

O córtex visual primário ordena as informações visuais e as distribui para outras áreas corticais

Uma importante estratégia utilizada pelo cérebro no processamento de informações é dividi-las em subcomponentes e trabalhar nos mesmos separadamente. Em processamento visual, isso significa dissecar os padrões de iluminação provenientes de diferentes partes do campo visual em seus elementos principais – cor, movimento, contornos etc. Esse processo começa bem antes na retina, onde pequenas (e numerosas) células ganglionares são particularmente sensíveis a cores e contornos, enquanto outras células ganglionares maiores são mais sensíveis a movimentos.

O Córtex Visual Possui uma Organização Colunar

Uma das principais funções do córtex visual é continuar esse processo de ordenação dos diferentes elementos de um estímulo visual. O córtex visual é constituído de uma série de módulos, cada um composto por uma série de colunas de neurônios que se estendem através do córtex. O agrupamento de colunas de um módulo recebe toda a informação visual de alguma área do campo visual contralateral – uma área grande para módulos na região periférica do mapa retinotópico e uma pequena área para módulos na região da fóvea central. Os neurônios em uma determinada coluna têm propriedades semelhantes: todos respondem melhor a estímulos em uma determinada parte do campo visual, em geral são mais sensíveis a inputs de um olho do que do outro, e normalmente também têm algumas outras preferências em comum (cor, movimento em alguma direção, orientação de um contorno etc.).

A Informação Visual É Distribuída nas Vias Dorsal e Ventral

Uma segunda função importante do córtex visual, uma vez que os diversos elementos dos estímulos visuais tenham sido ordenados, é exportar informações sobre esses elementos para áreas específicas do córtex de associação visual que são especializadas em seu processamento. Dessa forma, existem áreas de associação visual com interesse específico na cor de um objeto, sua distância dos olhos, detalhes de seu formato, na direção e velocidade do movimento, e outras propriedades. Embora a segregação de funções esteja longe de ser completa, em geral, mais áreas dorsais processam informações sobre localização e movimento e mais áreas ventrais processam informações sobre cores e formas (Fig. 17.6). Em decorrência disso, lesões raras e seletivas nas áreas de associação visual podem causar perda seletiva de algumas aptidões visuais – mesmo algo tão específico quanto a capacidade de reconhecer faces.

FIG 17.6 Vias dorsal e ventral no córtex de associação visual.

As primeiras experiências causam efeitos permanentes no sistema visual

O padrão básico de conexão do sistema visual é determinado geneticamente e está presente no momento do nascimento. No entanto, há um período de plasticidade no início da vida, durante o qual a experiência visual é fundamental para o refinamento e até mesmo para a manutenção

dessas conexões (Cap. 24). Qualquer coisa que interfira na visão binocular normal durante esse período (p. ex., catarata, desalinhamento ocular) pode causar alterações permanentes nas conexões e déficits visuais permanentes. A duração do período crítico de plasticidade varia de uma área cortical para outra e entre as espécies, mas pode durar vários anos em humanos.

A aprendizagem é definida como uma mudança no comportamento que resulta da prática repetida. Os princípios da aprendizagem estão sempre operando e influenciando a atividade humana. Com frequência, eles estão profundamente envolvidos na etiologia e na manutenção de transtornos psiquiátricos, porque grande parte do comportamento humano (incluindo comportamento manifesto, padrões de pensamento e emoções) é adquirida por meio de aprendizagem. Os processos de aprendizagem também têm forte influência na psicoterapia, porque o comportamento humano muda. Na verdade, não se pode dizer que algum método de terapia seja imune aos efeitos da aprendizagem. Mesmo a simples prescrição de um medicamento pode pôr em jogo processos de aprendizagem, porque o paciente terá oportunidades de aprender sobre os benefícios e os efeitos colaterais da substância e precisará aprender a seguir as instruções e orientações para usá-la e a superar qualquer resistência a sua adesão.

CONCEITOS BÁSICOS E CONSIDERAÇÕES

Uma boa quantidade das pesquisas atuais sobre aprendizagem ainda se concentra na aprendizagem operante pavloviana (clássica).

O condicionamento pavloviano, desenvolvido por Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936), ocorre quando estímulos neutros são associados com um evento psicologicamente significativo. O principal resultado é que os estímulos passam a evocar um conjunto de respostas ou emoções que podem contribuir para muitos transtornos clínicos, incluindo de ansiedade e dependência de drogas, mas não limitados a estes. Os eventos no experimento de Pavlov com frequência são descritos com termos visando tornar o experimento aplicável a qualquer situação. O alimento é o estímulo não condicionado

(ENC) porque, de modo incondicional, induz a salivação antes que o experimento se inicie. A campainha é conhecida como o estímulo condicionado (EC) porque apenas induz a resposta de salivação condicionada ao emparelhamento de seu som com o alimento. A nova resposta à campainha é correspondentemente chamada de resposta condicionada (RC), e a resposta natural ao próprio alimento é a resposta não condicionada (RNC). Estudos laboratoriais modernos do condicionamento usam uma variedade muito ampla de ECs e ENs e medem uma ampla gama de respostas condicionadas.

O condicionamento operante, desenvolvido por B.F. Skinner (1904-1990), ocorre quando um comportamento (em vez de um estímulo) é associado com um evento psicologicamente significativo.

No laboratório, o arranjo experimental mais famoso é aquele no qual um rato pressiona uma alavanca para obter porções de comida. Nesse caso, em oposição ao de Pavlov, diz-se que o comportamento é

operante porque opera sobre o ambiente. A porção de comida é um reforçador – um evento que aumenta a força do comportamento do qual ele é uma consequência. Uma ideia importante por trás desse método é que o comportamento do rato é “voluntário” no sentido de que o animal não é forçado a dar a resposta (pode fazer isso sempre que “desejar”). Nesse sentido, ele é semelhante aos milhares de comportamentos operantes que os humanos escolhem praticar – com liberdade – em qualquer dia. Sem dúvida, a ideia ainda maior é que, embora pareça ser voluntário, o comportamento do rato é legitimamente controlado por suas consequências: se o experimentador parasse de fornecer a porção de comida, o rato pararia de pressionar a alavanca, e, se o experimentador permitisse que a pressão da alavanca produzisse porções maiores, ou talvez porções com maior probabilidade ou ritmo, então o ritmo do comportamento poderia aumentar. Então, a questão dos experimentos de condicionamento operante é, em grande parte, compreender a relação entre o comportamento e sua recompensa.

O condicionamento pavloviano e o operante diferem em vários aspectos. Uma das diferenças mais fundamentais é que as respostas observadas no experimento de Pavlov são evocadas e, portanto, controladas pela apresentação de um estímulo antecedente. Em contrapartida, a “resposta” observada no de Skinner não é evocada ou forçada por um estímulo antecedente de qualquer maneira óbvia – ela é, em vez disso, controlada por suas consequências. Essa diferença entre operantes e respondentes é importante em contextos clínicos. Se um paciente jovem é encaminhado ao médico por mau comportamento (acting out) na sala de aula, uma meta inicial do médico será determinar se o comportamento é respondente ou operante e, então, tratar de mudar ou seus antecedentes, ou suas consequências, respectivamente, para reduzir a probabilidade de sua ocorrência.

Apesar da separação acadêmica de condicionamento operante e respondente, eles têm uma função comum importante: ambos os processos de aprendizagem visam, por evolução, permitir que os organismos se adaptem ao ambiente. A ideia é ilustrada pela consideração da lei do efeito (Fig. 2.3-1), que diz que a força de um comportamento operante aumentar ou diminuir depende do efeito que ele tem sobre o ambiente. Quando leva a um desfecho positivo, a ação é fortalecida; inversamente, quando leva a um desfecho negativo, temos a punição, e a ação é enfraquecida. De maneira semelhante, quando uma ação diminui a probabilidade de um evento positivo, o comportamento também declina. (Tal procedimento é agora amplamente conhecido como intervalo do reforço.) Quando uma ação termina ou previne a ocorrência de um evento negativo, o comportamento se fortalecerá. Ao possibilitar, portanto, que o organismo maximize sua interação com eventos positivos e minimize sua interação com eventos negativos, o condicionamento operante permite que o organismo otimize sua interação com o ambiente. Sem dúvida, eventos que uma vez foram positivos na história evolutiva do ser humano são tão predominantes na sociedade moderna que nem sempre parecem adaptativos hoje. Por

consequente, a aprendizagem por recompensa também fornece uma estrutura para entender o desenvolvimento de comportamentos bastante mal-adaptativos, como comer em excesso (no qual o comportamento é reforçado por comida) e usar drogas (no qual os comportamentos são reforçados pelos efeitos farmacológicos das drogas) – casos nos quais os princípios da recompensa levam a psicopatologia.

Existe um paralelo com a Figura 2.3-1 no condicionamento pavloviano, no qual se pode pensar igualmente se o EC está as-sociado com eventos positivos ou negativos (Fig. 2.3-2). Embora tal aprendizagem possa levar a uma ampla constelação ou sistema de comportamentos, de uma forma muito geral, também leva a tendências comportamentais de aproximação ou afastamento.

Logo, quando um EC sinaliza um ENC positivo, o EC tenderá a evocar comportamentos de aproximação – chamados rastreamento de sinal. Por exemplo, um organismo se aproximará de um sinal para comida. De forma análoga, quando um EC sinaliza um ENC negativo, evocará comportamentos que tendem a afastar o organismo do EC. Inversamente, ECs associados com diminuição na probabilidade de uma coisa boa evocarão comportamentos de afastamento, enquanto ECs associados com a redução na probabilidade de uma coisa ruim podem induzir aproximação. Um exemplo do último caso poderia ser um estímulo que sinaliza segurança

ou a redução na probabilidade de um evento aversivo, que induz aproximação em um organismo assustado. No fim, esses efeitos comportamentais muito básicos da aprendizagem tanto operante (ver Fig. 2.3-1) como pavloviana (ver Fig. 2.3-2) servem para maximizar o contato do organismo com coisas boas e minimizar o contato com coisas ruins.

Talvez porque tenham funções parecidas, tanto a aprendizagem pavloviana como a operante são influenciadas por variáveis semelhantes. Por exemplo, em ambos os casos, o comportamento é especialmente forte se a magnitude do ENC ou do reforçador for grande ou se o ENC ou o reforçador ocorrem bem próximos no tempo do EC ou da resposta operante. Em ambos os casos, o comportamento aprendido diminui se o ENC ou o reforçador que uma vez

foi emparelhado com o EC ou a resposta, for eliminado da situação.

Esse fenômeno, denominado extinção, fornece um meio de eliminar comportamentos indesejados que foram aprendidos por qualquer forma de condicionamento e levaram a uma série de terapias cognitivo-comportamentais muito eficazes.

condições, mesmo uma resposta habitual poderia voltar ao controle da associação ação-reforçador. A conversão de ações para hábitos e a relação entre hábito e cognição são áreas ativas de pesquisa.

REFERÊNCIAS

- Abramowitz JS, Arch JJ. Strategies for improving long-term outcomes in cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: insights from learning theory. *Cogn Behav Pract*. 2014;21:20–31.
- Bouton ME. *Learning and Behavior: A Contemporary Synthesis*. Sunderland, MA: Sinauer; 2007.
- Bouton ME. Learning theory. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:647.
- Hockenbury D. Learning. In: *Discovering Psychology*. 5th ed. New York: Worth Publishers; 2011:183.
- Illeris K, ed. *Contemporary Theories of Learning: Learning Theorists . . . In Their Own Words*. New York: Routledge; 2009.
- Kosaki Y, Dickinson A. Choice and contingency in the development of behavioral autonomy during instrumental conditioning. *J Exp Psychol Anim Behav Process*. 2010;36(3):334.
- Maia TV. Two-factor theory, the actor-critic model, and conditioned avoidance. *Learning Behav*. 2010;38:50.
- Sigelman CK, Rider EA. Learning theories. In: *Life-Span Human Development*. Belmont: Wadsworth; 2012:42.
- Urcelay GP, Miller RR. Two roles of the context in Pavlovian fear conditioning. *J Exp Psychol Anim Behav Process*. 2010;36(2):268.

▲ 2.4 A biologia da memória

O tema da memória é fundamental para a disciplina da psiquiatria. A memória é a cola que une nossa vida mental, o andaime para nossa história pessoal. A personalidade é, em parte, uma acumulação de hábitos que foram adquiridos, muitos no início da vida, que criam disposições e influenciam o modo como nos comportamos. No mesmo sentido, as neuroses são com frequência produtos de aprendizagem – ansiedades, fobias e comportamentos mal-adaptativos que resultam de determinadas experiências. A própria psicoterapia é um processo pelo qual novos hábitos e habilidades são adquiridos por meio da acumulação de novas experiências. Nesse sentido, a memória está teoricamente no centro da preocupação da psiquiatria com a personalidade, as consequências das primeiras experiências e a possibilidade de crescimento e mudança.

