo¹¹; por outro lado, apresentaram atividade diminuída nas áreas de processamento auditivo. Em conjunto com a evidência de anatomia anormal nessas regiões, particularmente no hemisfério esquerdo, esta hiperatividade do lado direito pode ser explicada como uma reação compensatória ao déficit do lado esquerdo nas áreas auditivas.

1.3 Desenvolvimento do cérebro em crianças que gaguejam

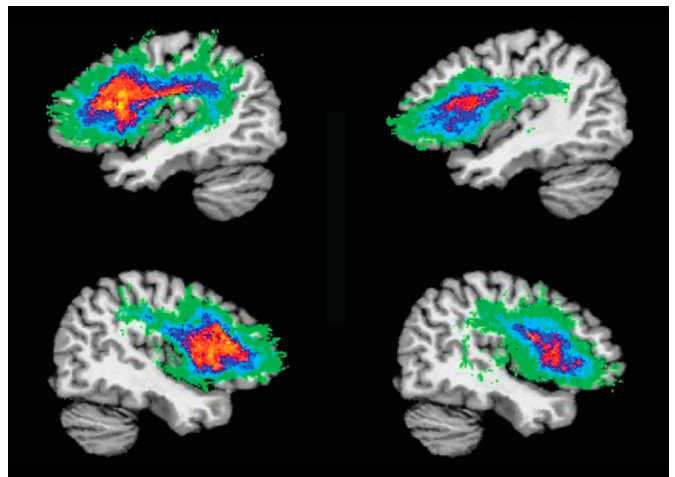
Estudos de crianças que gaguejam são cruciais. Os correlatos neurais da gagueira são difíceis de ser estabelecidos quando se examinam apenas adultos, pois eles podem desenvolver mecanismos compensatórios que vão se tornando fisicamente consolidados no cérebro. Estes efeitos de compensação – que são muito menos pronunciados nos cérebros de crianças – podem confundir o déficit central associado com a gagueira. Como vimos, todos os estudos discutidos acima envolveram participantes adultos, principalmente por causa dos desafios práticos de realizar pesquisa de neuroimagem em crianças pequenas.

No entanto, os pesquisadores têm feito estudos de larga escala que examinam o desenvolvimento típico do cérebro em crianças. Esses estudos mostram que as estruturas cerebrais que dão suporte ao desenvolvimento da fala e linguagem têm um padrão de crescimento mais demorado do que o de outras áreas do cérebro (como a visão)¹²⁻¹⁴. Os pesquisadores descobriram que o fascículo longitudinal superior continua a se desenvolver mesmo durante a adolescência^{15,16}. Assim, durante o processo de aquisição da fala, é possível que as estruturas que dão suporte a ela tenham um desenvolvimento diferente nas crianças que gaguejam, quando comparadas às crianças que falam fluentemente. Além disso, o desenvolvimento dessas estruturas e a conectividade entre elas podem ser diferentes em crianças que se recuperam da gagueira, quando comparadas com aquelas que continuam a gaguejar na idade adulta. Considerando que, no desenvolvimento típico do cérebro, essas estruturas mantêm a plasticidade no final da infância e na adolescência, a descoberta de diferenças entre esse dois grupos também pode ter implicações significativas para o tratamento efetivo da gagueira, que resultaria em uma recuperação duradoura para o distúrbio.

1.4 Diferenças anatômicas no cérebro de crianças que gaguejam

No único estudo publicado até agora sobre as bases neuroanatômicas da gagueira infantil, comparamos crianças com gagueira persistente, crianças que se recuperaram naturalmente da gagueira e crianças fluentes do grupo controle (pareadas por idade) em várias medições da estrutura do cérebro. Todas as 21 crianças que participaram do estudo eram do sexo masculino, tinham de 8 a 12 anos de idade e eram destrás³. Examinamos tanto as diferenças na integridade da matéria branca (as vias que ligam as diferentes áreas no cérebro) quanto as diferenças no volume da matéria cinzenta (composta por corpos de células nervosas, onde ocorre o processamento de informações).

Encontramos evidências de diminuição da integridade da matéria branca no fascículo longitudinal superior, logo abaixo do córtex sensoriomotor, em crianças que gague-



▲ FIGURA 1.3 Densidade das fibras do fascículo longitudinal superior (FLS), uma das vias mais importantes de comunicação do cérebro. À esquerda, vemos a densidade em pessoas fluentes; à direita, em pessoas que gaguejam. Quando comparamos os dois pares de imagens, é possível notar diferenças significativas na robustez e no padrão de assimetria inter-hemisférica da matéria branca. Note, na imagem superior direita, que as fibras do FLS penetram de forma muito tênue na região do giro temporal superior, onde se dá o processamento fonológico e auditivo da fala. As imagens foram geradas a partir de tratografia, com foco na área 44 de Brodmann em ambos os hemisférios cerebrais.

