

Côrrix associativo - Côrrix entorrinal - Hipocampo - Subículo - Fórnice - Diencéfalo - Côrrix associativo (retorno)

O córrix 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 Côrrix Visual Possui uma Organização Colunar

Uma das principais funções do córrix visual é continuar esse processo de ordenação dos diferentes elementos de um estímulo visual. O côrrix visual é constituído de uma série de módulos, cada um composto por uma série de colunas de neurônios que se estendem através do côrrix. O grupamento 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 côrrix visual, uma vez que os diversos elementos dos estímulos visuais tenham sido ordenados, é exportar informações sobre esses elementos para áreas específicas do côrrix 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 côrrix 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 conseguinte, 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 associado 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.

Áreas Encefálicas Relacionadas com a Memória

1. Introdução

Memória é a capacidade de se adquirir, armazenar e evocar informações. A etapa de aquisição é a aprendizagem, do mesmo modo que a evocação é a etapa de lembrança. São tão numerosas e diversificadas as memórias que cada um tem armazenadas no cérebro, que isso torna praticamente impossível a existência de duas pessoas iguais. Assim, a base da individualidade está na memória. O conjunto das memórias de um indivíduo é parte importante de sua personalidade.

2. Tipos de memória

As memórias são classificadas com base em alguns critérios: de acordo com a sua função, de acordo com a duração e de acordo com o seu conteúdo.

2.1 Tipos de memória de acordo com sua função – memória operacional ou de trabalho

É um tipo de memória online, que não tem a função de gerar arquivos, e sim de gerenciar o nosso contato com a realidade. Permite que informações sejam retidas por segundos ou minutos, durante o tempo suficiente para dar sequência a um raciocínio, compreender e responder a uma pergunta, memorizar o que acabou de ser lido para compreender a frase seguinte, memorizar um número de telefone durante o tempo suficiente para discá-lo. É processada pelo córtex pré-frontal dorsolateral e ventromedial. Essa memória se distingue das demais porque não deixa registro apenas permite dar continuidade aos nossos atos. Depende apenas da atividade dos neurônios pré-frontais. É fortemente modulada pelo estado de alerta, humor, motivação e nível de consciência por meio dos sistemas de projeção difusa do encéfalo.

O córtex pré-frontal determina o conteúdo da memória operacional que será selecionado para armazenamento, conforme a relevância da informação naquele momento.

Para isso, ele tem acesso às diversas outras áreas mnemônicas do córtex cerebral, córtex entorrinal, amígdala, córtex parietal superior, cingulado e hipocampo, responsáveis pelas memórias de curta e longa duração, verifica se a informação que está chegando e sendo processada já existe ou não, e se vale a pena armazená-la. Assim, a área pré-frontal funciona como gerenciadora da memória, definindo o que permanece e o que é esquecido. Esse diálogo constante da realidade com as próprias lembranças é fundamental para a sobrevivência, pois permite ajustes no comportamento e na percepção da realidade. Na esquizofrenia, há falha da memória de trabalho, e o indivíduo passa a ter dificuldade de entender o mundo em sua volta. Além do córtex pré-frontal, o hipocampo está envolvido e há também comprometimento das memórias de longa duração. Esta pode ser a base do conteúdo alucinatório e delirante da doença.

2.2 Tipos de memória de acordo com o seu conteúdo – memórias declarativas e procedurais

As memórias declarativas são aquelas que registram fatos, eventos ou conhecimento, pois podemos declarar que existem e sabemos como as adquirimos. As referentes aos eventos a que assistimos ou dos quais participamos, chamamos de *episódicas* ou *autobiográficas*, uma vez que sabemos pessoalmente sua origem, como a nossa formatura, o rosto de uma pessoa, filmes, algo que lemos ou nos contaram. As memórias de conhecimentos gerais, como a de idiomas, Medicina, são denominadas *semânticas*. Embora possamos nos lembrar de episódios em que o conhecimento foi adquirido, como determinada aula de inglês, não existe um limite preciso entre o início e o fim dessa aprendizagem. Quando as memórias declarativas falham, fala-se em amnésia.

Na memória não declarativa ou procedural, os conhecimentos memorizados são implícitos e, assim, não podem

ser descritos de maneira consciente. São memórias de habilidades, capacidades motoras ou hábitos por meio dos quais as pessoas aprendem as sequências motoras que lhes permitem executar tarefas, como nadar e andar de bicicleta, as quais, após aprendidas, são realizadas de maneira automática e inconsciente. Esse tipo de memória dura geralmente a vida toda. É difícil declarar que as temos, é preciso demonstrar ou executá-las. Uma partitura aprendida de cor é uma memória episódica, mas a execução no piano é procedural. Utilizam-se também os termos *memória explícita* para as declarativas e *memória implícitas* para as procedurais. No entanto, algumas memórias declarativas semânticas, como a língua materna, são adquiridas de forma implícita, ou inconsciente. Há divisões entre as memórias não declarativas conforme mostrado na **Tabela 28.1**. Os circuitos responsáveis pela memória procedural envolvem os núcleos da base e o cerebelo. O comprometimento desse tipo de memória ocorre nas fases avançadas da doença de Parkinson com a perda de neurônios da substância negra.

2.3 Tipos de memória de acordo com a duração – memórias de curta e longa duração

Este critério leva em conta o tempo em que a informação permanece armazenada no cérebro, distinguindo-se a memória de curta e a de longa duração. A memória de trabalho, por não deixar registro, não entra nessa categoria e foi estudada separadamente. A formação das memórias de curta e longa duração depende de uma boa memória de trabalho, ou seja, um bom funcionamento do córtex pré-frontal.

A memória de curta duração permite a retenção de informações durante algumas horas até que sejam armazenadas de maneira mais duradoura nas áreas responsáveis pela memória de longa duração.