A memória também é de interesse clínico porque transtornos de memória e queixas sobre a memória são comuns em doenças neurológicas e psiquiátricas. O comprometimento da memória também é um efeito colateral de certos tratamentos, como a eletroconvulsoterapia. Por isso, o médico eficaz precisa entender a biologia da memória, as variedades de disfunção de memória e como a memória pode ser avaliada.

DAS SINAPSES PARA A MEMÓRIA

A memória é um caso especial do fenômeno biológico geral de *plasticidade neural*. Os neurônios podem apresentar uma atividade dependente da história, respondendo diferencialmente como uma função do estímulo prévio, e essa plasticidade das células nervosas e das sinapses forma a base da memória. Na última década do século XIX, pesquisadores propuseram que a persistência da memória poderia ser explicada por crescimento de células nervosas. Essa ideia foi rerepresentada muitas vezes, e o entendimento atual da sinapse como o local fundamental de mudança é baseado em estudos experimentais extensivos em animais com sistemas nervosos simples.

A experiência pode levar a mudança estrutural na sinapse, incluindo alterações na força das sinapses existentes e no número de contatos sinápticos ao longo de vias específicas.

Plasticidade

Evidências neurobiológicas apoiam duas conclusões básicas: primeiro, a plasticidade de curta duração, que pode persistir por segundos ou minutos, dependendo de eventos sinápticos específicos, incluindo aumento na liberação de neurotransmissores; segundo, a memória de longa duração depende de nova síntese de proteína, do crescimento físico de processos neurais e de aumento no número de conexões sinápticas.

Uma fonte de informação importante sobre memória veio de um estudo extenso sobre o molusco marinho *Aplysia californica*. Neurônios individuais e conexões entre neurônios foram identificados, e o diagrama do circuito de alguns comportamentos simples foi descrito. A *Aplysia* é capaz de aprendizagem associativa (incluindo condicionamento clássico e condicionamento operante) e aprendizagem não associativa (habituação e sensibilização). A *sensibilização* foi estudada usando o reflexo de retração da guelra, uma reação defensiva na qual a estimulação tátil causa a retração da guelra e do sifão. Quando a estimulação tátil é precedida por estimulação sensorial à cabeça ou à cauda, a retração da guelra é facilitada. As alterações celulares subjacentes a essa sensibilização iniciam-se quando um neurônio sensorial ativa um interneurônio modular, que aumenta a força das sinapses no circuito responsável pelo reflexo. Essa modulação depende do sistema de segundo mensageiro no qual as moléculas intracelulares (incluindo adenosina monofosfato cíclica [cAMP] e proteína quinase dependente de cAMP) levam ao aumento da liberação do transmissor, que dura alguns minutos na via reflexa. Tanto a plasticidade de curta duração como a de longa duração nesse circuito são baseadas no aumento da liberação do transmissor. A alteração de longa duração requer unicamente a expressão de genes e a síntese de novas proteínas. Os mecanismos de etiquetagem sináptica permitem aos produtos gênicos que são distribuídos ao longo de um neurônio aumentarem a força sináptica de maneira seletiva em sinapses recém-ativadas. Além disso, a alteração de longo prazo, mas não a de curto prazo, é acompanhada pelo crescimento de processos neurais de neurônios no circuito reflexo.

Em vertebrados, a memória não pode ser estudada tão diretamente quanto no sistema nervoso simples da *Aplysia*. Contudo, sabe-se que as manipulações comportamentais também podem resultar em alterações mensuráveis na arquitetura do cérebro. Por exemplo, ratos criados em ambientes ricos, em oposição a comuns, apresentam aumento no número de sinapses terminando em neurônios individuais no neocórtex. Essas alterações são acompanhadas por pequenos aumentos na espessura cortical, no diâmetro dos corpos celulares neuronais e no número e comprimento dos ramos dendríticos. A experiência comportamental, portanto, exerce efeitos poderosos sobre os circuitos do cérebro.

Muitas dessas mesmas alterações estruturais foram encontradas em ratos adultos expostos a um ambiente enriquecido, bem como em ratos adultos que receberam treinamento intensivo do labirinto. No caso do treinamento do labirinto, a visão foi restrita a um olho, e o corpo caloso foi seccionado para impedir que informações recebidas por um hemisfério chegassem ao outro hemisfério. O resultado foi que alterações estruturais na forma e na conectividade neuronais foram observadas apenas no hemisfério treinado. Isso exclui uma série de influências não específicas, entre as quais atividade motora, efeitos indiretos de hormônios e nível global de excitação. Acredita-se que a memória de longo prazo em vertebrados seja baseada em crescimento e alteração morfológica, incluindo aumentos na força sináptica ao longo de vias específicas.

Potenciação de longo prazo

O fenômeno de *potenciação de longo prazo* (PLP) é um mecanismo candidato para a memória de longo prazo dos mamíferos. A PLP é observada quando um neurônio pós-sináptico é despolarizado de forma persistente após um surto de alta frequência de disparo neural pré-sináptico. A PLP tem inúmeras propriedades que a tornam adequada como um substrato fisiológico da memória. Ela é estabelecida rapidamente e, então, dura um longo tempo. É associativa, porque depende da coocorrência de atividade pré-sináptica e despolarização pós-sináptica. Acontece apenas em sinapses potenciadas, nem todas as sinapses terminando na célula pós-sináptica. Por fim, a PLP ocorre sobretudo no hipocampo, uma estrutura importante para a memória.

Sabe-se que a indução de PLP sofre mediação pós-sináptica e envolve ativação do receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA), que permite o influxo de cálcio na célula pós-sináptica. A PLP é mantida por aumento no número de receptores α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol-propionico (AMPA; não NMDA) na célula pós-sináptica e também possivelmente por aumento na liberação de neurotransmissores.

Um método promissor para elucidar os mecanismos moleculares da memória apoia-se na introdução de mutações específicas no genoma. Ao deletar um único gene, podem-se produzir camundongos com receptores ou moléculas de sinalização celular específicos inativados ou alterados. Por exemplo, em camundongos com uma deleção seletiva de receptores NMDA no campo CA1 do hipocampo, muitos aspectos da fisiologia de CA1 permanecem intactos, mas os neurônios de CA1 não exibem PLP, e é observado comprometimento da memória em tarefas comportamentais. Manipulações genéticas introduzidas de forma reversível em adultos são particularmente vantajosas, uma vez que alterações moleculares específicas podem ser induzidas em animais de desenvolvimento normal.

Aprendizagem associativa

O estudo do *condicionamento clássico* forneceu muitos *insights* sobre a biologia da memória. Ele tem sido sobretudo bem estudado em coelhos, usando um tom como o estímulo condicionado e um sopro de ar no olho (que automaticamente evoca uma resposta de pestanejo) como o estímulo não condicionado. Emparelhamentos repetidos do tom com o sopro de ar levam a uma resposta condicionada, uma vez que o tom sozinho evoca um pestanejo. Lesões reversíveis dos núcleos profundos do cerebelo eliminam a resposta condicionada sem afetar a não condicionada. Essas lesões também impedem a ocorrência de aprendizagem inicial, e, quando a lesão é revertida, os coelhos aprendem normalmente. Portanto, o cerebelo contém circuitos essenciais para a associação aprendida. A plasticidade relevante parece ser distribuída entre o córtex cerebelar e os núcleos profundos.

Acredita-se que um padrão análogo de plasticidade cerebelar seja subjacente à aprendizagem motora no reflexo vestibulo-ocular e, talvez, à aprendizagem associativa de respostas motoras em geral. Com base na ideia de que as respostas motoras aprendidas dependem do controle coordenado de alterações no tempo e na força da resposta, foi sugerido que as alterações sinápticas no córtex cerebelar sejam fundamentais para o tempo aprendido, enquanto as alterações sinápticas nos núcleos profundos são fundamentais para formar uma associação entre um estímulo condicionado e um não condicionado.

O condicionamento do medo e os sobressaltos potenciados pelo medo são tipos de aprendizagem que servem como modelos úteis para transtornos de ansiedade e condições psiquiátricas relacionadas. Por exemplo, camundongos exibem comportamento de congelamento quando devolvidos para o mesmo contexto no qual um choque aversivo foi apresentado em uma ocasião anterior. Esse tipo de aprendizagem depende da codificação dos aspectos contextuais do ambiente de aprendizagem. Adquirir e expressar esse tipo de aprendizagem requer circuitos

neurais que incluem a amígdala e o hipocampo. A amígdala pode ser importante para a associação do afeto negativo com novos estímulos e o hipocampo, para a representação do contexto. Com o treinamento de extinção, quando o contexto já não é relacionado com um estímulo aversivo, a resposta de medo condicionada desaparece. Acredita-se que o córtex frontal tenha um papel-chave na extinção.

ORGANIZAÇÃO CORTICAL DA MEMÓRIA

Uma questão fundamental diz respeito ao local de armazenamento da memória no cérebro. Na década de 1920, Karl Lashley o procurou estudando o comportamento de ratos após a remoção de diferentes quantidades de seu córtex cerebral. Ele registrou o número de tentativas necessárias para reaprender um problema de labirinto que os ratos tinham aprendido antes da cirurgia e verificou que o déficit era proporcional à quantidade de córtex removida. O déficit não parecia depender da localização específica do dano cortical. Lashley concluiu que a memória resultante da aprendizagem do labirinto não estava localizada em parte alguma do cérebro; em vez disso, era distribuída de forma equivalente ao longo de todo o córtex.

Pesquisas subsequentes levaram a reinterpretar esses resultados. A aprendizagem do labirinto em ratos depende de diferentes tipos de informação, incluindo visual, tátil, espacial e olfativa. Os neurônios que processam esses vários tipos de informação são segregados em diferentes áreas do córtex cerebral do rato, e o armazenamento da memória é segregado de maneira paralela. Portanto, a correlação entre a capacidade de aprender um labirinto e o tamanho da lesão que Lashley observou é um resultado da invasão progressiva de lesões maiores em áreas corticais especializadas que atendem aos muitos componentes de processamento de informação relevantes para a aprendizagem do labirinto.

A organização funcional do córtex cerebral dos mamíferos foi revelada por análises neuropsicológicas de déficits após dano cerebral e por meio de estudos fisiológicos de cérebros intactos. As áreas corticais responsáveis por processar e armazenar informações visuais foram estudadas mais extensivamente em primatas. Quase metade do neocórtex dos primatas é especializada para funções visuais.

As vias corticais para processamento de informações visuais se iniciam no córtex visual primário (V1) e prosseguem a partir daí ao longo de vias ou correntes paralelas. Uma corrente projeta-se ventralmente para o córtex inferotemporal e é especializada em processar informações relativas à identificação visual de objetos. Outra corrente projeta-se dorsalmente para o córtex parietal e é especializada em processar informações sobre localização espacial.

As áreas específicas de processamento visual nas correntes dorsal e ventral, junto com áreas no córtex pré-frontal, registram a experiência imediata de processamento perceptual. Os resultados desse processamento ficam disponíveis primeiro como *memória imediata*. Memória imediata refere-se à quantidade de informação que pode ser mantida na mente (como um número de telefone) de modo que fique disponível para uso imediato. Ela pode ser estendida no tempo por repetição ou por outro tipo de manipulação da informação, e, nesse caso, diz-se que o material armazenado está na *memória de trabalho*.

As regiões do córtex visual nas porções dianteiras das correntes dorsal e ventral servem como repositórios finais de memórias visuais. O córtex inferotemporal, por exemplo, localiza-se na extremidade da corrente ventral, e lesões inferotemporais levam a comprometimentos seletivos na percepção visual do objeto e na memória visual. Contudo, essas lesões não interrompem funções visuais elementares, como a acuidade. Estudos eletrofisiológicos em macacos mostram que os neurônios na área TE, que é uma parte do córtex inferotemporal, registram aspectos específicos e complexos de estímulos visuais, como a forma, e respondem seletivamente a padrões e objetos. O córtex inferotemporal pode, portanto, ser pensado tanto como

um sistema de processamento visual de ordem superior quanto como um depósito das memórias visuais que resultam desse processamento.

Em resumo, a memória é distribuída e localizada no córtex cerebral. Ela é distribuída no sentido de que, como Lashley concluiu, não existe um centro cortical dedicado somente ao armazenamento de memórias. Todavia, a memória é localizada no sentido de que diferentes aspectos ou dimensões de eventos são armazenados em locais corticais específicos – ou seja, nas mesmas regiões que são especializadas em analisar e processar o que deve ser armazenado.

MEMÓRIA E AMNÉSIA

O princípio de que a especialização funcional de regiões corticais determina tanto o *locus* de processamento de informação como o *locus* de armazenamento de informações não fornece uma descrição completa da organização da memória no cérebro. Se assim fosse, as lesões cerebrais sempre incluiriam dificuldade na memória para um tipo restrito de informação junto com perda da capacidade de processar informações dessa mesma espécie. Esse tipo de comprometimento ocorre, por exemplo, nas afasias e nas agnosias. Entretanto, há outro tipo de comprometimento que também pode ocorrer, chamado amnésia.