[Fonte: Chang, S. E. et al. (2011). Evidence of left inferior frontal-premotor structural and functional connectivity deficits in adults who stutter. *Cerebral Cortex*, 21(11), 2507-18.]

jam, quando comparadas a crianças fluentes da mesma idade. A diminuição da integridade da matéria branca nessa região pode significar que os sinais entre as áreas de planejamento e execução do movimento e as áreas sensoriais podem não ser transmitidos de forma suficientemente rápida para permitir a produção de fala fluente. Essa diminuição foi comum tanto a crianças com gagueira persistente quanto àquelas que se recuperaram naturalmente da gagueira. De forma interessante, o grupo de crianças com remissão espontânea mostrou um nível intermediário de integridade da matéria branca, entre a do grupo com gagueira persistente e a do grupo controle fluente.

Além disso, o grupo de crianças recuperadas exibiu tendências de aumento da integridade da matéria branca na região homóloga do hemisfério direito, a região que espelha aquela do hemisfério esquerdo em que há uma integridade diminuída em crianças com gagueira. Estes achados precisam ser confirmados com grupos maiores para determinar se as áreas do cérebro que mostram um crescimento distinto em crianças recuperadas (como encontrado neste estudo) são a causa subjacente da recuperação natural.

Nosso estudo replica dados de um estudo anterior em adultos que gaguejam. Esse estudo concluiu que do lado esquerdo do cérebro a integridade da matéria branca diminui na região do córtex sensoriomotor em adultos que gaguejam, quando comparados ao grupo controle⁴. A redução na integridade da matéria branca no hemisfério esquerdo em adultos – e agora em crianças – claramente sugere que esta pode ser uma das bases estruturais importantes da gagueira.

Ainda que as crianças com gagueira persistente tenham apresentado gagueira desde os dois até os quatro anos de idade – o que torna provável a adoção de alguns comportamentos adaptativos semelhantes aos dos adultos –, o mesmo não pode ser dito em relação ao grupo de crianças da mesma idade que tinham se recuperado do distúrbio e que não haviam mais apresentado gagueira por no mínimo dois anos antes de sua participação no estudo.

O fato de ambos os grupos terem exibido as mesmas diferenças na matéria branca no hemisfério esquerdo sugere que esta alteração estrutural pode estar associada ao risco de desenvolvimento de gagueira, seja ela persistente ou transitória. Além disso, nosso estudo encontrou diferenças significativas na integridade da matéria branca em crianças com histórico de gagueira (persistente ou não) versus crianças fluentes em uma área que contém vias talamocorticais e corticonucleares. Essas vias conectam regiões corticais do cérebro a áreas subcorticais e nervos cranianos, respectivamente, que podem controlar diretamente a musculatura envolvida na produção da fala. Se essas conexões estiverem prejudicadas, a sofisticada coordenação muscular da fala – que torna possível o rápido sequenciamento motor típico do discurso fluente – pode ser prejudicada também.

O aumento no volume do hemisfério direito do cérebro, previamente relatado em adultos que gaguejam^{17,18}, não foi encontrado quando examinamos o volume da matéria cinzenta em crianças que gaguejam³. Crianças que gaguejam exibiram a típica assimetria do lado esquerdo no volume da matéria cinzenta, particularmente nas áreas corticais posteriores do lobo temporal (áreas de associação auditiva). Isso sugere que o crescimento atípico do hemisfério direito visto em adultos que gaguejam pode ocorrer somente mais tarde, com a continuação da gagueira na idade adulta. Talvez o aumento encontrado no córtex auditivo de crianças com gagueira persistente seja resultado da continuação da gagueira após 6-9 anos de seu surgimento³.

Em resumo, crianças que gaguejam, independentemente de terem gagueira persistente ou gagueira transitória, possuem diferenças de conectividade no cérebro quando comparadas a seus pares fluentes. Essas diferenças sugerem que as interações ágeis e dinâmicas entre as regiões motoras e sensoriais do córtex esquerdo podem estar prejudicadas em crianças que gaguejam, resultando em uma fala disfluente. Todas as crianças, tanto as do grupo com gagueira persistente quanto as do grupo que se recuperou naturalmente, exibiram o padrão normal de assimetria (hemisfério esquerdo maior que o direito). Isto sugere que o volume maior do lado direito encontrado em adultos que gaguejam pode ser consequência de uma compensação para a falha de conectividade no hemisfério esquerdo.