Segundo Izquierdo, a memória de curta duração dura de minutos a 6 horas, que é o tempo que leva para se consolidar a memória de longa duração. Durante esse tempo, ela é bastante lábil e suscetível à interferência de outras memórias, traumas e substâncias, como o álcool. A memória de longa duração depende de mecanismos mais complexos, que levam horas para serem realizados. Por isso, a memória de curta duração, que exige mecanismos de processamento mais simples, mantém a memória viva enquanto a de longa duração está sendo definitivamente armazenada. A sua função é manter o indivíduo em condições de responder com uma cópia efêmera da memória principal, permitindo o término de uma leitura, de uma conversa, ou de um estudo. Esses dois tipos de memórias dependem do hipocampo e de outras estruturas encefálicas. A memória de curta duração não é um simples estágio da memória de longa duração. Elas ocorrem de modo paralelo e independente. Ambas requerem as mesmas estruturas nervosas, mas com mecanismos próprios e distintos. As bases da memória de curta duração são essencialmente bioquímicas enquanto a de longa duração envolve modificações sinápticas.

2.4 Priming, reflexos condicionados e memórias associativas e não associativas

O *priming*, memória evocada por meio de dicas, como fragmentos de imagem, primeiras palavras de uma música, gestos odores e sons. Muitas vezes, um músico só se lembra do restante de uma partitura quando executa ou ouve as primeiras notas. O *priming* é um fenômeno neocortical, que envolve a área pré-frontal e as áreas associativas.

Pavlov observou que a primeira reação de um animal a um estímulo novo é um estado de alerta e orientação e exploração: a reação do “o que é isto?”. A repetição do estímulo leva à redução gradual dessa resposta, fenômeno este chamado de *habituação*. É a forma mais simples de aprendizado não associativo e deixa memória.

Pavlov também observou que nos aprendizados associativos, quando um estímulo novo é pareado com outro biologicamente relevante, prazeroso ou doloroso, a resposta ao primeiro estímulo muda, ficando condicionada ao pareamento. Essa resposta é conhecida como reflexo condicionado. Por exemplo, normalmente um animal saliva ao ver a comida. Se uma campainha é acionada repetidamente antes de o animal receber a comida, após certo tempo, apenas o som da campainha já será suficiente para a ocorrência de salivação. Esse tipo de aprendizagem está presente no nosso cotidiano quando, por exemplo, evitamos colocar o dedo em tomadas para evitar um choque, o choro dos bebês quando querem comida. Se o estímulo deixa de levar a resposta esperada, o reflexo é extinto. Por exemplo, se o choro não trouxer uma recompensa, a criança deixa de chorar.

Tabela 28.1 Memória de longa duração

Tipo	Subdivisões
Explícita (declarativa)	Semântica
	Episódica
Implícita ou procedural (não declarativa)	Priming
	Memória de procedimento (habilidades e hábitos)
	Associativa (condicionamento operante e clássico)
	Não associativa (habituação e sensibilização)

3. Áreas cerebrais relacionadas com a memória declarativa

Essas áreas abrangem áreas telencefálicas e diencefálicas unidas pelo fórnice, que liga o hipocampo ao corpo mamilar do hipotálamo. As áreas telencefálicas incluem a parte medial do lobo temporal, a área pré-frontal dorsomedial e as áreas de associação sensoriais. As áreas diencefálicas são componentes do circuito de Papez (**Figura 27.1**). Temos, assim, a **Tabela 28.2** a seguir.

Áreas relacionadas à memória	<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p style="margin: 0;">telencefálicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li style="margin: 0;">porção medial do lobo temporal <li style="margin: 0;">cortex mesial posterior <li style="margin: 0;">área pré-frontal dorsolateral <li style="margin: 0;">áreas de associação do neocortex </td><td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p style="margin: 0;">diencefálicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li style="margin: 0;">corpo mamilar <li style="margin: 0;">trato mamilotálâmico <li style="margin: 0;">núcleos anteriores do tálamo </td><td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p style="margin: 0;">hipocampo</p> <p style="margin: 0;">giro denteado</p> <p style="margin: 0;">cortex entorinal</p> <p style="margin: 0;">cortex para-hipocampal</p> <p style="margin: 0;">amígdala</p> </td></tr> </table>	<p style="margin: 0;">telencefálicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li style="margin: 0;">porção medial do lobo temporal <li style="margin: 0;">cortex mesial posterior <li style="margin: 0;">área pré-frontal dorsolateral <li style="margin: 0;">áreas de associação do neocortex 	<p style="margin: 0;">diencefálicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li style="margin: 0;">corpo mamilar <li style="margin: 0;">trato mamilotálâmico <li style="margin: 0;">núcleos anteriores do tálamo 	<p style="margin: 0;">hipocampo</p> <p style="margin: 0;">giro denteado</p> <p style="margin: 0;">cortex entorinal</p> <p style="margin: 0;">cortex para-hipocampal</p> <p style="margin: 0;">amígdala</p>
<p style="margin: 0;">telencefálicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li style="margin: 0;">porção medial do lobo temporal <li style="margin: 0;">cortex mesial posterior <li style="margin: 0;">área pré-frontal dorsolateral <li style="margin: 0;">áreas de associação do neocortex 	<p style="margin: 0;">diencefálicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li style="margin: 0;">corpo mamilar <li style="margin: 0;">trato mamilotálâmico <li style="margin: 0;">núcleos anteriores do tálamo 	<p style="margin: 0;">hipocampo</p> <p style="margin: 0;">giro denteado</p> <p style="margin: 0;">cortex entorinal</p> <p style="margin: 0;">cortex para-hipocampal</p> <p style="margin: 0;">amígdala</p>		

3.1 Hipocampo

Antigamente chamado *corno de Ammon* (CA), o hipocampo é uma eminência alongada e curva, situada no assoalho do corno inferior do ventrículo lateral (**Figura 7.3**) acima do giro para-hipocampal (**Figura 28.1**). É constituído de um tipo de córtex filogeneticamente antigo (arquicôrtex) e seus circuitos intrínsecos são complexos. Esses circuitos envolvem três áreas adjacentes: CA1; CA2; e CA3. O hipocampo, por meio do córtex entorinal, recebe aferências de grande número de áreas neocorticais e, através do fórnice, projeta-se aos corpos mamilares do hipotálamo. O hipocampo sofre forte modulação da amígdala basolateral que reforça a memória de eventos associados a situações emocionais, da área tegmental ventral e com o núcleo *accumbens*, o que explica o reforço das memórias associadas a eventos de prazer. O seu papel na memória começou a ser elucidado pelo estudo do famoso caso do paciente H.M., em que parte dos lobos temporais, incluindo o hipocampo, foi retirada cirurgicamente na tentativa de tratamento de epilepsia refratária do lobo temporal (item 5.3). O paciente manteve a memória operacional normal, pois não houve comprometimento da área pré-frontal, mas perdeu definitivamente a capacidade de memorizar eventos ocorridos depois da cirurgia (amnésia anterógrada). Perdeu também a memória de eventos ocorridos pouco tempo antes da cirurgia (pequena amnésia retrógrada), mas curiosamente, depois de certo ponto no passado, todos os fatos puderam ser lembrados sem problemas, ou seja, a memória de longa duração permaneceu normal. Esse caso gerou a teoria do armazenamento sequencial da memória, ou seja, as memórias novas seriam processadas e armazenadas primeiramente no hipocampo e, ao longo de semanas ou meses, seriam transferidas para as outras áreas corticais para armazenamento definitivo. Essa teoria já foi contestada e sofreu modificações, conforme será visto no item 4 deste capítulo.