A marca registrada da amnésia é uma perda da capacidade para novos aprendizados que se estende para todas as modalidades sensoriais e os domínios de estímulo. Essa *amnésia anterógrada* pode ser explicada pelo entendimento do papel das estruturas cerebrais fundamentais para a aquisição de informações sobre fatos e eventos. Normalmente, a amnésia anterógrada ocorre junto com a *amnésia retrógrada*, uma perda do conhecimento que foi adquirido antes do início da amnésia. Os déficits retrógrados com frequência têm um gradiente temporal, seguindo um princípio conhecido como lei de Ribot; os déficits são mais graves para informações que foram aprendidas em época mais recente.

Um paciente com uma apresentação de amnésia exibe déficits de memória graves no contexto de preservação de outras funções cognitivas, incluindo compreensão e produção de linguagem, raciocínio, atenção, memória imediata, personalidade e habilidades sociais. A seletividade do déficit de memória nesses casos indica que as funções intelectual e perceptual do cérebro são separadas da capacidade de armazenar na memória os registros que comumente resultam do envolvimento em trabalho intelectual e perceptual.

Função especializada da memória

A amnésia pode resultar de dano à porção medial do lobo temporal ou a regiões da linha média do diencéfalo. Estudos de um paciente gravemente amnésico conhecido como HM estimularam a investigação intensiva do papel do lobo temporomedial na memória.

HM tornou-se amnésico em 1953, aos 27 anos, quando sofreu uma ressecção bilateral do lobo temporal medial para aliviar uma epilepsia grave. A remoção incluiu aproximadamente metade do hipocampo, a amígdala e a maior parte dos córtices entorrinal e perirrinal contíguos (Fig. 2.4-1). Após a cirurgia, a condição epilética de HM melhorou muito, mas ele experimentou um esquecimento profundo. Suas funções intelectuais, de modo geral, foram preservadas. Por exemplo, ele exibia memória imediata normal e podia manter a atenção durante conversas. Após uma interrupção, entretanto, não conseguia lembrar o que tinha ocorrido recentemente. A amnésia densa de HM foi permanente e debilitante. Em suas próprias palavras, ele se sentia como se tivesse acabado de acordar de um sonho, porque não tinha nenhuma lembrança do que tinha acabado de acontecer.

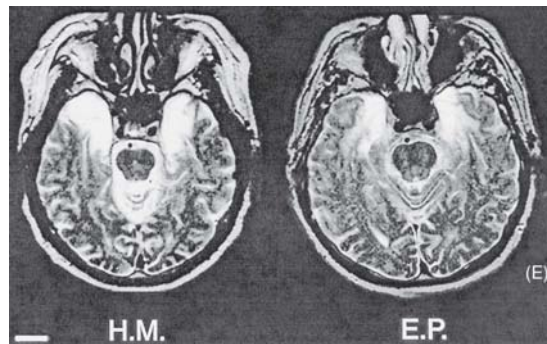


FIGURA 2.4-1

Imagens de ressonância magnética funcional dos cérebros dos pacientes HM e EP no nível do lobo temporal. O tecido comprometido é indicado por sinal brilhante nessas imagens axiais ponderadas em T2. Ambos os pacientes sofreram dano extensivo às estruturas temporomediais, como resultado de cirurgia para epilepsia, em HM, e de encefalite viral, em EP. Barra de escala: 2 cm. E, lado esquerdo do cérebro. (Reimpressa, com permissão, de Corkin S, Amaral EG, González RG, Johnson KA, Hyman BT. H.M.'s medial temporal lobe lesion: Findings from magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 1997;17:3964; and Stefanacci L, Buffalo EA, Schmolck H, Squire LR. Profound amnesia after damage to the medial temporal lobe: A neuroanatomical and neuropsychological profile of patient E.P. *J Neurosci.* 2000;20:7024.)

Em macacos, foram demonstrados muitos paralelos com amnésia humana após dano cirúrgico a componentes anatômicos do lobo temporomedial. Estudos cumulativos do comprometimento de memória resultante identificaram as estruturas e as conexões temporomediais cruciais para a memória. Estas reúnem o hipocampo – que inclui o giro denteado; os campos hipocámpais CA1, CA2 e CA3; e o subículo – e as regiões corticais adjacentes, incluindo os córtices entorrinal, perirrinal e para-hipocámpal.

Outra estrutura importante do lobo temporomedial é a amígdala. Ela está relacionada com a regulação de grande parte do comportamento emocional. Em particular, o armazenamento de eventos emocionais envolve a amígdala. Os efeitos moduladores das projeções da amígdala para o neocórtex são responsáveis por produzir aumento da memória para eventos emocionais ou estimulantes, comparados a eventos neutros.

Estudos detalhados de pacientes amnésicos oferecem *insights* únicos sobre a natureza da memória e sua organização no cérebro. Uma extensa série de estudos informativos, por exemplo, descreveu o comprometimento da memória do paciente EP.

EP foi diagnosticado com encefalite por herpes simples aos 72 anos. O dano à região medial do lobo temporal (ver Fig. 2.4-1) produziu uma amnésia persistente e profunda. Durante as sessões de teste, EP era cordial e falava livremente sobre suas experiências de vida, mas baseava-se com exclusividade em histórias de sua infância e idade adulta jovem. Ele repetia a mesma história muitas vezes. De forma surpreendente, seu desempenho em testes de memória de reconhecimento não era melhor do que se resultasse de adivinhação (Fig. 2.4-2A). Testes envolvendo fatos sobre sua vida e experiências autobiográficas revelaram memória pobre para o tempo até sua doença, mas memória normal para sua infância (Fig. 2.4-2B). EP também tinha bom conhecimento espacial sobre a cidade na qual viveu quando criança, mas foi incapaz de aprender o traçado do bairro onde viveu depois de se tornar amnésico (Fig. 2.4-2C).

Dada a gravidade dos problemas de memória vivenciados por EP e por outros pacientes amnésicos, deve ser salientado que, apesar disso, eles apresentam desempenho normal em certos tipos de testes de memória. O comprometimento diz respeito seletivamente a memória para conhecimento factual e eventos autobiográficos, chamados, em conjunto, de *memória declarativa*. A amnésia apresenta-se como um déficit global, uma vez que envolve a memória para informações apresentadas em qualquer modalidade sensorial, mas o déficit é limitado, porque abrange apenas memória para fatos e eventos.

A patologia hipocampal em pacientes com amnésia também pode ser revelada usando imagem de ressonância magnética (RM) de alta resolução. Esses estudos indicam que o dano limitado ao hipocampo resulta em comprometimento da memória significativo de uma perspectiva clínica. Além do hipocampo, outras regiões do lobo temporomedial também contribuem de forma fundamental para a memória. Portanto, um comprometimento de memória moderadamente grave resulta de dano a CA1, enquanto uma amnésia mais profunda e incapacitante é causada por dano ao lobo temporomedial, que inclui o hipocampo e o córtex adjacente. Comprometimento da

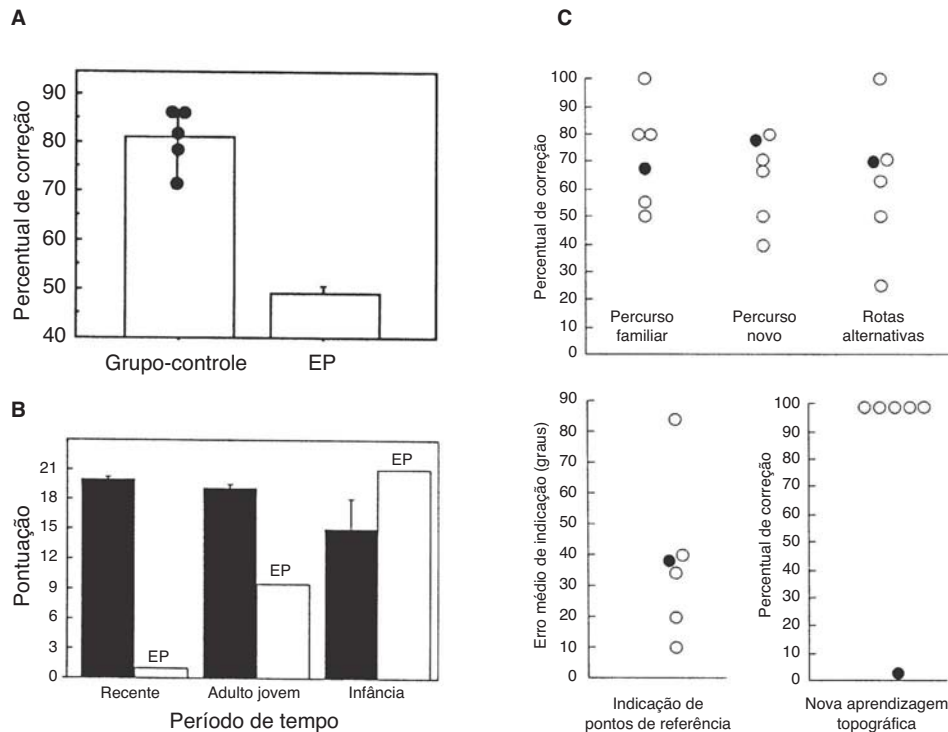


FIGURA 2.4-2

Resultados de testes formais para o paciente EP, mostrando déficits anterógrados e retrógrados graves, com memória remota intacta. **A.** As pontuações foram combinadas a partir de 42 testes diferentes de memória de reconhecimento para palavras dadas ao paciente EP e a um grupo de cinco indivíduos-controle saudáveis. O formato do teste era ou escolha forçada de duas alternativas, ou reconhecimento de sim-não. Os colchetes para EP indicam o erro-padrão da média. Os pontos de dados para o grupo-controle indicam a pontuação média de cada participante em todos os 42 testes de memória de reconhecimento. O desempenho médio de EP (49,3% correto) não foi diferente do acaso e foi de aproximadamente cinco desvios-padrão (DPs) abaixo do desempenho médio dos indivíduos-controle (81,1% correto. DP, 6,3). **B.** A lembrança autobiográfica foi quantificada usando uma entrevista estruturada conhecida como Entrevista de Memória Autobiográfica. Os itens avaliaram conhecimento semântico pessoal (pontuação máxima 21 para cada período de tempo). O desempenho para o período de tempo recente reflete memória pobre para informações que poderiam ter sido adquiridas só depois do início de sua amnésia. Para EP, o desempenho para o período adulto jovem reflete déficits de memória retrógrada. O desempenho para o período da infância reflete memória remota boa. Resultados semelhantes para lembrança semântica e episódica foram obtidos desses períodos de tempo. (Dados de Kopelman MD, Wilson BA, Baddeley AD. The autobiographical memory interview: A new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1989;5:724; e Reed JM, Squire LR. Retrograde amnesia for facts and events: Findings from four new cases. *J Neurosci.* 1998;18:3943.) **C.** As avaliações da memória espacial demonstraram memória boa de EP para conhecimento espacial de sua infância, junto com nova aprendizagem de informações espaciais extremamente pobre. O desempenho foi comparado com os de cinco indivíduos (círculos abertos) que frequentaram o ensino médio ao mesmo tempo que EP, viveram na região em torno do mesmo período de tempo e, como EP (círculos cheios), se mudaram quando adultos jovens. Desempenho normal foi encontrado para o percurso de casa para locais diferentes na área (percurso familiar), entre diferentes locais na área (percurso novo) e entre esses mesmos locais quando uma rua principal estava bloqueada (rotas alternativas). Os indivíduos também foram instruídos a apontar locais específicos enquanto se imaginavam em um determinado local (indicação de pontos de referência) ou foram indagados sobre locais no bairro em que viviam atualmente (nova aprendizagem topográfica). EP demonstrou dificuldade apenas nesse último teste, porque tinha se mudado para sua residência atual apenas após se tornar amnésico. (Dados de Teng E, Squire LR. Memory for places learned long ago is intact after hippocampal damage. *Nature.* 1999;400:675.) (Adaptada de Stefanacci L, Buffalo EA, Schmolck H, Squire LR. Profound amnesia after damage to the medial temporal lobe: A neuroanatomical and neuropsychological profile of patient E.P. *J Neurosci.* 2000;20:7024. Impressa com permissão.)

**TABELA 2.4-1****Déficits cognitivos e de memória associados com dano frontal**

Teste	Amnésia	Síndrome de Korsakoff	Dano ao lobo frontal
Lembrança atrasada	+	+	–
Escala de Avaliação de Demência: Índice de memória	+	+	–
Escala de Avaliação de Demência: Índice de iniciação e perseveração	–	+	+
Teste Wisconsin de Classificação de Cartas	–	+	+
Memória de ordem temporal	+	++	++
Metamemória	–	+	+
Liberção de interferência proativa	–	+	–

+, déficit; –, sem déficit; ++, comprometimento desproporcional em relação a lembrança do item.