Como este estudo foi baseado em um número relativamente pequeno de crianças, e as crianças com gagueira persistente já estavam há mais de dois anos convivendo com os sintomas de gagueira, é importante que essas descobertas sejam replicadas em grupos maiores e em crian-

ças menores, com idade mais próxima ao surgimento da gagueira. Além disso, o estudo examinou apenas meninos que gaguejam. Considerando a proporção distorcida de gênero que há na gagueira (para cada menina que gagueja, há de cinco a sete meninos que gaguejam) e também o fato de a maioria das meninas apresentarem remissão espontânea do distúrbio, seria importante examinar ambos os gêneros em estudos futuros.

1.5 Diferenças funcionais no cérebro de crianças que gaguejam

O crescimento anatômico atípico do cérebro documentado em crianças que gaguejam pode afetar a maneira como as regiões envolvidas na produção de fala interagem. Por sua vez, essa alteração funcional, sustentada ao longo do tempo, pode levar a mais mudanças estruturais no cérebro. Até o momento, os pesquisadores têm feito poucos estudos examinando as diferenças funcionais no cérebro de crianças pequenas que gaguejam.

A realização de estudos de neuroimagem com crianças apresenta muitos desafios práticos. Qualquer estudo que utilize ressonância magnética (MRI) ou ressonância magnética funcional (fMRI), por exemplo, exige restrição de movimentação da cabeça. As crianças devem ficar imobilizadas em um pequeno espaço ouvindo ruídos altos produzidos pelo aparelho durante o exame. Outras técnicas, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET), envolvem injeção de substâncias radioativas, que são inadequadas para utilização em crianças sem justificativa clínica.

Talvez como um reflexo desses desafios práticos, os estudos que avaliam o funcionamento do cérebro em crianças com gagueira limitaram-se até agora a usar apenas potenciais relacionados a eventos, ou ERPs (*event-related potentials*). Estes estudos envolvem a medição de respostas eletrofisiológicas estereotipadas a um determinado estímulo (como a apresentação auditiva de um tom ou uma vogal) por meio de eletroencefalograma (EEG) ou magnetoencefalograma (MEG).

Usando eletrodos ou bobinas muito sensíveis fixados no couro cabeludo, EEG e MEG podem capturar potenciais de campo elétrico ou magnético, respectivamente, que estão associados à atividade neural. Ambos os métodos são capazes de capturar as respostas cerebrais de interesse tão logo elas ocorram. No entanto, a resolução espacial, que informa a região do cérebro em que está ocorrendo uma determinada atividade, é muito menos confiável do que em outros métodos de neuroimagem, como a ressonância magnética funcional (fMRI).

Um estudo de ERP realizado com crianças em idade escolar descobriu que crianças com gagueira eram significativamente menos precisas do que as do grupo controle quando tinham que avaliar se um determinado par de palavras rimava, o que requeria repetição fonológica silenciosa. Os autores observaram que as respostas evocadas do cérebro relacionadas aos processos cognitivos que pre-

cediam esta tarefa estavam alteradas em crianças que gaguejam, e que as respostas atingiam um pico primeiro no hemisfério direito, enquanto nas crianças do grupo controle o pico aparecia primeiro no hemisfério esquerdo¹⁹.

O mesmo grupo de pesquisa realizou outro estudo de ERPs em crianças em idade pré-escolar e descobriu que nas crianças que gaguejam não aparecia uma forma de onda característica, que é tipicamente eliciada em crianças normais em resposta a estímulos auditivos diferentes do habitual. Isso indica que os mecanismos cognitivos envolvidos no processamento de estímulos auditivos em crianças que gaguejam são diferentes, mesmo quando essas crianças são bem jovens²⁰.