O hipocampo é também responsável pela memória espacial ou topográfica, relacionada com localizações no espaço, configurações ou rotas e que nos permite navegar, ou seja, encontrar o caminho que leva a um determinado lugar. As pesquisas sobre esse tema foram feitas inicialmente no rato. Em ratos, a memória espacial permite memorizar as características do espaço em seu entorno e depende de um tipo especial de neurônio do hipocampo,

denominado *célula de lugar*. Essas células são ativadas e disparam potenciais de ação diante de uma determinada área do espaço, denominada “campo de lugar da célula”. Esses campos vão sendo memorizados pelas *células de lugar* e, depois de pouco tempo, haverá no hipocampo do rato um mapa da gaiola onde ele vive. Isso lhe permitirá orientar-se no espaço e dirigir-se aos pontos de maior interesse, como o de alimentação. Se o animal é transferido para uma gaiola diferente, novo mapa se forma em minutos e fica estável por semanas ou meses. Há evidências de que os mesmos mecanismos existem também no hipocampo do homem. Isso explica por que, na doença de Alzheimer (item 5.2 deste capítulo), em que há grave comprometimento do hipocampo, o paciente, na fase final, perde completamente a orientação e não consegue ir de uma cadeira para a cama.

3.2 Giro denteado

É um giro estreito e denteado, situado entre a área entorinal e o hipocampo (**Figura 7.3**), pelo qual se estende lateralmente (**Figura 28.1**). Sua estrutura, constituída por uma só camada de neurônios, é muito semelhante à do hipocampo. Tem amplas ligações com a área entorinal e o hipocampo e, com este, constitui a formação do hipocampo. O giro denteado é responsável pela dimensão temporal da memória. Por exemplo, ao nos lembrarmos de nossa festa de casamento, ele informa a data e se ela foi antes ou depois de nossa festa de formatura.

3.3 Córtex entorinal

Ocupa a parte anterior do giro para-hipocampal medialmente ao sulco rinal (**Figura 7.7**). Em uma secção frontal do cérebro, aparece como na **Figura 28.1**. É um tipo de córtex primitivo (arquicôrtex) e corresponde à área 28 de Brodmann. Recebe fibras do fórnice e envia fibras ao giro denteado, que, por sua vez, se liga ao hipocampo. O córtex entorinal funciona como um portão de entrada para o hipocampo, recebendo as diversas conexões que a ele chegam por meio do giro denteado, incluindo as conexões que recebe da amígdala e da área septal. Lesão do córtex entorinal, mesmo estando intacto o hipocampo, resulta em grande *déficit* de memória. O córtex entorinal é geralmente a primeira área cerebral comprometida na doença de Alzheimer.

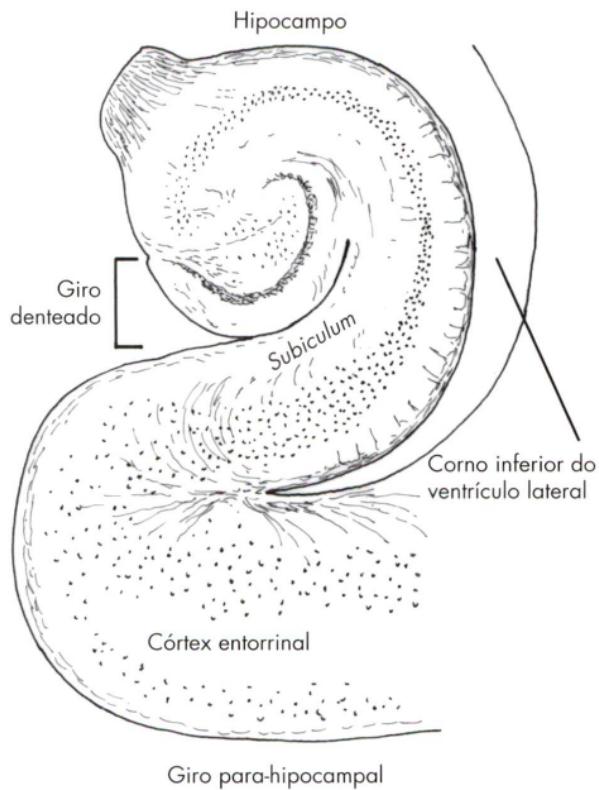


Figura 28.1 Esquema de um corte frontal do giro para-hipocampal e hipocampo.

3.4 Amígdala

A amígdala já foi estudada no capítulo anterior como o principal órgão do sistema límbico, relacionada, portanto, com as emoções. Atualmente, no entanto, sabemos que ela não apenas atua como moduladora das memórias processadas no hipocampo e em áreas vizinhas, como também ela própria armazena memórias de conteúdo emocionalativamente.

3.5 Cíortex cingular posterior

O cíortex cingular posterior, em especial a parte situada atrás do esplénio do corpo caloso (retrosplenial), recebe muitas aferências dos núcleos anteriores do tálamo, que, por sua vez, recebem aferências do corpo mamilar pelo trato mamilotalâmico, integrando o circuito de Papez (**Figura 27.1**). Lesões no cíngulo posterior ou dos núcleos anteriores do tálamo resultam em amnésias. O cíortex cingular posterior está também relacionado com a memória topográfica, ou seja, a capacidade de se orientar no espaço e memorizar caminhos e cenários novos, bem como evocar os já conhecidos. Sua lesão resulta em desorientação e incapacidade de encontrar caminhos anteriormente memorizados.