De Squire LR, Zola-Morgan S, Cave CB, Haist F, Musen G, Suzuki WA. Memory, organization of brain systems and cognition. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1990;55:1007.

memória devido a dano a esse lobo também é comum em pacientes com doença de Alzheimer ou com comprometimento cognitivo leve por amnésia. À medida que a doença de Alzheimer progride, a patologia afeta muitas regiões corticais e produz déficits cognitivos substanciais, além de disfunção de memória.

A amnésia também pode resultar de dano a estruturas do diencefalo medial. As regiões críticas comprometidas na amnésia diencefálica incluem os núcleos mamilares no hipotálamo, o núcleo dorsomedial do tálamo, o núcleo anterior, a lâmina medular interna e o trato mamilotalâmico. Entretanto, permanece a incerteza quan-

to a que lesões específicas são requeridas para produzir amnésia diencefálica. A *síndrome alcoólica de Korsakoff* é o exemplo mais prevalente e mais bem estudado de amnésia diencefálica, e, nesses casos, o dano é encontrado em regiões cerebrais que podem ser especialmente sensíveis a crises prolongadas de deficiência de tiamina e abuso de álcool. Os pacientes com essa síndrome em geral exibem comprometimento de memória devido a uma combinação de dano diencefálico e patologia do lobo frontal. O dano frontal isolado produz déficits cognitivos característicos junto com certos problemas de memória (p. ex., recuperação e avaliação forçadas); então, na síndrome de Korsakoff, o padrão de déficits se estende além do que costuma ser encontrado em outros casos de amnésia (ver Tab. 2.4-1).

A capacidade de lembrar eventos factuais e autobiográficos depende da integridade tanto das regiões corticais responsáveis por representar a informação em questão como de várias regiões cerebrais encarregadas da formação de memória. Portanto, as áreas medial temporal e diencefálica do cérebro trabalham em conjunto com áreas difundidas do neocórtex para formar e armazenar memórias declarativas (Fig. 2.4-3).

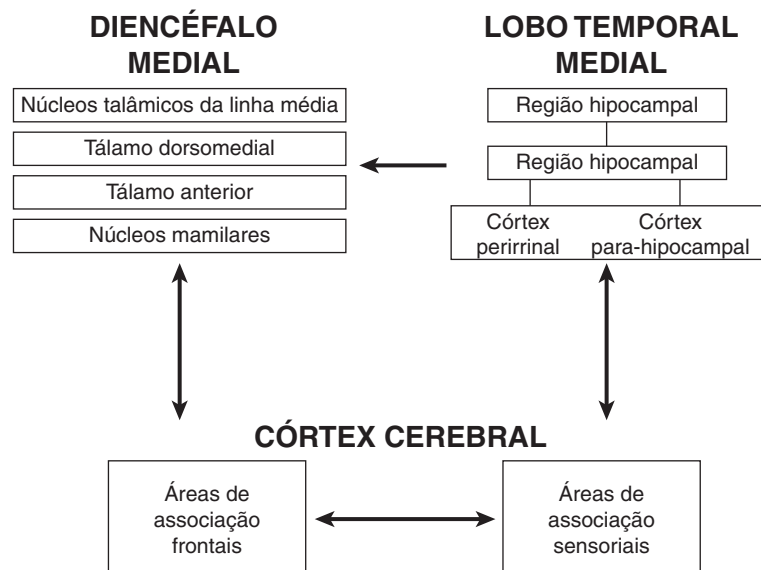
Amnésia retrógrada

A perda de memória na amnésia costuma afetar as memórias recentes mais do que as remotas (Fig. 2.4-4). A amnésia classificada temporalmente foi demonstrada de forma retrospectiva em estudos de pacientes amnésicos e de forma prospectiva em estudos de macacos, ratos, camundongos e coelhos. Esses achados são implicações importantes para a compreensão da natureza do processo de armazenamento da memória. As memórias são dinâmicas, não estáticas. À medida que o tempo passa após a aprendizagem, algumas memórias são esquecidas, enquanto outras se tornam mais fortes devido a um processo de *consolidação* que depende de estruturas corticais, temporais mediais e diencefálicas.

O estudo da amnésia retrógrada tem sido importante para entender como a memória muda ao longo do tempo. A natureza dinâmica do armazenamento da memória pode ser conceituada como segue. Um evento é vivenciado e codificado em virtude de uma série de regiões corticais que estão envolvidas na representação de uma combinação de diferentes aspectos do evento. Ao mesmo tempo, o hipocampo e o córtex adjacente recebem informação pertinente de

FIGURA 2.4-3

Regiões cerebrais consideradas essenciais para a formação e o armazenamento da memória declarativa. As regiões do diencefalo medial e temporomediais são fundamentais para o armazenamento da memória declarativa. O córtex entorrinal é a principal fonte de projeções do neocórtex ao hipocampo, e quase dois terços da informação cortical para o córtex entorrinal se originam nos córtices perirrinal e para-hipocampal. O córtex entorrinal também recebe conexões diretas do cíngulo, da ínsula e dos córtices orbitofrontal e temporal superior. (Adaptada de Paller KA: Neurocognitive foundations of human memory. In: Medin DL, ed.: *The Psychology of Learning and Motivation*. Vol. 40. San Diego, CA: Academic Press; 2008:121; e Gluck MA, Mercado E, Myers CE: *Learning and Memory: From Brain to Behavior*. New York: Worth; 2008:109, Fig. 3.16.)



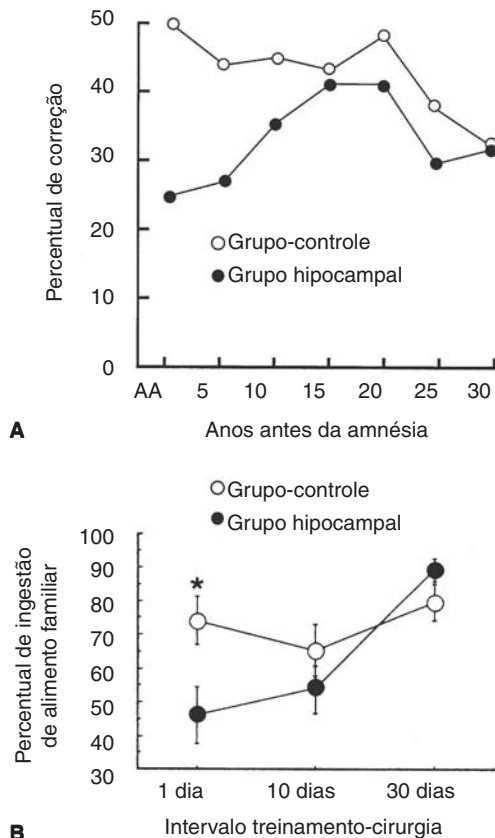


FIGURA 2.4-4

A. Amnésia retrógrada temporalmente limitada para lembrança livre de 251 eventos novos. As pontuações são alinhadas em relação ao início da amnésia nos pacientes ($N = 6$) e a um ponto no tempo correspondente em indivíduos saudáveis comparáveis por idade e educação ($N = 12$). O período de tempo após o início da amnésia é classificado como AA (amnésia anterógrada) para designar que esse ponto no tempo avaliou a memória para eventos que ocorreram após o início da amnésia. Os erros-padrão variaram de 2 a 10%. O dano cerebral no grupo de pacientes era limitado sobretudo à região hipocampal. **B.** Amnésia retrógrada temporalmente limitada em ratos com lesões do hipocampo e subículo. Os ratos aprenderam a preferir um alimento com determinado odor como resultado de um encontro com outro rato com aquele odor em seu hálito. O percentual de preferência pelo alimento familiar foi observado para três intervalos de treinamento-cirurgia. Um dia após a aprendizagem, o grupo controle apresentou desempenho melhor do que os ratos com lesões ($P < 0,05$). Em 30 dias, os dois grupos apresentaram desempenho semelhante, e ambos apresentaram desempenho bem acima do acaso. As barras de erro mostram desvios-padrão da média. (Adaptada, com permissão, de Manns JR, Hopkins RO, Squire LR. Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*. 2003;38:127; e Clark RE, Broadbent NJ, Zola SM, Squire LR. Anterograde amnesia and temporally graded retrograde amnesia for a nonspatial memory task after lesions of hippocampus and subiculum. *J Neurosci*. 2002;22:4663.)

alto nível de todas as modalidades sensoriais. Posteriormente, quando o evento original é lembrado, o mesmo conjunto de regiões corticais é ativado. Se um subconjunto das regiões corticais é ativado, o hipocampo e as estruturas relacionadas podem auxiliar na lembrança facilitando a ativação das regiões corticais restantes (i.e., conclusão

do padrão). Quando o evento original é recuperado e associado novamente com outra informação, as redes hipocampais-corticais podem ser modificadas. Dessa forma, ocorre um processo de consolidação gradual que altera a natureza do armazenamento da memória (ver Fig. 2.4-3). Os componentes neocorticais representando alguns eventos podem se ligar uns aos outros de maneira tão eficaz que, por fim, uma memória pode ser recuperada sem qualquer contribuição do lobo temporal medial. Como resultado, pacientes amnésicos podem exibir recuperação normal de fatos e eventos remotos, bem como de memórias autobiográficas. As regiões neocorticais distribuídas são os repositórios permanentes dessas memórias duradouras.

Em contrapartida ao que é observado após dano restrito ao hipocampo, comprometimentos retrógrados extensivos para fatos e eventos do passado distante também podem ocorrer. Dano aos lobos frontais, por exemplo, pode levar a dificuldade em organizar a recuperação da memória. A recuperação precisa frequentemente começa com uma ativação de períodos da vida e prossegue para uma identificação de classes de eventos gerais e, então, de eventos mais específicos, mas esse processo se torna difícil após dano frontal. Dano a outras regiões corticais também pode comprometer o armazenamento de memórias. As redes no córtex temporal anterolateral, por exemplo, são fundamentais para a recuperação de informações armazenadas porque essas áreas são importantes para a própria armazenagem de longo prazo. Pacientes com *amnésia retrógrada focal* exibem comprometimentos substanciais da memória retrógrada junto com comprometimento apenas moderado da capacidade de nova aprendizagem. Alguma capacidade para nova aprendizagem permanece, provavelmente porque as estruturas do lobo temporal medial são capazes de se comunicar com outras áreas do córtex que permanecem intactas.

MÚLTIPLOS TIPOS DE MEMÓRIA

A memória não é uma faculdade isolada da mente, mas consiste em vários subtipos. A amnésia afeta apenas um tipo de memória, a declarativa. *Memória declarativa* é ao que costumamos nos referir quando usamos o termo *memória* na linguagem cotidiana. A memória declarativa apoia a lembrança consciente de fatos e eventos. O comprometimento clássico na amnésia, portanto, diz respeito a memória para rotas, listas, faces, melodias, objetos e outro material verbal e não verbal, independentemente da modalidade sensorial na qual o material seja apresentado.

Pacientes amnésicos podem exibir amplo comprometimento nesses componentes da memória declarativa, enquanto uma série de outras capacidades de memória é preservada. O conjunto heterogêneo de capacidades preservadas é denominado *memória não declarativa*. Esta inclui aprendizagem de habilidade, aprendizagem por hábito, formas de condicionamento simples e um fenômeno chamado de pré-ativação (*priming*). Para esses tipos de aprendizagem e memória, os pacientes amnésicos podem ter um desempenho normal.

Em ambientes laboratoriais controlados, a aquisição de uma variedade de habilidades perceptuais, perceptomotoras e cognitivas pode ser testada de maneira isolada, e foi verificado que pacientes amnésicos adquirem essas habilidades em taxas equivalentes às taxas nas quais indivíduos saudáveis as adquirem. Por exemplo, pacientes amnésicos podem aprender a ler textos invertidos no espelho normalmente, exibem a facilitação normal na velocidade de leitura com leituras sucessivas de prosa normal e melhoram de forma tão rápida quanto indivíduos saudáveis na leitura acelerada de palavras não repetidas. Além disso, pacientes amnésicos, após verem sequências de letras geradas por um sistema de regras de estados finitos, podem classificar novas sequências de letras como baseadas ou não nas regras. O desempenho na classificação é normal apesar do fato de os pacientes amnésicos apresentarem prejuízo na lembrança dos eventos de treinamento ou de itens específicos que estudaram.

Priming (preparação, pré-ativação)

Priming refere-se a uma facilitação da capacidade de detectar ou identificar um determinado estímulo com base em uma experiência recente específica. Muitos testes foram usados para medir o *priming* na amnésia, mostrando que ele fica intacto. Por exemplo, palavras poderiam ser apresentadas em uma fase do estudo e, então, novamente, após um intervalo, em uma fase do teste quando uma medida de *priming*, como a velocidade de leitura, é obtida. Nesse teste, os pacientes são instruídos a ler as palavras do modo mais rápido possível sem serem informados de que a memória está sendo avaliada.