Outro estudo realizado em crianças que gaguejam em idade escolar utilizou MEG para investigar um fenômeno bem conhecido que ilustra a interação entre as áreas motoras e auditivas da fala: a supressão induzida pela vocalização²¹. O córtex auditivo normalmente é inibido durante a vocalização, ao contrário do que ocorre quando ouvimos uma gravação da mesma vocalização. Segundo os cientistas, esse fenômeno ressalta a estreita colaboração entre as regiões auditivas e motoras do cérebro para viabilizar a produção da fala normal. Os pesquisadores mediram as respostas evocadas do cérebro durante a escuta de um tom, a escuta de uma vogal e a produção do som de uma vogal. As crianças que gaguejam não diferiram de seus pares do grupo controle na resposta evocada durante a tarefa de simplesmente ouvir um tom, mas elas diferiram na resposta evocada durante a percepção ou produção do som de uma vogal. As amplitudes das respostas não diferiram entre si, mas a latência da resposta teve um atraso em ambos os hemisférios nas crianças que gaguejam.

No mais recente estudo publicado sobre o tema, a extensão da lateralidade (dominância cerebral esquerda versus direita) no funcionamento do cérebro em tarefas de contraste fonológico e prosódico foi testada em adultos, crianças em idade escolar e pré-escolar²². A tarefa fonológica envolvia a percepção de diferenças em unidades distintas de sons da fala, enquanto a tarefa prosódica envolvia a percepção de diferenças na entonação. Os autores esperavam que os sons da fala, em comparação com as mudanças de entonação, seriam mais bem percebidos no hemisfério esquerdo, já que a tarefa envolve processamento linguístico, que lateraliza no hemisfério esquerdo na grande maioria dos indivíduos. Usando espectroscopia próxima ao infravermelho, um método que permite o exame não invasivo da função cerebral – semelhante ao PET e à fMRI, mas menos restritivo quanto à participação de crianças –, os pesquisadores verificaram que falantes fluentes da mesma idade exibiam de forma consistente maior lateralidade à esquerda na resposta do cérebro quando ouviam diferentes estímulos auditivos de sons da fala em relação aos diferentes estímulos de entonação. Em contraste, nem mesmo um único indivíduo do grupo de pessoas com gagueira apresentou lateralidade esquerda maior na tarefa fonológica em relação à tarefa prosódica. Isso ocorreu em todas as faixas etárias, inclusive entre as crianças mais

jovens em idade pré-escolar. Os pesquisadores concluíram que, devido a deficiências anatômicas do lado esquerdo, tanto as funções linguísticas quanto as prosódicas podem lateralizar no hemisfério direito em crianças que gaguejam e, à medida que este padrão vai sendo mantido, as crianças podem apresentar aumento estrutural em regiões do hemisfério direito, como tem sido relatado em estudos anatômicos realizados em adultos que gaguejam^{7,17,23}.

Os dados atuais apontam para diferenças no funcionamento e na anatomia do cérebro envolvendo as áreas auditivas e motoras, mesmo nos estágios iniciais da gagueira. As diferenças funcionais em crianças gagueira, quando não resolvidas, poderiam resultar em alterações estruturais do cérebro, que resultariam, por sua vez, em lateralidade anormal da integração auditivo-motora necessária para o processamento de fala – um dado documentado em adultos com gagueira. Futuros estudos que acompanhem o desenvolvimento funcional e estrutural do cérebro à medida que as crianças com gagueira forem crescendo provavelmente nos darão respostas mais definitivas sobre uma série de questões sem respostas ainda, como, por exemplo, por que algumas crianças se recuperam naturalmente da gagueira e por que muito mais meninas conseguem se recuperar da gagueira do que meninos.

1.6 Implicações das descobertas no tratamento da gagueira

Atualmente, não existe uma cura que funcione para todas as pessoas que gaguejam. No momento, a terapia fonoaudiológica realizada por um profissional especializado (de preferência alguém que se especialize na área de fluência) é a opção mais viável para o tratamento da gagueira. Ainda que muito mais dados sejam necessários para que aplicações clínicas diretas possam ser criadas a partir deles, já existe suporte científico para a intervenção precoce em crianças que gaguejam. Se os pais estão preocupados com a gagueira do filho e a criança vem manifestando gagueira por mais de seis meses, a intervenção terapêutica deve ser considerada. As regiões cerebrais que possuem diferenças em crianças com gagueira são principalmente aquelas que passam por crescimento ativo e apresentam grande plasticidade durante a infância, sendo, portanto, mais propensas a responder a um tratamento que estimule o desenvolvimento do cérebro em direção a padrões mais normais de crescimento. É provável que haja uma maior chance de recuperação duradoura se a intervenção for feita durante a primeira infância, e menor se realizada após a adolescência. Neste último caso, o adulto que gagueja pode ainda se beneficiar (como aconteceu com o rei George VI), mas ele pode precisar despende um grande esforço no monitoramento de sua fala para conseguir fluência, com grandes chances de recaída.