3.6 Área pré-frontal dorsolateral

A área pré-frontal dorsolateral tem um grande número de funções (veja Capítulo 26). Entre elas, está o processamento da memória operacional. As disfunções dessa área estão

envolvidas na fisiopatologia da esquizofrenia, da doença de Alzheimer e das psicopatias. As duas regiões pré-frontais estão envolvidas na memória operacional: a dorsolateral; e a ventromedial embora a dorsolateral seja a mais importante.

3.7 Cíortex para-hipocampal

O cíortex para-hipocampal ocupa a parte posterior do giro para-hipocampal, estendendo-se com o cíortex cingular posterior no nível do istmo do giro do cíngulo (**Figura 7.7**). Estudos de neuroimagem funcional mostraram que o cíortex para-hipocampal é ativado pela visão de cenários, especialmente os mais complexos, como uma rua ou uma paisagem. Entretanto, a ativação só ocorre com cenários novos e não com os já conhecidos. Também não é ativado com a visão de objetos, o que é feito pelo hipocampo. Pacientes com lesão do giro para-hipocampal são incapazes de memorizar cenários novos, embora consigam evocar cenários já conhecidos. Isso mostra que, como ocorre no hipocampo, a memória desses cenários não é armazenada no cíortex para-hipocampal, mas em outras áreas, muito provavelmente no isocíortex, pois ela permanece depois de ele ser lesado.

3.8 Áreas de associação do neocíortex

Nessas áreas, são armazenadas as memórias de longa duração. Incluem-se aí as áreas secundárias sensitivas e motoras, assim como áreas supramodais. Diferentes categorias de conhecimento são armazenadas em áreas diferentes do neocíortex e podem ser lesadas separadamente, resultando em perdas distintas. Estudos de ressonância magnética funcional mostram que, quando uma pessoa é solicitada a reconhecer figuras de animais, há ativação de áreas neocorticais da parte ventral do lobo temporal. Quando o reconhecimento é de objetos, como ferramentas, a área pré-motora esquerda é ativada, pois a pista para reconhecimento é a atividade motora envolvida no uso da ferramenta. As interações entre o hipocampo e as áreas neocorticais de armazenamento da memória são hoje objeto de muita pesquisa.

3.9 Áreas diencefálicas relacionadas com a memória

As estruturas diencefálicas envolvidas com a memória são os corpos mamilares do hipotálamo, que recebem aferências dos córtices entorrinal e do hipocampo pelo fórnice e que, através do trato mamilotalâmico, projetam-se aos núcleos anteriores do tálamo. Estes, por sua vez, projetam-se para o cíortex cingular posterior.

Essas estruturas fazem parte do circuito de Papez (**Figura 27.1**) até há pouco tempo considerado o circuito básico no processamento das emoções e hoje reconhecido como circuito relacionado com a memória.

3.10 Regiões moduladoras da formação de memórias

As principais estruturas envolvidas na modulação das memórias declarativas são a parte basolateral da amígdala

e os sistemas modulatórios de projeção difusa responsáveis pelo alerta, motivação e emoções: *locus ceruleus*; núcleos da rafe; núcleos dopaminérgicos; e núcleo basal de Meynert. Além de modular, a amígdala também armazena memórias quando elas apresentam componentes de alerta emocional. O seu efeito modulatório é feito por meio de sinapses colinérgicas e noradrenérgicas sobre a região CA1 do hipocampo e córtex entorrinal. Regula também a memória de trabalho. A amígdala basolateral sofre impacto de hormônios periféricos, como o cortisol liberado durante o estresse ou emoções fortes, e facilitando o registro de memórias com alto conteúdo emocional. O sistema gabaérgico exerce efeito modulatório inibitório sobre todos os tipos de memória e todas as suas fases de consolidação. Isso explica o efeito amnésico de anestésicos, álcool, barbitúricos e benzodiazepínicos.

4. Mecanismos de formação das memórias declarativas

O caso H.M., descrito no item 3.1, provocou a crença de que a memória de longa duração gravava-se inicialmente no hipocampo e lá persistia durante meses até ser transferida para outras áreas corticais, onde permaneceria por toda a vida. Essa falsa crença originou-se da observação de que o paciente H.M. era totalmente incapaz de formar novas memórias declarativas após a ressecção. A exata área removida no ato cirúrgico só foi conhecida na autópsia, 40 anos após. Verificou-se que o hipocampo não fora completamente removido de ambos os lados e que havia lesão em outras estruturas, especialmente do córtex entorrinal. Estudos recentes comprovaram que o processo de consolidação de memórias ocorre de modo paralelo, e não sequencial, e envolve, além do hipocampo, a amígdala basolateral, o córtex entorrinal, o córtex parietal posterior, o córtex cingulado anterior, o córtex retroesplenial e o córtex pré-frontal. Logo após a aquisição, participam o hipocampo, a amígdala basolateral, o giro denteadoo e várias regiões corticais, sendo o hipocampo, sim, fundamental nessa fase. No momento da evocação dessas mesmas memórias, as regiões corticais são mais necessárias, mas o hipocampo participa novamente.

O mecanismo de consolidação envolve o chamado *potencial de longa duração* (LTP), que consiste no aumento persistente da resposta de neurônios à breve estimulação repetitiva de um axônio que faz sinapse com ele. O LTP dura horas, semanas ou meses. Nos dendritos em que ocorre um LTP, são produzidas certas proteínas que podem passar para outras sinapses vizinhas, o que as incita a também produzirem um LTP ou aumentá-lo. O fenômeno se chama *etiquetamento sináptico* e permite que outras sinapses sejam potencializadas. O LTP inicia-se com excitação repetida das células hipocampais, mediada pelo neurotransmis-

sor glutamato. Em seguida, uma sequência de processos metabólicos provocará a síntese de proteínas que causarão modificações estruturais em sinapses e formação de sinapses novas. A região CA1 do hipocampo é a principal protagonista da formação de memórias declarativas. Faz conexão com o subículo, córtex entorrinal, giro denteadoo, região CA3 e de volta para a CA1. Este é um circuito básico do hipocampo capaz de reverberar, e todas as suas áreas são capazes de evidenciar plasticidade e LTP. Esse mecanismo ocorre também em outras áreas cerebrais. Mas, afinal, quantas novas sinapses necessitam ser formadas para uma memória nova? No caso de uma memória simples, como não colocar o dedo na tomada, uns poucos milhões em seis a sete regiões cerebrais serão suficientes. No entanto, se for uma memória semântica completa, serão vários bilhões em diversas áreas cerebrais.