Em um teste de *priming*, os pacientes nomearam figuras de objetos apresentados previamente sem dúvida com mais rapidez do que nomearam figuras de objetos novos, mesmo após um intervalo de uma semana. Essa facilitação ocorreu em níveis normais, apesar de os pacientes terem apresentado um comprometimento substancial na capacidade de reconhecer quais figuras tinham sido apresentadas anteriormente. Exemplos particularmente surpreendentes de *priming* preservado vêm de estudos do paciente EP (Fig. 2.4-5), que exibia *priming* intacto para palavras, mas tinha desempenho de níveis de acaso quando precisou reconhecer quais palavras tinham sido apresentadas para estudo. Essa forma de memória, denominada *priming perceptual*, é, portanto, uma classe de memória distinta que é independente das regiões do lobo temporal medial via de regra comprometidas na amnésia.

Outra forma de *priming* reflete uma melhora no acesso ao significado mais do que aos perceptos. Por exemplo, os indivíduos estudam uma lista de palavras, incluindo *tenda* e *cinto*, e, então, solicita-se que associem livremente com outras palavras. Assim, são dadas palavras como *lona* e *fita*, e pede-se que pronunciem a primeira palavra que lhes vem à mente. O resultado é que eles são mais propensos a mencionar *tenda* em resposta a *lona* e *cinto* em resposta a *fita* do que se as palavras *tenda* e *cinto* não tivessem sido apresentadas recentemente. Esse efeito, chamado de *priming conceitual*, também é preservado em pacientes amnésicos, ainda que eles não consigam reconhecer as mesmas palavras em um teste de memória convencional (Fig. 2.4-6).

Nem todos os tipos de *priming* são preservados na amnésia. Alguns testes de *priming* foram criados para examinar a formação de novas associações. Quando os testes são embasados não no conhecimento preexistente, mas na aquisição de novo conhecimento associativo, o *priming* tende a ficar comprometido. Em outras palavras, o *priming*, em certas situações complexas, pode requerer o mesmo tipo de ligação entre múltiplas regiões corticais, fundamental para a memória declarativa.

Sistemas de memória

A Tabela 2.4-2 descreve um esquema para conceituar múltiplos tipos de memória. A memória declarativa depende das estruturas temporomediais e diencefálicas da linha média junto com grandes porções do neocórtex. Esse sistema possibilita a aprendizagem rápida de fatos (*memória semântica*) e eventos (*memória episódica*). A memória não declarativa depende de vários sistemas cerebrais diferentes. Os hábitos dependem do neocórtex e do neocórtex, e o cerebelo é importante para o condicionamento da musculatura esquelética, a amígdala, para a aprendizagem emocional, e o neocórtex, para o *priming*.

A memória declarativa e a não declarativa diferem em aspectos importantes. A declarativa é filogeneticamente mais recente do que a não declarativa. Além disso, as memórias declarativas estão disponíveis à lembrança consciente. A flexibilidade da memória declarativa permite que a informação recuperada esteja disponível para

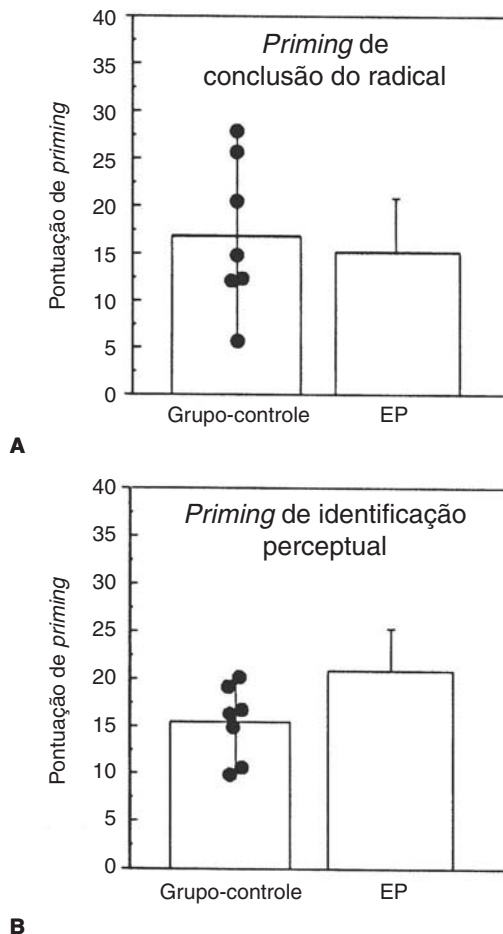


FIGURA 2.4-5

Priming preservado no paciente EP em relação a sete indivíduos-controle. **A.** *Priming* de conclusão do radical em seis testes separados. O *priming* refletiu uma tendência dos indivíduos a completar radicais de três letras com palavras previamente encontradas quando foram instruídos a pronunciar a primeira palavra que viesse à mente (p. ex., MOT_ completado para formar MOTEL). As pontuações de *priming* foram calculadas como o percentual de correção para palavras estudadas menos o percentual de correção para palavras de base (adivinhação). **B.** *Priming* de identificação perceptual em 12 testes separados. Os indivíduos tentaram ler 48 palavras que foram visualmente degradadas. As pontuações de *priming* foram calculadas como o percentual de identificação correta de palavras já estudadas menos o percentual de identificação correta de palavras não estudadas. Os colchetes indicam o desvio-padrão da média. (Dados de Hamann SB, Squire LR. Intact perceptual memory in the absence of conscious memory. *Behav Neurosci.* 1997;111:850.) (Reproduzida de Stefanacci L, Buffalo EA, Schmolck H, Squire LR. Profound amnesia after damage to the medial temporal lobe: A neuroanatomical and neuropsychological profile of patient E.P. *J Neurosci.* 2000;20:7024, com permissão.)

múltiplos sistemas de resposta. A memória não declarativa é inacessível à consciência e expressa apenas pelo envolvimento de sistemas de processamento específicos. As memórias não declarativas são armazenadas como alterações nesses sistemas de processamento – alterações que são encapsuladas de modo que a informação armazenada tenha acessibilidade limitada a outros sistemas de processamento.

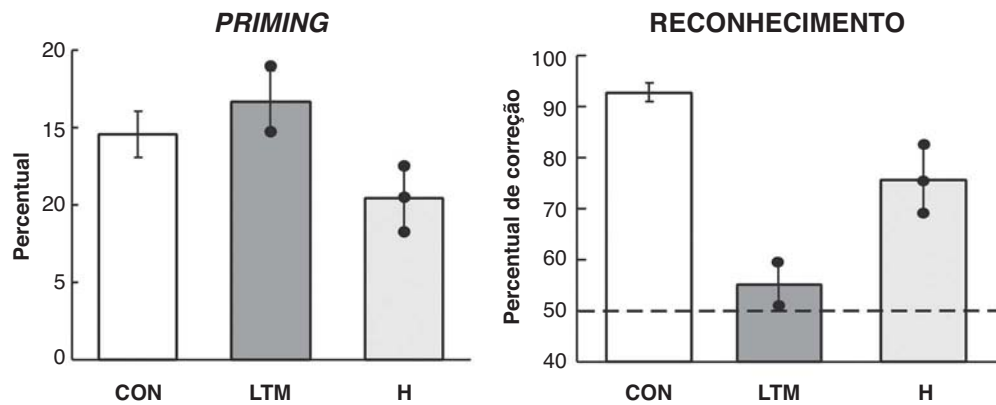


FIGURA 2.4-6

Priming conceitual preservado na amnésia. No teste de associação livre, os indivíduos estudaram um conjunto de palavras (p.ex., *limão*) e, 5 minutos mais tarde, viram palavras de sugestão que incluíam associados das palavras estudadas (p. ex., *laranja*). Eles foram instruídos a pronunciar a primeira palavra que lhes viesse à mente em resposta a cada palavra de sugestão. Os resultados são mostrados separadamente para o grupo-controle (CON; $n = 12$), pacientes amnésicos com lesões grandes do lobo temporomedial (LTM; $n = 2$) e pacientes amnésicos com lesões que se acreditava serem limitadas à região hipocampal (H; $n = 3$). O **painel esquerdo** mostra as pontuações de *priming* conceitual calculadas como o percentual de palavras estudadas produzidas no teste de associação livre menos uma medida basal da probabilidade de produzi-las por acaso. Todos os grupos tiveram desempenho semelhante no teste de *priming* conceitual. O **painel direito** mostra os resultados de um teste de memória de reconhecimento de sim-não usando palavras comparáveis. Ambos os grupos de pacientes tinham comprometimentos em relação ao grupo-controle. A *linha tracejada* indica desempenho pelo acaso. Os pontos de dados para os grupos LTM e H mostram as pontuações médias de pacientes individuais em quatro testes separados. Os colchetes mostram os desvios-padrão da média para o grupo-controle. (Reimpressa, com permissão, de Levy DA, Stark CEL, Squire LR. Intact conceptual priming in the absence of declarative memory. *Psychol Sci.* 2004;15:680.)

A memória semântica, que diz respeito ao conhecimento geral do mundo, tem sido categorizada com frequência como uma forma de memória separada. Fatos que são confiados à memória normalmente se tornam independentes dos episódios originais nos quais foram aprendidos. Pacientes amnésicos às vezes podem obter informações que em geral seriam aprendidas como fatos, mas eles aprendem se baseando em um sistema cerebral diferente do sistema que apoia a memória declarativa.

Considere um teste que requeira a aprendizagem simultânea de oito pares de objetos. Indivíduos saudáveis podem aprender com rapidez qual é o objeto correto em cada par, enquanto pacientes gravemente amnésicos, como EP, aprendem apenas de modo gradual ao longo de muitas semanas e, no início de cada sessão, não conseguem descrever a tarefa, as instruções ou os objetos. Em pacientes que não têm amnésia grave, a informação factual é em geral adquirida como conhecimento declarativo acessível à consciência. Nesses casos, as estruturas cerebrais que permanecem no lobo temporomedial provavelmente apoiam a aprendizagem. No entanto, quando a informação factual é adquirida como conhecimento não declarativo, como no caso da aprendizagem de EP de pares de objetos, é provável que a aprendizagem ocorra diretamente como um hábito, talvez apoiada pelo neocórtex. Os

humanos, portanto, parecem ter uma grande capacidade para a aprendizagem por hábito que opera fora da consciência e é independente das estruturas do lobo temporomedial, que estão comprometidas na amnésia.

Contribuições frontais à memória

Embora não ocorra amnésia após dano frontal limitado, os lobos frontais são fundamentalmente importantes para a memória declarativa. Indivíduos com lesões frontais têm memória pobre para o contexto em que a informação foi adquirida, dificuldade para lembrar sem ajuda e podem até ter alguma dificuldade leve em testes de reconhecimento de itens. De forma mais geral, esses pacientes têm dificuldade para implementar estratégias de recuperação de memórias e para avaliar e monitorar o desempenho de sua memória.

NEUROIMAGEM E MEMÓRIA

O entendimento da memória derivado de estudos de amnésia foi ampliado por meio de estudos utilizando vários métodos para monitorar a atividade cerebral em indivíduos saudáveis. Por exemplo, a ativação de regiões pré-frontais posteriores com tomografia por emissão de pósitrons (PET) e RM demonstrou que essas regiões estão envolvidas no processamento estratégico durante a recuperação, bem como na memória de trabalho. Regiões frontais anteriores próximas dos polos frontais foram associadas com funções como a avaliação dos produtos da recuperação. As conexões frontais com as regiões neocorticais posteriores apoiam a organização da recuperação e a manipulação de informações na memória de trabalho. De acordo com as evidências de pacientes com lesões frontais, as redes frontais posteriores podem ser consideradas instrumentais na recuperação de memórias declarativas e no processamento imediato (*on-line*) de informações novas.

A neuroimagem também identificou contribuições do córtex parietal para a memória. Várias regiões parietais (incluindo os lóbulos



TABELA 2.4-2
Tipos de memória

- | |
|-------------------------------------|
| A. Memória declarativa |
| 1. Fatos |
| 2. Eventos |
| B. Memória não declarativa |
| 1. Habilidades e hábitos |
| 2. <i>Priming</i> |
| 3. Condicionamento clássico simples |
| 4. Aprendizagem não associativa |

parietais inferior e superior, o pré-cúneo, o cingulado posterior e o córtex retroespinal) são ativadas junto com a lembrança de experiências recentes. Embora muitas funções tenham sido propostas para explicar essa atividade parietal, uma posição de consenso única ainda não foi alcançada, e é possível que várias funções diferentes sejam relevantes.