Profissionais experientes no tratamento clínico da gagueira afirmam que o sucesso terapêutico em crianças frequentemente leva menos tempo do que o necessário para

adultos, e a obtenção de um padrão normal de fluência é a meta para a maioria das crianças. Nelas, a recuperação pode ocorrer ou porque adotam um padrão de crescimento neural compensatório que supre com sucesso a falta das regiões do cérebro deficientes, ou porque elas conseguem, a partir da intervenção, um padrão de desenvolvimento cerebral que se assemelha ao das crianças fluentes (ainda não temos no momento evidências ou provas para fundamentar ou refutar uma dessas hipóteses).

Se a criança continuar a gaguejar durante a adolescência e depois, as janelas de crescimento dinâmico das regiões do cérebro que dão suporte à fala fluente podem se fechar; um adulto tem muito mais probabilidade de ser resistente à mudança. Com isso em mente, o objetivo para a maioria das intervenções terapêuticas no adulto não é uma fluência normal, mas sim um estado em que a gagueira ocorra com menos tensão (modificação da gagueira), ou um padrão de fala que seja controlado de forma voluntária e consciente por meio da reaprendizagem dos componentes da fluência: respiração, fonação e articulação (modelagem de fluência). Estes padrões modificados de fala são diferentes da produção de fala automática e sem esforço que é típica dos falantes fluentes. O tratamento em adultos também deve abordar o impacto psicológico e social do distúrbio, que são questões comumente menos vistas na gagueira infantil. Adultos que gaguejam têm grande chance de ter desenvolvido reações emocionais à sua gagueira e muitos exibem comportamentos de evitação em relação a situações de fala, o que pode contribuir para exacerbar o quadro.

Diversos grupos de pesquisa têm estudado as alterações cerebrais associadas ao tratamento da gagueira (principalmente a modelagem de fluência) durante a idade adulta^{11,24-26}. Alguns dos resultados mais importantes indicam que o tratamento leva a uma atenuação da hiperatividade do hemisfério direito verificada antes da terapia, bem como uma maior atividade nas regiões do hemisfério esquerdo que dão suporte ao planejamento, execução e processamento auditivo da fala. A atividade anormal dos núcleos da base também diminuiu depois do tratamento²⁷. No entanto, o padrão de atividade obtido com essas mudanças ainda é muito diferente do que vemos em pessoas fluentes durante a fala – uma indicação de que, pelo menos no nível neural, há limites para aquilo que os adultos que gaguejam podem alcançar através da terapia. Estes resultados reforçam a ideia de que a intervenção precoce pode ser importante, já que durante a primeira infância o tratamento fornece uma oportunidade única de alterar ou normalizar o funcionamento do cérebro antes que as mudanças induzidas pela gagueira se tornem consolidadas e menos responsivas ao tratamento.

No futuro, os pesquisadores devem pesquisar os efeitos do tratamento sobre as crianças e determinar se a recuperação terapêuticamente induzida durante a primeira infância leva a um desenvolvimento cerebral semelhante do ponto de vista estrutural e funcional ao encontrado em crianças que se recuperaram da gagueira ou crianças que

nunca gaguejaram. Mesmo que as mudanças cerebrais terapêuticamente induzidas não levem a um desenvolvimento estrutural e funcional do cérebro igual ao de crianças que nunca gaguejaram, os casos de crianças com gagueira que conseguem recuperação completa, sem recaída, demonstram a viabilidade de um desenvolvimento compensatório bem sucedido, que pode ser o objetivo de futuros tratamentos para crianças e adultos.

Avanços na pesquisa genética podem trazer uma melhor compreensão da base molecular e das vias biológicas associadas à gagueira²⁸⁻³⁰ e, mais na frente, melhorar as abordagens de diagnóstico e tratamento, inclusive tratamento farmacológico* e terapia gênica. Há evidências substanciais de que os fatores genéticos contribuem para a gagueira. A gagueira mostra uma forte concentração em famílias³³⁻³⁵, e estudos com gêmeos têm demonstrado que existe uma maior concordância entre gêmeos monozigóticos do que em gêmeos dizigóticos³⁶⁻³⁸. Embora não haja dúvida de que existe uma forte contribuição genética para a gagueira, o modo de herança ainda não está claro.