Para o estudo detalhado dos mecanismos moleculares da formação das memórias, sugerimos a leitura da bibliografia apresentada no final do capítulo.

4.1 Esquecimento

Esquecemos a grande maioria das coisas que memorizamos ao longo da vida. Desde as informações que um dia passaram pela nossa memória de trabalho a aquelas que geraram memórias de longa duração. Seria impossível lembrarmos todos os detalhes de nossa vida social. Seria impossível dialogar com uma pessoa se todos os detalhes dos contatos anteriores viessem à memória, como os mal-entendidos, brigas etc. A lembrança de detalhes irrelevantes tornaria a conversa prolixo e deixaria a vida menos eficiente. Temos mais memórias extintas ou fragmentadas no nosso cérebro do que memórias inteiras e exatas. Com relação à memória, quanto mais se usa, menos se perde. Essa perda é decorrente da atrofia das sinapses por falta de uso.

4.2 Memória na primeira infância

É de conhecimento geral que não conseguimos nos lembrar de fatos ocorridos antes dos 3 a 4 anos de idade. A explicação é que essa é a fase em que a linguagem está se desenvolvendo e a vida, nessa idade, era vivida em um mundo pré-lingüístico. As primeiras memórias foram adquiridas em uma linguagem direta e não metafórica ou simbólica, a mesma utilizada pelos animais. As posteriores aos 3-4 anos foram adquiridas e instantaneamente traduzidas para a linguagem, já bem desenvolvida nessa idade. A linguagem é o divisor de águas entre as memórias infantis, intraduzíveis, e as posteriores. No entanto, embora codificadas em uma linguagem inacessível para adultos, as memórias da primeira infância ficam gravadas e interferem no desenvolvimento, na aprendizagem e na vida afetiva posterior da criança.

Conexões sinápticas são ajustadas ao longo da vida

Períodos críticos não podem ser o fim da história, porque mudanças na força sináptica continuam ao longo da vida. Algumas mudanças duram não mais que alguns minutos, mas outras duram horas ou anos, tempo suficiente para desempenhar funções essenciais em processos, como aprendizado e memória. Alterações na concentração pré-sináptica ou pós-sináptica de Ca^{2+} desempenham um papel importante em muitas dessas mudanças, mas não todas.

Existem Ajustes de Curto Prazo e de Longo Prazo da Força Sináptica

Conceito-chave

Mapas corticais são ajustados ao longo da vida.

Algumas mudanças de curto prazo na força sináptica decorrem naturalmente da função sináptica normal (Fig. 24.3). Algum Ca^{2+} extra em torno de um terminal pré-sináptico após a liberação do neurotransmissor, por exemplo, pode resultar na **potenciação** da liberação do neurotransmissor em resposta ao próximo potencial de ação. A estimulação de alta frequência de uma terminação pré-sináptica pode causar depleção de vesículas sinápticas, que resulta na **depressão** da liberação subsequente por um momento. Mensageiros retrógrados de ação rápida, como o óxido nítrico, também podem causar alterações de curto prazo.

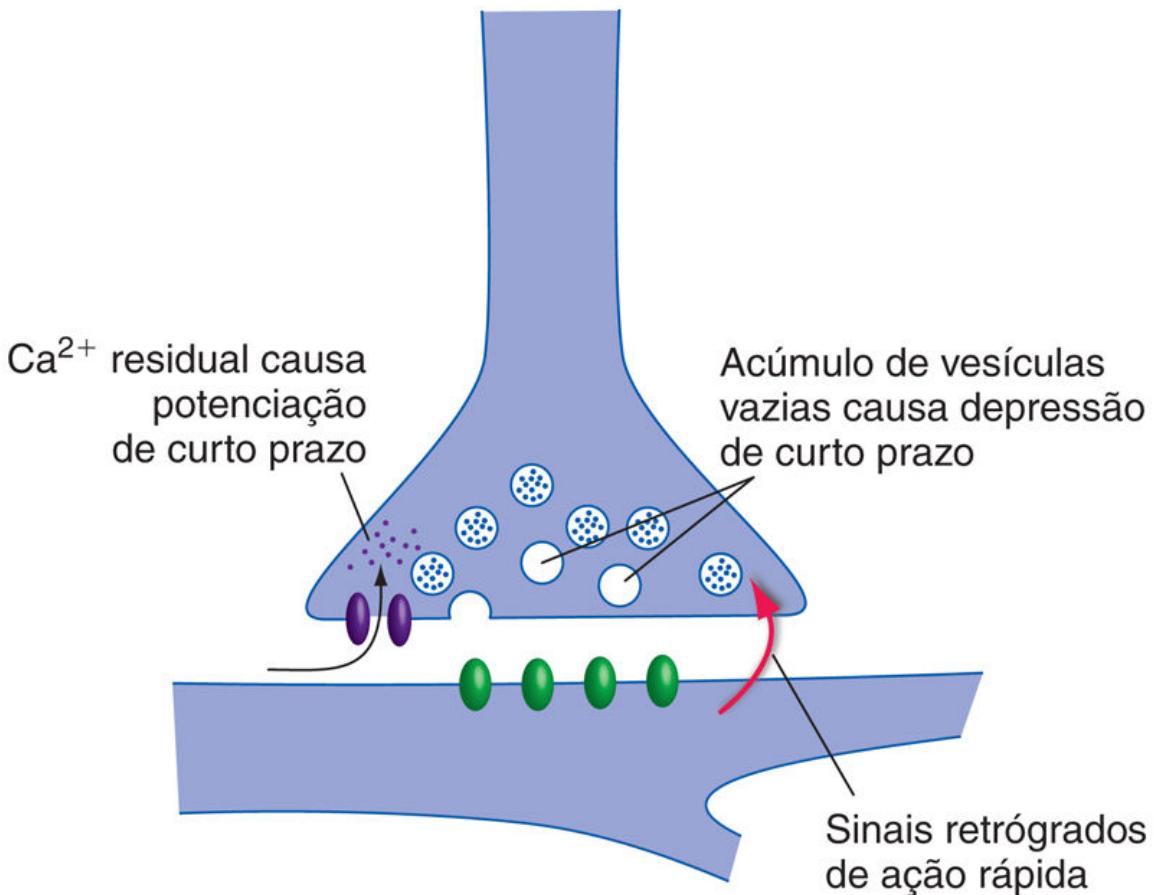


FIG 24.3 Alguns mecanismos de mudanças de curto prazo na força sináptica.