Estudos de neuroimagem também esclareceram os fenômenos de *priming* e como eles diferem da memória declarativa. O *priming* perceptual parece refletir alterações nos primeiros estágios das vias corticais que são envolvidas durante o processamento perceptual. Por exemplo, no caso do *priming* de conclusão do radical, no qual os indivíduos estudam uma lista de palavras (p. ex., MOTEL) e então são testados com uma lista de radicais (p. ex., MOT___) e com instruções para completar cada radical com a primeira palavra que lhes vier à mente, estudos de neuroimagem e de campos visuais divididos implicaram os sistemas de processamento visual no córtex extraestriado, especialmente no hemisfério direito. No entanto, a lembrança consciente das palavras lembradas envolve áreas do cérebro em estágios de processamento posteriores. Os mecanismos neurais que apoiam o *priming* e a recuperação de memória declarativa também foram diferenciados na atividade elétrica cerebral registrada no couro cabeludo (Fig. 2.4-7). Em resumo, o *priming* difere da memória

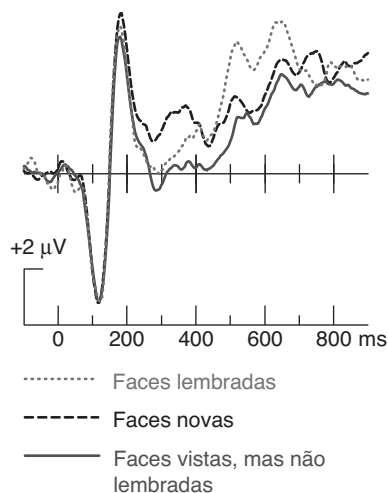


FIGURA 2.4-7

Potenciais cerebrais associados com *priming* perceptual versus recuperação de memória declarativa. Paller e colaboradores (2003) estudaram 16 voluntários, os quais fizeram um teste de memória envolvendo três tipos de faces: faces novas, faces que tinham visto recentemente e de que lembravam bem e faces que tinham visto, mas não lembravam porque tinham sido apresentadas de modo muito breve para serem processadas de maneira eficaz. Em um experimento associado com um teste de *priming*, respostas de velocidade foram encontradas, indicativas de *priming*. Os registros frontais de ondas cerebrais evocadas pelas faces vistas incluíram potenciais negativos de 200 a 400 ms após apresentação da face que diferiam das ondas cerebrais evocadas por faces novas. Essas diferenças foram particularmente grandes para tentativas com as respostas mais rápidas (os dados mostrados foram das tentativas com respostas mais rápidas do que o tempo de reação médio). As faces lembradas evocaram de forma inequívoca ondas cerebrais positivas que começaram cerca de 400 ms após a apresentação da face. Correlatos potenciais cerebrais de lembrança da face ocorreram mais tarde do que os para *priming* perceptual e eram maiores ao longo das regiões posteriores do cérebro. (Adaptada, com permissão, de Paller KA, Hutson CA, Miller BB, Boehm SG. Neural manifestations of memory with and without awareness. *Neuron*. 2003;38:507.)

declarativa porque ele é sinalizado por atividade cerebral que ocorre anteriormente e que se origina em diferentes regiões cerebrais.

A atividade hipocampal associada com formação e recuperação de memórias declarativas também foi investigada com neuroimagem. De acordo com as evidências neuropsicológicas, o hipocampo parece estar envolvido na lembrança de eventos recentes (Fig. 2.4-8). Atividade hipocampal relacionada a recuperação foi observada em testes de memória com muitos tipos diferentes de estímulos. O hipocampo também é ativo durante o armazenamento inicial de informações. Enquanto o córtex pré-frontal inferior esquerdo está envolvido como resultado de tentativas de codificar uma palavra, a atividade hipocampal na codificação mostra associação mais estreita como se a codificação levasse à memória estável que pode ser recuperada posteriormente (Fig. 2.4-9). Esses achados confirmam e ampliam a ideia de que as regiões temporal e frontal são importantes para o armazenamento de memória e de que contribuem de maneiras diferentes.

SONO E MEMÓRIA

A especulação de que as memórias são processadas durante o sono tem uma longa história. Freud observou que os sonhos podem revelar fragmentos de experiências recentes na forma de resíduos do dia. Embora muitas questões sobre como e por que as memórias podem ser processadas durante o sono permaneçam sem resposta, experimentos recentes forneceram um novo apoio empírico à ideia de que o processamento da memória durante o sono exerça uma função adaptativa. É nítido agora que o desempenho da memória pode ser facilitado quando o sono ocorre após a aprendizagem inicial e que a facilitação relacionada ao sono pode ser observada para muitos tipos diferentes de memória.

O armazenamento da memória parece ser especificamente auxiliado pelo processamento durante o sono profundo no período de poucas horas após a aprendizagem, sobretudo nos estágios 3 e 4 (sono de ondas lentas). Alguns resultados indicam que o sono de ondas lentas facilita o armazenamento de memórias declarativas, mas não de não declarativas. A evidência direta para essa proposição foi obtida usando estimulação com incentivos olfativos (Fig. 2.4-10), com corrente elétrica na frequência aproximada das ondas lentas eletroencefalográficas e outros métodos. Além disso, registros neuronais em animais revelaram um fenômeno de repetição hipocampal, no qual padrões de atividade expressos durante o dia são depois observados durante o sono. Em resumo, as memórias declarativas adquiridas durante a vigília podem ser processadas novamente durante o sono, e esse processamento pode influenciar a probabilidade de subsequente recuperação de memória quando o indivíduo estiver acordado. A facilitação da memória declarativa é em geral manifestada como redução na quantidade de esquecimento que ocorre, não como melhora na memória.

AValiação das Funções de Memória

Existe uma variedade de métodos quantitativos disponíveis para avaliar as funções de memória em pacientes neurológicos e psiquiátricos. Esses métodos são úteis para avaliar e acompanhar pacientes longitudinalmente e também realizar um exame único para determinar as condições da função de memória. É desejável obter informações sobre a gravidade da disfunção de memória e também determinar se a memória é afetada de forma seletiva ou se problemas de memória estão ocorrendo, como costuma acontecer, no contexto de outros déficits intelectuais. Embora alguns testes amplamente disponíveis, como a Escala de Memória Wechsler, forneçam medidas de memória úteis, a maioria dos testes individuais avalia a memória de forma bastante limitada. Mesmo as baterias neuropsicológicas de finalidade geral fornecem uma testagem apenas limitada das funções de memória.

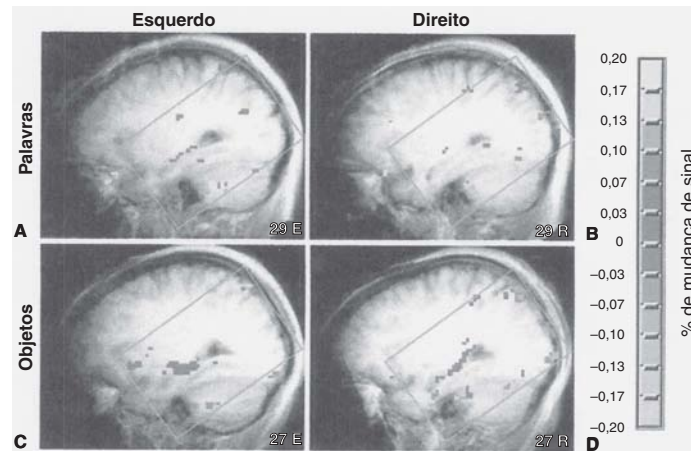


FIGURA 2.4-8

Atividade nas regiões hipocâmpais esquerda e direita medida com imagem de ressonância magnética funcional (RMf) durante recuperação de memória declarativa. Os dados foram coletados de 11 participantes que viram as palavras no estudo e no teste e de 11 participantes diferentes que viram figuras de objetos identificáveis no estudo e no teste. A precisão da memória de reconhecimento foi de 80,2% de correção para palavras e de 89,9% de correção para objetos. As áreas de mudança de sinal de RMf significativa (alvos vs despistes) são mostradas em cortes sagitais como sobreposições de cores em imagens estruturais médias. A caixa sobre a imagem indica a área na qual dados confiáveis estavam disponíveis para todos os indivíduos. Com palavras, atividade relacionada a recuperação foi observada no hipocampo do lado esquerdo, (A) mas não do lado direito (B). Com objetos identificáveis, atividade relacionada a recuperação foi observada no hipocampo tanto do lado esquerdo (C) como do lado direito (D). (Reimpressa, com permissão, de Stark CE, Squire LR. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) activity in the hippocampal region during recognition memory. *J Neurosci.* 2000;20:7776.)

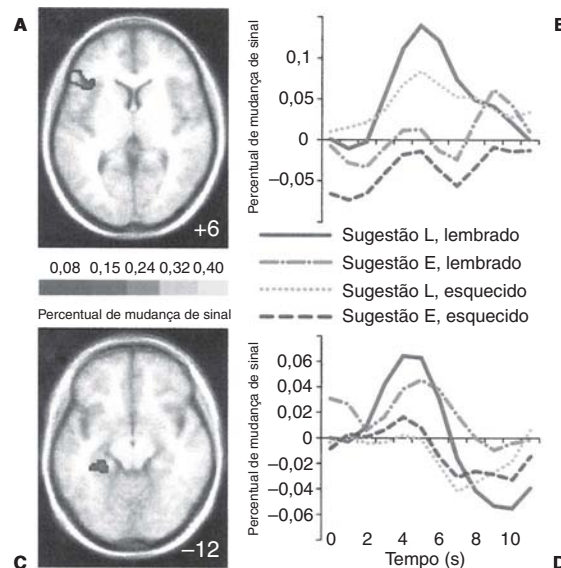


FIGURA 2.4-9

Ativações funcionais das regiões pré-frontal e temporomedial que foram preditivas de posterior desempenho da memória. Palavras isoladas foram apresentadas visualmente, cada uma seguida por uma instrução para lembrar (sugestão L) ou esquecer (sugestão E). As tentativas foram classificadas com base na instrução de lembrar ou esquecer e no desempenho de reconhecimento subsequente. A atividade no córtex pré-frontal inferior esquerdo e no hipocampo esquerdo foi preditiva de reconhecimento subsequente, mas por razões diferentes. A ativação pré-frontal inferior esquerda (A) foi associada com tentativa de codificação, uma vez que as respostas foram maiores para tentativas com uma sugestão para lembrar, fosse a palavra depois realmente reconhecida ou não. O curso de tempo da atividade nesta região (B) foi calculado com base nas respostas com tempo bloqueado para o início da palavra (tempo 0). A atividade pré-frontal inferior esquerda aumentou para palavras que foram lembradas depois, mas houve uma associação mais forte com tentativa de codificação, porque as respostas foram maiores para palavras após uma sugestão L que foram posteriormente esquecidas do que para palavras após uma sugestão E que foram lembradas mais tarde. Em contraste, a ativação para-hipocampal esquerda e hipocampal posterior (C) estava associada com sucesso da codificação. Como é demonstrado pelo curso de tempo de atividade nesta região (D), as respostas foram maiores para palavras que foram lembradas a seguir, fosse a sugestão para lembrar ou para esquecer. (Reimpressa, com permissão, de Reber PJ, Siwiew RM, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam MM, Paller KA. Neural correlates of successful encoding identified using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 2002;22:9541.)