Ao longo das últimas décadas, vários estudos de *linkage* genético³⁹⁻⁴³ indicaram apenas uma evidência moderada de ligação com algum *locus* cromossômico específico, e a replicação dos resultados em diferentes laboratórios tem sido escassa. Recentemente, a descrição de 10 diferentes mutações em genes específicos (GNPTAB, GNPTG e NAGPA), relacionados a uma disfunção nos lisossomos (organelas celulares que digerem e reciclam o lixo celular), trouxe à tona a possibilidade de uma explicação bioquímica para os déficits na matéria branca cerebral⁴⁵ em um subgrupo de pessoas que gaguejam, mas os resultados aguardam replicação por grupos independentes. Mais pesquisas serão necessárias para esclarecer a relação entre as mutações genéticas e os padrões de desenvolvimento cerebral relevantes para a gagueira.

Estamos ainda numa fase inicial de compreensão da base física deste complexo distúrbio de fala. Com mais avanços no estudo das bases neurais e genéticas da gagueira, os cientistas poderão encontrar marcadores biológicos objetivos para a gagueira persistente, bem como as mudanças cerebrais que levam a uma recuperação bem sucedida. Esses futuros desenvolvimentos nos permitirão uma melhor avaliação clínica da gagueira e nos deixarão mais perto de encontrar alvos terapêuticos mais específicos. À medida que formos nos aproximando cada vez mais do esclarecimento da real etiologia da gagueira, estaremos mais perto também de encontrar uma cura duradoura para o distúrbio. ■

*Recentemente, um estudo clínico de larga escala foi realizado com um medicamento chamado pagoclone, voltado ao tratamento da gagueira em adultos³¹; mais estudos ainda são necessários para determinar a confiabilidade dos resultados³².

Este artigo foi traduzido por Hugo Silva, em maio de 2012, para o Instituto Brasileiro de Fluência (gagueira.org.br). O artigo original (em inglês), publicado em agosto de 2011 no periódico *Cerebrum Magazine*, pode ser lido online no site da *Dana Foundation* através do seguinte link encurtado: bit.ly/soo-eun-chang