Mudanças de longo prazo podem envolver quase qualquer parte imaginável de elementos pré-sinápticos ou pós-sinápticos. Um exemplo notório é a inserção ou remoção de receptores pós-sinápticos de neurotransmissores, que resultam em **potenciação de longo prazo (PLP)** ou **depressão de longo prazo (DLP)**. Isso pode ser desencadeado por influxo pós-sináptico de Ca^{2+} através dos **receptores NMDA** (Fig. 24.4). Os receptores NMDA (assim denominados em virtude do *N*-metil-d-aspartato que se liga a eles) são receptores de glutamato com algumas propriedades especiais. Primeiro, eles só abrem quando se ligam ao glutamato e a membrana precisa ser despolarizada (a despolarização libera o bloqueio do poro de cátions pelo Mg^{2+}), tornando-os grandes detectores de atividade simultânea em múltiplas sinapses – algo que poderia ser um elemento fundamental para a formação da memória. Segundo, eles são menos seletivos que outros canais iônicos e deixam passar Ca^{2+} (além de Na^+ e K^+). Quantidades maiores de entrada de Ca^{2+} causam PLP, enquanto pequenas quantidades ou a falta de entrada de Ca^{2+} causam DLP. A

comunicação subsequente com o núcleo iniciada pelo Ca^{2+} pode tornar essas alterações muito duradouras.

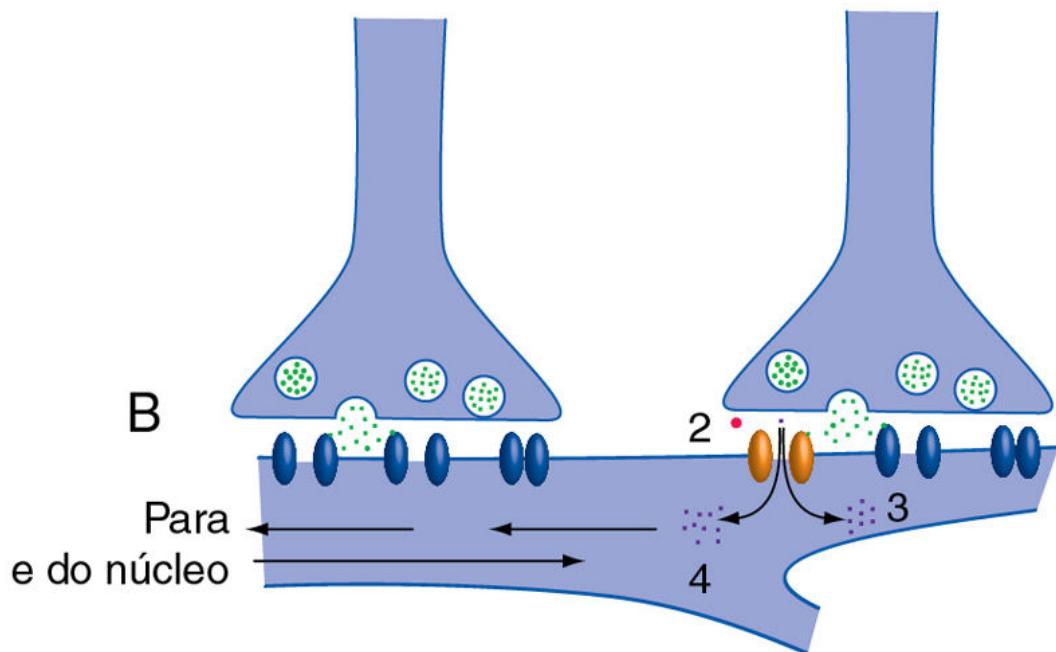
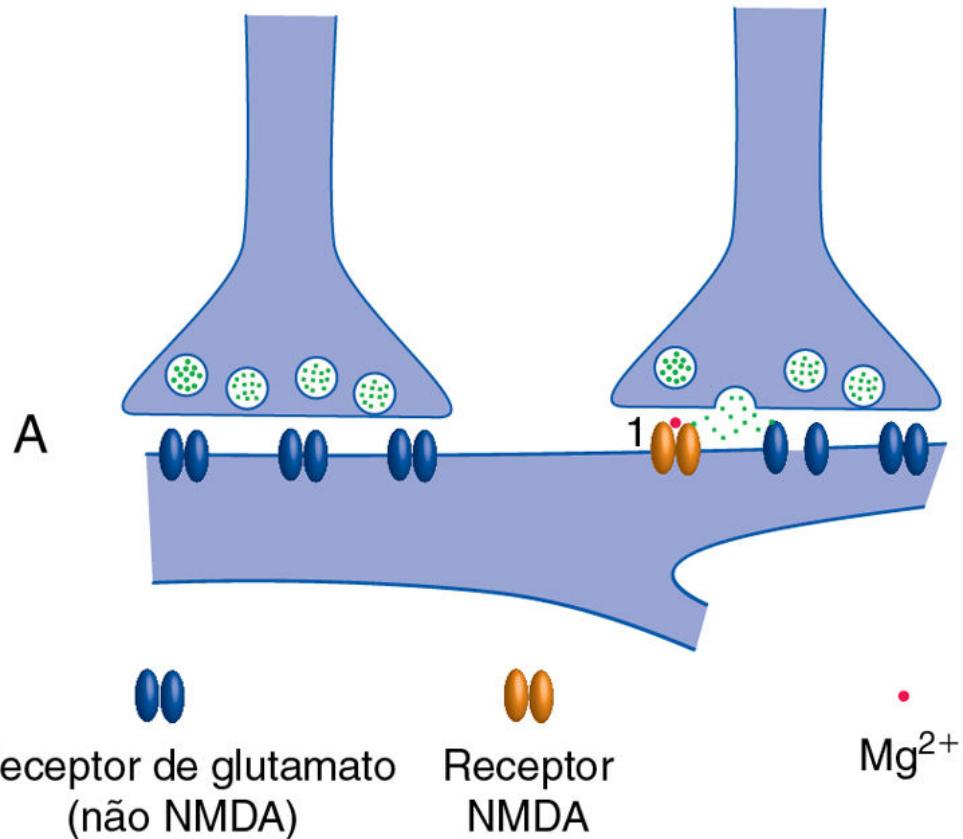