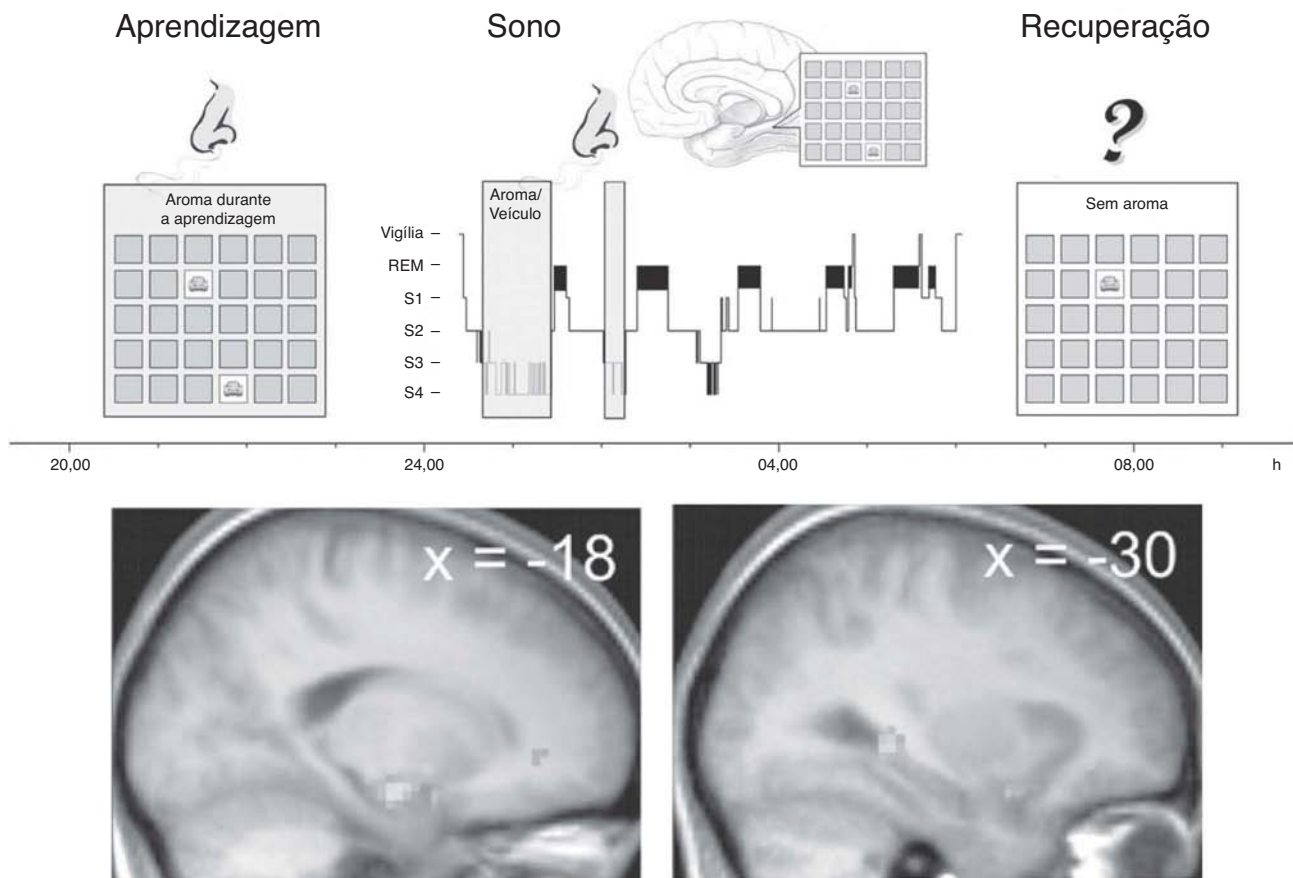


FIGURA 2.4-10

Evidência de processamento de memória durante o sono. Os indivíduos primeiro aprenderam associações de objeto-localização quando um aroma de rosas estava presente. Após a aprendizagem, eles dormiram usando um dispositivo para liberar aromas para o nariz, e o aroma de rosas foi administrado durante os dois primeiros períodos de ondas lentas da noite (em períodos de 30 segundos, para prevenir a habituação). Foi observada facilitação da memória quando as associações objeto-localização foram testadas na manhã seguinte na ausência de estimulação por odor. Não foi encontrada memória facilitada quando a estimulação ocorreu durante o sono de ondas lentas, mas não durante a aprendizagem, quando a estimulação ocorreu durante a aprendizagem e, então, durante sono de movimentos oculares rápidos (REM) ou quando os indivíduos foram mantidos acordados. Além disso, foi verificado que a estimulação por odor durante o sono de ondas lentas produziu ativação hipocampal anterior e posterior (**painéis inferiores**). (Reimpressa, com permissão, de Rasch B, Büchel C, Gais S, Born J. Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*. 2007;315:1426.)

Uma avaliação completa costuma envolver uma série de testes especializados que fornecem amostras de funções intelectuais, capacidade para nova aprendizagem, memória remota e autorrelato de memórias.

A avaliação das funções intelectuais gerais é fundamental para qualquer exame neuropsicológico. No caso da testagem da memória, os achados sobre as funções intelectuais fornecem informações sobre a capacidade geral do paciente para realizar o teste e uma forma de avaliar a seletividade do comprometimento da memória. Os testes úteis incluem a Escala de Inteligência Wechsler para Adultos; um teste de nomeação de objetos, como o Teste de Nomeação de Boston; uma escala para avaliar a possibilidade de demência global; um teste de fluência verbal; e testes especializados da função do lobo frontal.

Capacidade para nova aprendizagem

Os testes de memória são sensíveis a comprometimento da capacidade de aprendizagem nova quando aceitam dois princípios importantes. Primeiro, os testes são sensíveis a comprometimento da memória quando são apresentadas mais informações do que a me-

mória imediata pode conter. Por exemplo, os pacientes poderiam ser instruídos a memorizar uma lista de 10 faces, palavras, sentenças ou números, visto que 10 itens é mais do que pode ser mantido na mente. A tarefa de aprendizagem de associação de pares é um teste especialmente sensível desse tipo. Nessa tarefa, o examinador pede ao paciente que aprenda uma lista de pares de palavras não relacionadas (p. ex., rainha-jardim, escritório-rio) e, então, responda à primeira palavra em cada par lembrando a segunda palavra.

Segundo, os testes são sensíveis a comprometimento da memória quando um intervalo, preenchido com distração, é interposto entre a fase de aprendizagem e a de teste. Nesse caso, os examinadores normalmente pedem aos pacientes que aprendam uma pequena quantidade de informações e, então, os distraem com conversas por vários minutos para impedir a repetição (ensaio). A lembrança é, a seguir, avaliada para o material que havia sido apresentado. A memória pode ser testada pela lembrança sem ajuda do material já estudado (lembrança livre), apresentando-se uma “sugestão” (*cue*) para ajudar a lembrança (lembrança sugerida) (*cued recall*) ou testando a memória de reconhecimento. Em testes de memória de re-

conhecimento de múltipla escolha, o paciente tenta escolher itens previamente estudados de um grupo de itens estudados e não estudados. Em testes de reconhecimento de sim-não, os pacientes veem itens estudados e não estudados, um de cada vez, e devem responder “sim” se o item já havia sido apresentado e “não” se não fora. Esses métodos para avaliar material aprendido recentemente variam em termos de sua sensibilidade para detectar comprometimento da memória, sendo a associação livre mais sensível, a lembrança sugerida (*cued recall*) intermediária, e o reconhecimento, menos sensível.

A especialização da função dos dois hemisférios cerebrais em humanos significa que dano unilateral esquerdo e direito está associado com diferentes tipos de problemas de memória. Por consequência, diferentes tipos de testes de memória devem ser usados quando dano unilateral é uma possibilidade. Em geral, dano às estruturas temporomedial ou diencefálica no hemisfério cerebral esquerdo causa dificuldades para lembrar material verbal, tal como listas de palavras e histórias. Dano às mesmas estruturas no hemisfério cerebral direito prejudica a memória para faces, traçados espaciais e outro material não verbal que é normalmente codificado sem rótulos verbais. Dano temporomedial esquerdo pode levar a comprometimento da memória para texto falado e escrito. Dano temporomedial direito pode levar a aprendizagem comprometida para séries espaciais, sejam os traçados examinados por visão ou por tato. Uma forma útil de testar a memória não verbal é pedir ao paciente que copie uma figura geométrica complexa e, então, após um intervalo de vários minutos, sem aviso, pedir-lhe que a reproduza.

Memória remota

As avaliações de perda de memória retrógrada devem tentar determinar a gravidade de qualquer perda de memória e o período de tempo que ela abrange. A maioria dos testes quantitativos de memória remota é composta de material de domínio público que pode ser comprovado. Por exemplo, foram utilizados testes que dizem respeito a eventos novos, a fotografias de pessoas famosas ou à temporada anterior de um seriado de televisão. Uma vantagem desses métodos é que se pode amostrar números de eventos e, com frequência, visar a períodos de tempo específicos. Uma desvantagem é que esses testes não são tão úteis para detectar perda de memória para informações aprendidas durante as semanas ou meses logo antes do início da amnésia. Os testes de memória mais remota amostram períodos de tempo grosseiramente e não podem detectar um comprometimento da memória retrógrada que abranja apenas poucos meses.

Por sua vez, os testes de memória autobiográfica têm a possibilidade de fornecer informações refinadas sobre a memória retrógrada de um paciente. Na tarefa de sondagem de palavras, usada pela primeira vez por Francis Galton, em 1879, os pacientes são instruídos a lembrar episódios específicos de seu passado em resposta a uma palavra sugerida (p. ex., pássaro e bilhete) e a datar os episódios. O número de episódios lembrados tende a estar sistematicamente relacionado ao período de tempo do qual o episódio é extraído. A maioria das memórias costuma ir de períodos de tempo recentes (os últimos 1 a 2 meses), enquanto pacientes com amnésia, via de regra, exibem amnésia retrógrada classificada temporalmente, extraindo poucas memórias episódicas do passado recente, mas produzindo tantas memórias autobiográficas remotas quanto os indivíduos sadios (ver Fig. 2.4-4).

Autorrelatos de memórias

Os pacientes com frequência podem fornecer descrições de seus problemas de memória que são extremamente úteis para compreen-

der a natureza de seu comprometimento. Os testes da capacidade de julgar as próprias habilidades de memória são denominados testes de *metamemória*. Existem escalas de autoavaliação que produzem informação quantitativa e qualitativa sobre o comprometimento da memória. Como resultado, é possível diferenciar queixas de memória associadas com depressão de queixas de memória relacionadas com amnésia. Pacientes deprimidos tendem a avaliar sua memória como deficiente de uma forma bastante indiferenciada, confirmando igualmente todos os itens em um formulário de autoavaliação. Em contraste, pacientes amnésicos tendem a confirmar alguns itens mais do que outros; ou seja, há um padrão para suas queixas de memória. Eles não relatam dificuldade para lembrar eventos muito remotos ou para acompanhar o que lhes está sendo dito, mas relatam ter dificuldades para lembrar um evento poucos minutos após ele ter acontecido. De fato, os autorrelatos podem coincidir muito estreitamente com a descrição de disfunção de memória que surge de testes objetivos. De maneira específica, a capacidade para nova aprendizagem é afetada, a memória imediata é intacta, e a memória muito remota é intacta. Alguns pacientes amnésicos, entretanto, tendem a subestimar muito o comprometimento de sua memória. Em indivíduos com síndrome de Korsakoff, por exemplo, sua metamemória pobre origina-se de disfunção do lobo frontal. De qualquer modo, interrogar o paciente com detalhes sobre seu sentido de comprometimento e administrar escalas de autoavaliação são adjuvantes valiosos e informativos à testagem de memória mais formal.

Amnésia psicogênica

Os pacientes às vezes exibem um comprometimento da memória que difere acentuadamente dos padrões normais de perda de memória que se seguem a dano cerebral. Por exemplo, alguns casos de amnésia se apresentam com um início súbito de amnésia retrógrada, uma perda da identidade pessoal e amnésia anterógrada mínima. Esses pacientes podem mesmo ser incapazes de lembrar o próprio nome. Dadas as forças psicológicas que levam ao início da amnésia nesses casos, elas são comumente denominadas *amnésia psicogênica*, ou, às vezes, *amnésia histérica*, *amnésia funcional* ou *amnésia dissociativa*.

A diferenciação entre amnésia psicogênica e um distúrbio da memória resultante de lesão ou doença neurológica muitas vezes é direta. As amnésias psicogênicas normalmente não afetam a capacidade para nova aprendizagem. Os pacientes entram no hospital capazes de registrar uma sucessão contínua de eventos diários. No entanto, problemas com nova aprendizagem tendem a ser centrais à amnésia neurológica. O principal sintoma positivo na amnésia psicogênica é amnésia retrógrada extensiva e grave. Os pacientes podem ser incapazes de lembrar informações pertinentes da infância ou de alguma parte de seu passado. Testes neuropsicológicos formais têm demonstrado que o padrão de déficits de memória varia bastante de um paciente para outro. Essa variabilidade pode refletir os conceitos de memória comuns de um indivíduo, mesmo quando os sintomas não resultam de tentativas conscientes de simular amnésia. Alguns pacientes podem ter um desempenho pobre apenas quando solicitados a lembrar eventos autobiográficos passados. Outros também podem não conseguir lembrar novos eventos passados. Alguns têm bom desempenho quando os testes de memória parecem avaliar conhecimentos gerais, tal como lembrar os nomes de celebridades ou de cidades. A aprendizagem de material novo é, em geral, intacta, talvez porque esses testes parecem dizer respeito ao momento presente, não entrando no passado. Ocasionalmente, indivíduos com amnésia psicogênica exibem déficits de memória amplos, de modo que não conseguem realizar habilidades que antes eram familiares ou identificar objetos ou palavras comuns.

Por sua vez, indivíduos com amnésia neurológica nunca esquecem o próprio nome, e a memória remota para os eventos da infância e da adolescência, via regra, é normal, a menos que haja dano aos lobos temporais laterais ou frontais. Pacientes com amnésia psicogênica às vezes mostram evidência de traumatismo craniano ou lesão cerebral, mas, apesar disso, o padrão de déficits não pode ser considerado resultado direto de insulto neurológico. O desafio do médico não é diferenciar amnésia psicogênica de amnésia neurológica, e sim diferenciar de simulação. Na verdade, pode ser difícil fundamentar o diagnóstico desse tipo de amnésia, e ele pode ser recebido com ceticismo pela equipe do hospital. Algumas características que justificam um diagnóstico de transtorno psicogênico genuíno incluem: (1) as pontuações de testes de memória não são tão baixas quanto possível e nunca piores do que os níveis de acaso; (2) o acesso à memória é melhorado por hipnose ou entrevista com amobarbital; e (3) existe história psiquiátrica pré-mórbida significativa. Em alguns casos, foi observado que a amnésia psicogênica se dissipou após um período de dias, mas, em muitos, ela persistiu como um aspecto potencialmente permanente da personalidade.