Referências*

1. Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5), 393-402.
2. Saur, D., Kreher, B. W., Schnell, S., Kummerer, D., Kellmeyer, P., Vry, M. S., Weiller, C. (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 105(46), 18035-18040.
3. Chang, S. E., Erickson, K. I., Ambrose, N. G., Hasegawa-Johnson, M. A., & Ludlow, C. L. (2008). Brain anatomy differences in childhood stuttering. *Neuroimage*, 39(3), 1333-1344.
4. Sommer, M., Koch, M. A., Paulus, W., Weiller, C., & Buchel, C. (2002). Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. *Lancet*, 360(9330), 380-383.
5. Watkins, K. E., Smith, S. M., Davis, S., & Howell, P. (2008). Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. *Brain*, 131(Pt 1), 50-59.
6. Cykowski, M. D., Fox, P. T., Ingham, R. J., Ingham, J. C., & Robin, D. A. (2010). A study of the reproducibility and etiology of diffusion anisotropy differences in developmental stuttering: a potential role for impaired myelination. *Neuroimage*, 52(4), 1495-1504.
7. Foundas, A. L., Bollich, A. M., Feldman, J., Corey, D. M., Hurley, M., Lemen, L. C., & Heilman, K. M. (2004). Aberrant auditory processing and atypical planum temporale in developmental stuttering. *Neurology*, 63(9), 1640-1646.
8. Braun, A. R., Varga, M., Stager, S., Schulz, G., Selbie, S., Maisog, J. M., Ludlow, C. L. (1997). Altered patterns of cerebral activity during speech and language production in developmental stuttering. An H2(15)O positron emission tomography study. *Brain*, 120 (Pt 5), 761-784.
9. Fox, P. T., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Hirsch, T. B., Downs, J. H., Martin, C., Lancaster, J. L. (1996). A PET study of the neural systems of stuttering. *Nature*, 382(6587), 158-161.
10. Chang, S. E., Kenney, M. K., Loucks, T. M., & Ludlow, C. L. (2009). Brain activation abnormalities during speech and non-speech in stuttering speakers. *Neuroimage*, 46(1), 201-212.
11. De Nil, L. F., Kroll, R. M., & Houle, S. (2001). Functional neuroimaging of cerebellar activation during single word reading and verb generation in stuttering and nonstuttering adults. *Neuroscience Letters*, 302(2-3), 77-80.
12. Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., & Toga, A. W. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience*, 6(3), 309-315.
13. Sowell, E. R., Thompson, P. M., Leonard, C. M., Welcome, S. E., Kan, E., & Toga, A. W. (2004). Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *Journal of Neuroscience*, 24(38), 8223-8231.
14. Lu, L. H., Leonard, C. M., Thompson, P. M., Kan, E., Jolley, J., Welcome, S. E., Sowell, E. R. (2007). Normal developmental changes in inferior frontal gray matter are associated with improvement in phonological processing: A longitudinal MRI analysis. *Cerebral Cortex*, 17(5), 1092-1099.
15. Paus, T. (1999). Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: In vivo study. *Science*, 283(5409), 1908-1911.
16. Giorgio, A., Watkins, K. E., Douaud, G., James, A. C., James, S., De Stefano, N., Johansen-Berg, H. (2008). Changes in white matter microstructure during adolescence. *Neuroimage*, 39(1), 52-61.
17. Foundas, A. L., Bollich, A. M., Corey, D. M., Hurley, M., & Heilman, K. M. (2001). Anomalous anatomy of speech-language areas in adults with persistent developmental stuttering. *Neurology*, 57(2), 207-215.
18. Jancke, L., Hanggi, J., & Steinmetz, H. (2004). Morphological brain differences between adult stutterers and non-stutterers. *BioMedCentral Neurology*, 4(1), 23.
19. Weber-Fox, C., Spruill, J. E. III, Spencer, R., & Smith, A. (2008). Atypical neural functions underlying phonological processing and silent rehearsal in children who stutter. *Developmental Science*, 11(2), 321-337.
20. Kaganovich, N., Wray, A. H., & Weber-Fox, C. (2010). Non-linguistic auditory processing and working memory update in pre-school children who stutter: an electrophysiological study. *Developmental Neuropsychology*, 35(6), 712-736.
21. Beal, D. S., Quraan, M. A., Cheyne, D. O., Taylor, M. J., Gracco, V. L., & De Nil, L. F. (2011). Speech-induced suppression of evoked auditory fields in children who stutter. *Neuroimage*, 54(4), 2994-3003.
22. Sato, Y., Mori, K., Koizumi, T., Minagawa-Kawai, Y., Tanaka, A., Ozawa, E., Mazuka, R. (2011). Functional lateralization of speech processing in adults and children who stutter. *Frontiers in Psychology*, 2, 70.
23. Foundas, A. L., Corey, D. M., Angeles, V., Bollich, A. M., Crabtree-Hartman, E., & Heilman, K. M. (2003). Atypical cerebral laterality in adults with persistent developmental stuttering. *Neurology*, 61(10), 1378-1385.
24. Neumann, K., Euler, H. A., von Gudenberg, A. W., Giraud, A. L., Lanfermann, H., Gall, V., & Preibisch, C. (2003). The nature and treatment of stuttering as revealed by fMRI A within- and between-group comparison. *Journal of Fluency Disorders*, 28(4), 381-409; quiz 409-410.
25. Neumann, K., Preibisch, C., Euler, H. A., Gudenberg, A. W. V., Lanfermann, H., Gall, V., & Giraud, A. L. (2005). Cortical plasticity associated with stuttering therapy. *Journal of Fluency Disorders*, 30(1), 23-39.
26. Kell, C. A., Neumann, K., von Kriegstein, K., Posenenske, C., von Gudenberg, A. W., Euler, H., & Giraud, A. L. (2009). How the brain repairs stuttering. *Brain*, 132 (Pt10), 2747-2760.