FIG 24.4 Indução de potenciação de longo prazo (PLP) e depressão de longo prazo (DLP) por entrada de Ca^{2+} através de canais de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). (A) Se apenas a sinapse da

direita estiver ativa, a despolarização não é adequada para remover o Mg²⁺ do seu local de ligação no receptor NMDA (1) e o canal não abre. (B) A atividade simultânea na sinapse à esquerda desaloja o Mg²⁺ (2) e possibilita que ele se abra quando o glutamato está ligado. O Ca²⁺ que entra pelo canal NMDA possui efeitos locais (3) e de longo alcance (4). Mudanças locais incluem inserção ou remoção de receptores de neurotransmissores (causando PLP ou DLP, respectivamente). Os efeitos de longo alcance incluem interações com o núcleo, que resultam em mudanças na síntese de receptores de neurotransmissores e outras moléculas sinápticas.

Modificações da força sináptica desempenham importante função nos ajustes dos mapas corticais ao longo da vida. Esses mapas eram tradicionalmente considerados estáticos, mas, na verdade, o uso dedicado de alguma parte do corpo ou *input* (p. ex., prática intensa com um instrumento musical) faz que a parte correspondente do mapa expanda-se. Por outro lado, o uso restrito (p. ex., ter um braço engessado) faz que a representação diminua. As mudanças nos mapas começam a acontecer em poucas horas e envolvem muito rapidamente a formação de novas conexões. A perda de um membro pode resultar na diminuição da área cortical, enquanto os membros restantes tendem a ganhar mais representação cortical ao longo do tempo.

Vários Sistemas de Memória Dependem de Ajustes da Força Sináptica

A maioria de nós associa a memória a fatores como aprender listas de itens antes de fazer um teste ou escrever um livro, mas na verdade existem vários tipos de memória, cada uma relacionada com partes específicas do SNC (Fig. 24.5). Memórias de fatos (p. ex., quem está representado em uma nota de um dólar) e eventos (p. ex., os detalhes do último jogo de handebol) são **memórias declarativas**, o que significa que você pode *declará-las* verdadeiras. Memórias de fatos, também denominadas **memórias semânticas**, abrangem uma série de categorias, incluindo fatos históricos, relações matemáticas e os significados das palavras; **memórias episódicas** incluem as especificidades dos eventos, incluindo seu momento de ocorrência. **Memórias não declarativas**, como habilidades, padrões de comportamento e reações emocionais, são aprendidas com o passar do tempo, mas apresentam-se, sobretudo, de maneira subconsciente.

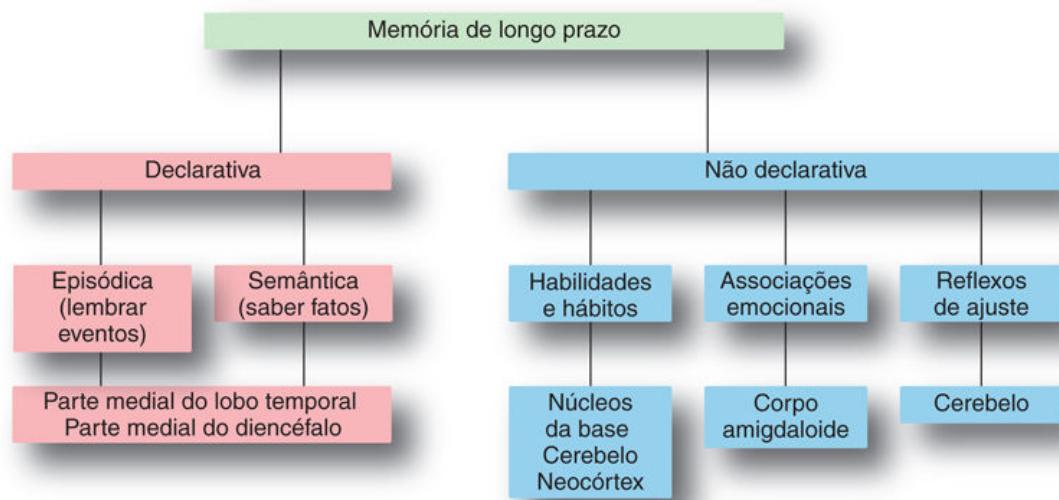


FIG 24.5 Principais categorias de memória de longo prazo e partes relevantes do SNC envolvidas em cada uma.

Uma visão simples de como formamos memórias, em particular as declarativas, é que dois processos qualitativamente diferentes estão envolvidos. A primeira é a **memória de curto prazo**, um processo que depende da atenção direcionada e da atividade neuronal contínua. A interrupção desse processo, por exemplo, por perda temporária de consciência, causa a perda de todos os itens na memória de curto prazo. As memórias de curto prazo são gradualmente copiadas ou **consolidadas** na **memória de longo prazo**, o que provavelmente envolve mudanças estruturais e fisiológicas permanentes nas sinapses cerebrais. Após algo ser copiado para a memória de longo prazo, ele pode sobreviver à falta de atenção e até à perda de consciência, e pode persistir por toda a vida.

O Hipocampo e as Regiões Corticais Adjacentes São Essenciais para a Memória Declarativa

Conceitos-chave

O hipocampo é uma estrutura cortical que margeia o corno temporal do ventrículo lateral.

O fórnice é uma importante via de saída (*output*) do hipocampo.

O córtex entorrinal é a principal fonte de *inputs* para o hipocampo.

Os *outputs* do hipocampo chegam ao córtex entorrinal, corpo mamilar e núcleos septais.

Lesões bilaterais nos hipocampos ou nas regiões mediais do diencéfalo prejudicam a memória declarativa.