IMPLICAÇÕES

Distorção da memória

O entendimento atual da biologia da memória tem implicações significativas para várias questões fundamentais na psiquiatria. Dada a natureza seletiva e construtiva da lembrança autobiográfica e a natureza imperfeita da recuperação de memória de modo mais geral, é surpreendente que a memória seja precisa com tanta frequência. O quanto podemos confiar em nossas memórias? Os sentimentos de confiança subjetivos aparentemente não são indicadores perfeitos da

precisão da memória recuperada. Além disso, a distorção da memória pode com clareza levar a consequências infelizes, como quando testemunhas oculares equivocadas prejudicam um indivíduo inocente.

De fato, é possível lembrar com confiança eventos que nunca aconteceram. Por exemplo, podemos confundir um acontecimento que foi apenas imaginado ou sonhado com um que realmente aconteceu. Um fator que contribui para a distorção da memória é que regiões cerebrais semelhantes são importantes tanto para as imagens visuais quanto para o armazenamento a longo prazo de memórias visuais (Fig. 2.4-11).

Outro fator que contribui para a distorção da memória é que ela funciona melhor para lembrar a essência de um evento, não as particularidades das quais a essência é derivada. Em uma célebre demonstração, as pessoas escutam uma lista de palavras: *bala, amargo, açúcar, dente, coração, gosto, sobremesa, sal, lanche, mel, comer e sabor*. Subsequentemente, quando solicitadas a escrever as palavras que ouviram, 40% delas escrevem a palavra *doce*, ainda que essa palavra não apareça na lista. Portanto, muitas pessoas nessa demonstração não discriminaram entre as palavras que tinham sido apresentadas e uma palavra que estava fortemente associada com todas elas, mas não tinha sido apresentada. A palavra *doce* pode ser pensada como uma palavra-essência, uma palavra que representa as outras e que captura o significado de toda a lista. É provável que as palavras na lista de estudo evocassem um pensamento da palavra *doce* no momento da aprendizagem ou durante o teste de memória, e as pessoas, então, tenderam a confundir apenas pensar na palavra com realmente ouvi-la.

A natureza reconstrutiva da lembrança significa que a interpretação da testemunha ocular não é direta. Episódios inteiros não ficam disponíveis no neocórtex; em vez disso, devem ser reunidos

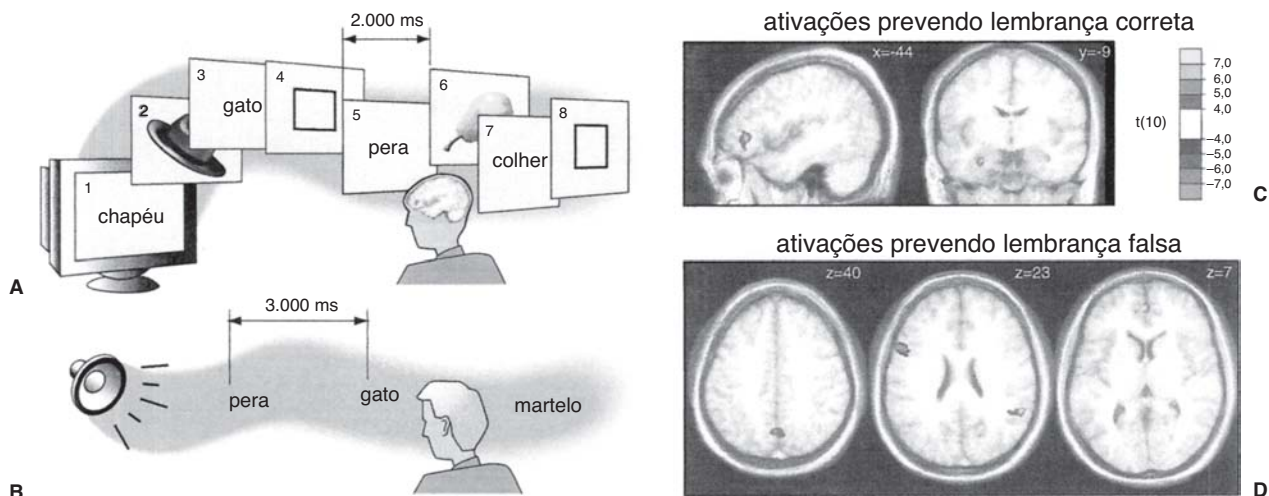


FIGURA 2.4-11

Substratos neurais de memórias falsas. **A.** Dados de imagem de ressonância magnética funcional foram obtidos em uma fase de aprendizagem, quando os indivíduos liam nomes de objetos e visualizavam os referentes. Metade dos nomes era seguida, 2 segundos mais tarde, por uma figura do objeto. **B.** Em um teste de memória de surpresa feito fora do scanner, os indivíduos escutavam os nomes dos objetos e decidiam se tinham visto uma figura do objeto correspondente. Em algumas tentativas, eles alegaram ter visto uma figura de um objeto que tinham apenas imaginado. **C.** Os resultados mostraram que o córtex pré-frontal inferior esquerdo e o hipocampo anterior esquerdo eram mais ativos durante a aprendizagem em resposta a figuras posteriormente lembradas, em comparação com figuras posteriormente esquecidas. **D.** Várias áreas diferentes do cérebro mostraram uma resposta maior a palavras na fase de aprendizagem que depois foram falsamente lembradas como figuras, comparadas com palavras não lembradas de forma incorreta. Ativações que previram lembrança falsa foram encontradas em uma rede do cérebro importante para a geração de imagens visuais em resposta a nomes de objetos (pré-cúneo, córtex parietal inferior e cíngulo anterior, mostrados nas imagens esquerda, do meio e direita, respectivamente). (Reimpressa, com permissão, de Gonsalves B, Reber PJ, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam MM, Paller KA. Neural evidence that vivid imagining can lead to false remembering. *Psychol Sci.* 2004;15:655.)

com base em componentes fragmentares e no contexto de influências potencialmente enganadoras presentes no momento da recuperação. Estudos com adultos e crianças documentaram que memórias ilusórias podem ser criadas. As crianças são sobremaneira suscetíveis a esses efeitos, em especial quando submetidas a perguntas capciosas e sugestões falsas.

Em vista dessas características da memória, quando uma memória de abuso na infância é lembrada após muitos anos, é prudente perguntar se ela é correta. Exemplos genuínos de recuperação de memória foram documentados, por meio da qual um indivíduo produz uma memória verídica para um evento traumático passado após não lembrar o evento por períodos de tempo prolongados. Inúmeros exemplos de aparente recuperação de memória também se revelaram, mais tarde, casos de memória falsa. Infelizmente, não existe um método perfeito, na ausência de comprovação independente, para determinar se uma experiência rememorativa é baseada em um evento real.

Amnésia infantil

A biologia da memória também forneceu *insights* relevantes para o fenômeno da amnésia infantil – a ausência aparente de memória consciente de experiências para aproximadamente os primeiros 3 anos de vida. As visões tradicionais da amnésia infantil têm enfatizado a repressão (teoria psicanalítica) e a falha de recuperação (psicologia do desenvolvimento). Uma suposição comum tem sido a de que os adultos retêm memórias de eventos precoces, mas não conseguem trazê-las para a consciência. Entretanto, parece agora que a capacidade para memória declarativa não se torna totalmente disponível até cerca do terceiro ano de vida, enquanto a memória não declarativa surge cedo na infância (p. ex., condicionamento clássico e aprendizagem de habilidades). Portanto, a amnésia infantil resulta não do fracasso do adulto em recuperar memórias precoces, mas do fracasso da criança em armazená-las de maneira adequada em primeiro lugar.

Contudo, estudos em bebês mostram que uma capacidade rudimentar para memória declarativa está presente mesmo com poucos meses de idade. À medida que a criança se desenvolve, as memórias podem ser retidas por intervalos de tempo cada vez maiores, e o que é representado se torna correspondentemente mais rico e mais pleno de detalhes. As regiões temporomedial e diencefálica parecem ser desenvolvidas o suficiente durante esses primeiros meses e anos. O que limita a capacidade para a memória declarativa parece ser o desenvolvimento e a diferenciação graduais do neocórtex.

À proporção que o neocórtex se desenvolve, as memórias lá representadas se tornam mais complexas, as capacidades de linguagem permitem descrições verbais dos eventos mais elaboradas, e um sentido de identidade crescente apoia o conhecimento autobiográfico. À medida que novas estratégias surgem para organizar as informações recebidas, as memórias declarativas se tornam mais persistentes, mais ricamente codificadas e interligadas com outras informações. Não é correto afirmar que memórias da infância formadas em sua totalidade sejam armazenadas, mas não possam ser recuperadas. A perspectiva em consonância com o entendimento atual da biologia da memória é a de que as memórias declarativas formadas muito cedo na vida são fragmentares, simples e ligadas ao contexto específico da compreensão do mundo de um bebê. Elas são diferentes das memórias declarativas típicas em adultos, que são imbuídas de significado e de um entendimento complexo dos acontecimentos.

Memórias e o inconsciente

A existência de múltiplos sistemas de memória também tem implicações para questões centrais à teoria psicanalítica, incluindo o construto do *inconsciente*. O modo como se acredita que a experiên-

cia passada influencie o comportamento atual depende da visão que se tem da natureza da memória. Pela visão tradicional, a memória é uma faculdade unitária, e as representações na memória variam principalmente em força e acessibilidade. O material inconsciente está abaixo de algum limiar de acessibilidade, mas teria a possibilidade de ser disponibilizado para a consciência.

A visão biológica, moderna, começa com a distinção entre um tipo de memória que pode ser trazido à mente – memória declarativa – e outros tipos que são, por natureza, inconscientes. As memórias não declarativas armazenadas são expressas por meio do desempenho sem dispor de qualquer conteúdo de memória consciente. Nossas personalidades são moldadas por memórias não declarativas na forma de inúmeros hábitos e respostas condicionadas. Nessa visão, o comportamento é de fato afetado por eventos do início da vida, mas os efeitos das primeiras experiências persistem de uma forma não declarativa sem necessariamente incluir um registro explícito e consciente dos eventos. O comportamento aprendido pode ser expresso por meio de disposições alteradas, preferências, respostas condicionadas, hábitos e habilidades, mas a exibição de tal comportamento não precisa ser acompanhada pela consciência de que esse comportamento está sendo influenciado por experiências passadas, nem há uma necessidade de que qualquer experiência passada em particular tenha sido registrada como um episódio completo. Ou seja, uma influência de experiências passadas não requer uma memória de qualquer episódio específico. Pode-se ter medo de cães sem lembrar de ter sido derrubado por um quando criança. Nesse caso, o medo de cães não é vivenciado como uma memória, mas como uma parte da personalidade. Além disso, um forte medo de cães não traz consigo implicação alguma de que o cérebro retenha um registro específico de qualquer experiência passada que subsequentemente tenha resultado em medo de cães.

Mudança comportamental pode ocorrer quando uma pessoa adquire novos hábitos que suplantam antigos ou se torna tão consciente de um hábito que pode, em alguma medida, isolá-lo, revogá-lo ou limitar os estímulos que ele evoca. Entretanto, não é necessário ter a consciência de qualquer evento formativo precoce no mesmo sentido em que se conhece o conteúdo de uma memória declarativa. O inconsciente não se torna consciente. Várias formas de memória não declarativa simplesmente influenciam o comportamento sem ter a capacidade adicional de tornar essas influências acessíveis à percepção consciente.

REFERÊNCIAS

- Akre KL, Ryan MJ. Complexity increases working memory for mating signals. *Curr Biol*. 2010;20(6):502.
- Byrne JH, ed. *Learning and Memory—A Comprehensive Reference*. New York: Elsevier; 2008.
- Crystal JD. Comparative cognition: Comparing human and monkey memory. *Curr Biol*. 2011;21(11):R432.
- Gerstner JR, Lyons LC, Wright KP Jr, Loh DH, Rawashdeh O, Eckel-Mahan KL, Roman GW. Cycling behavior and memory formation. *J Neurosci*. 2009;29(41):12824.
- Kandel ER. The biology of memory: A forty-year perspective. *J Neurosci*. 2009;29(41):12748.
- Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. *The molecular and systems biology of memory*. *Cell*. 2014;157:163–186.
- Lee SH, Dan Y. Neuromodulation of brain states. *Neuron*. 2012;76(1):209.
- Lubin FD. Epigenetic gene regulation in the adult mammalian brain: Multiple roles in memory formation. *Neurobiol Learn Mem*. 2011;96:68.
- Paller KA, Squire LR. Biology of memory. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:658.