27. Giraud, A. L., Neumann, K., Bachoud-Levi, A. C., von Gudenberg, A. W., Euler, H. A., Lanfermann, H., & Preibisch, C. (2008). Severity of dysfluency correlates with basal ganglia activity in persistent developmental stuttering. *Brain and Language*, 104(2), 190-199.
28. Kang, C., & Drayna, D. (2011). Genetics of speech and language disorders. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, doi:10.1146/annurev-genom-090810-183119.
29. Newbury, D. F., & Monaco, A. P. (2010). Genetic advances in the study of speech and language disorders. *Neuron*, 68(2), 309-320.
30. Grigorenko, E. L. (2009). Speaking genes or genes for speaking? Deciphering the genetics of speech and language. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(1-2), 116-125.
31. Maguire, G., Franklin, D., Vatakis, N. G., Morgenshtern, E., Denko, T., Yaruss, J. S., Riley, G. (2010). Exploratory randomized clinical study of pagoclone in persistent developmental stuttering: the EXAMining Pagoclone for peRSistent dEvelopmental Stuttering Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(1), 48-56.
32. Ingham, R. J. (2010). Comments on article by Maguire et al: pagoclone trial: questionable findings for stuttering treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(5), 649-650; author reply 650-641.
33. Porfert, A. R., & Rosenfield, D. B. (1978). Prevalence of stuttering. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 41(10), 954-956.
34. Kidd, K. K., Heimbuch, R. C., & Records, M. A. (1981). Vertical transmission of susceptibility to stuttering with sex-modified expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 78(1), 606-610.
35. Buck, S. M., Lees, R., & Cook, F. (2002). The influence of family history of stuttering on the onset of stuttering in young children. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 54(3), 117-124.
36. Andrews, G., Morris-Yates, A., Howie, P., & Martin, N. G. (1991). Genetic factors in stuttering confirmed. *Archives of General Psychiatry*, 48(11), 1034-1035.
37. Felsenfeld, S., Kirk, K. M., Zhu, G., Statham, D. J., Neale, M. C., & Martin, N. G. (2000). A study of the genetic and environmental etiology of stuttering in a selected twin sample. *Behavior Genetics*, 30(5), 359-366.
38. Howie, P. M. (1981). Concordance for stuttering in monozygotic and dizygotic twin pairs. *Journal of Speech and Hearing Research*, 24(3), 317-321.
39. Shugart, Y. Y., Mundorff, J., Kilshaw, J., Doheny, K., Doan, B., Wanyee, J., Drayna, D. (2004). Results of a genome-wide linkage scan for stuttering. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 124A(2), 133-135.
40. Riaz, N., Steinberg, S., Ahmad, J., Pluzhnikov, A., Riazuddin, S., Cox, N. J., & Drayna, D. (2005). Genomewide significant linkage to stuttering on chromosome 12. *American Journal of Human Genetics*, 76(4), 647-651.
41. Raza, M. H., Riazuddin, S., & Drayna, D. (2010). Identification of an autosomal recessive stuttering locus on chromosome 3q13.2-3q13.33. *Human Genetics*, 128(4), 461-463.
42. Wittke-Thompson, J. K., Ambrose, N., Yairi, E., Roe, C., Cook, E. H., Ober, C., & Cox, N. J. (2007). Genetic studies of stuttering in a founder population. *Journal of Fluency Disorders*, 32(1), 33-50.
43. Suresh, R., Ambrose, N., Roe, C., Pluzhnikov, A., Wittke-Thompson, J. K., Ng, M. C., Cox, N. J. (2006). New complexities in the genetics of stuttering: significant sex-specific linkage signals. *American Journal of Human Genetics*, 78(4), 554-563.
44. Kang, C., Riazuddin, S., Mundorff, J., Krasnewich, D., Friedman, P., Mullikin, J. C., & Drayna, D. (2010). Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering. *New England Journal of Medicine*, 362(8), 677-685.
45. Fisher, S. E. (2010). Genetic susceptibility to stuttering. *New England Journal of Medicine*, 362(8), 750-752.
46. Chang, S. E., Horwitz, B., Ostuni, J., Reynolds, R., & Ludlow, C. L. (2011). Evidence of left inferior frontal-premotor structural and functional connectivity deficits in adults who stutter. *Cerebral Cortex*, In Press.
47. Nucifora, P. G., Verma, R., Melhem, E. R., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2005). Leftward asymmetry in relative fiber density of the arcuate fasciculus. *Neuroreport*, 16(8), 791-794.
48. Chang, S-E., Horwitz, B., & Ludlow, C. (2010). Sex differences in brain connectivity underlying chronic stuttering. *Society for Neuroscience, San Diego. 2010 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. (2010). San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2010.

*Nota do tradutor: A neurociência é um campo em constante mudança. Assim que novas pesquisas e experiências clínicas expandem nosso conhecimento, são necessárias alterações nos tratamentos e no entendimento dos distúrbios. O autor e o editor deste trabalho consultaram fontes dignas de crédito, esforçando-se para fornecer informações completas e de acordo com os padrões aceitos no momento de sua publicação. No entanto, em vista da possibilidade de erro humano ou de mudanças na pesquisa científica, nem o autor nem o editor, bem como nenhuma outra parte envolvida na preparação ou publicação deste trabalho, garantem que a informação contida aqui está perfeitamente atualizada. Os leitores são, portanto, encorajados a confirmar as informações contidas aqui com outras, de outras fontes, consultando sempre que possível estudos mais recentes por meio de sites especializados.