O **hipocampo** é uma área distinta do córtex cerebral, dobrada em direção ao giro para-hipocampal do lobo temporal, e considerada parte do sistema límbico. Ele é formado pelo **giro denteado** e pelo **hipocampo propriamente dito**, duas faixas interligadas de córtex de três camadas (diferentemente do neocôrte de seis camadas descrito no [Cap. 22](#)), juntamente com o **subículo**, uma zona de transição entre o hipocampo propriamente dito e o neocôrte do lobo temporal ([Fig. 24.6](#)). A parte anterior do **giro para-hipocampal (córtex entorrinal)** é a principal interface entre o hipocampo e vastas áreas de córtex de associação ([Figs. 24.7 e 24.8](#)), o que possibilita ao hipocampo servir de alguma forma como um elo fundamental inerente à memória declarativa. Lesões bilaterais nos hipocampos e em áreas vizinhas do córtex, ou nas áreas diencefálicas com as quais estão interconectados (corpos mamilares e núcleos anteriores dos tálamos), causam **amnésia anterógrada**, na qual novas memórias de fatos e eventos não podem ser formadas. A **amnésia retrógrada** após essas lesões não é tão grave, indicando que as memórias de longo prazo geralmente residem fora do hipocampo.

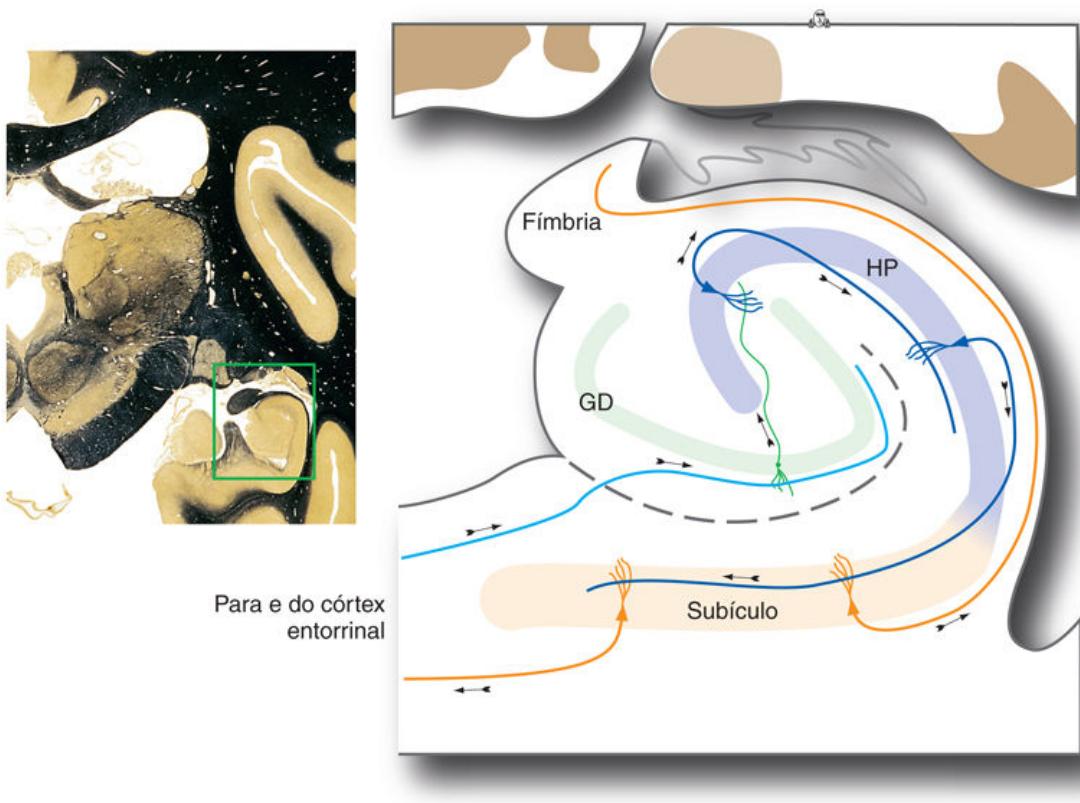


FIG 24.6 Disposição das células em corte transversal do hipocampo. A informação flui principalmente em uma direção, chega do córtex entorrinal e passa por várias sinapses sequenciais no hipocampo antes de atingir o subículo. A fímbria (“franja”) do fornice. *GD*, giro denteado; *HP*, hipocampo propriamente dito.

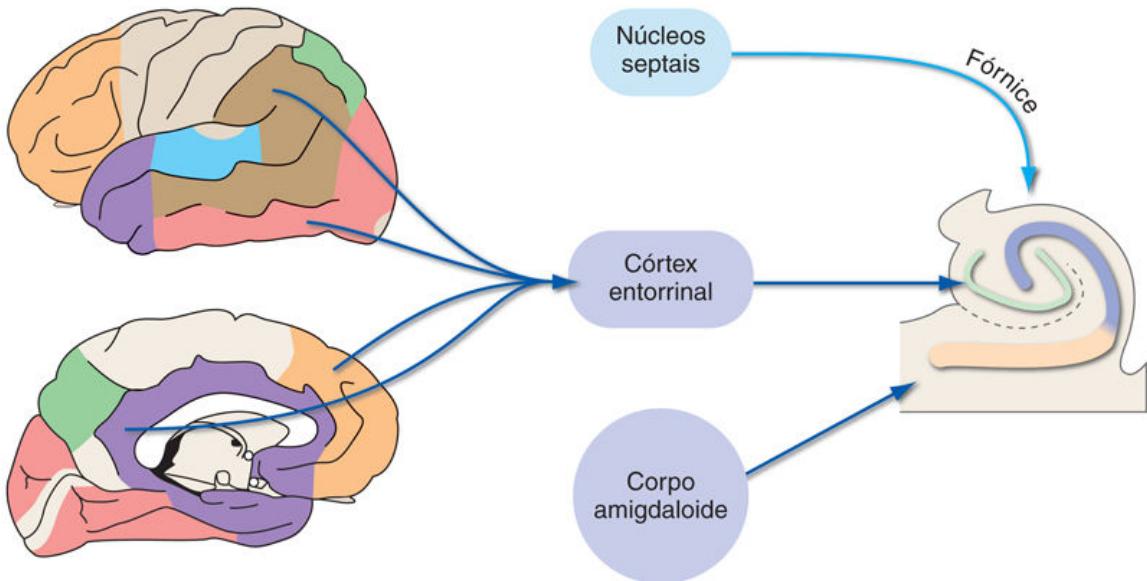


FIG 24.7 Inputs para o hipocampo.

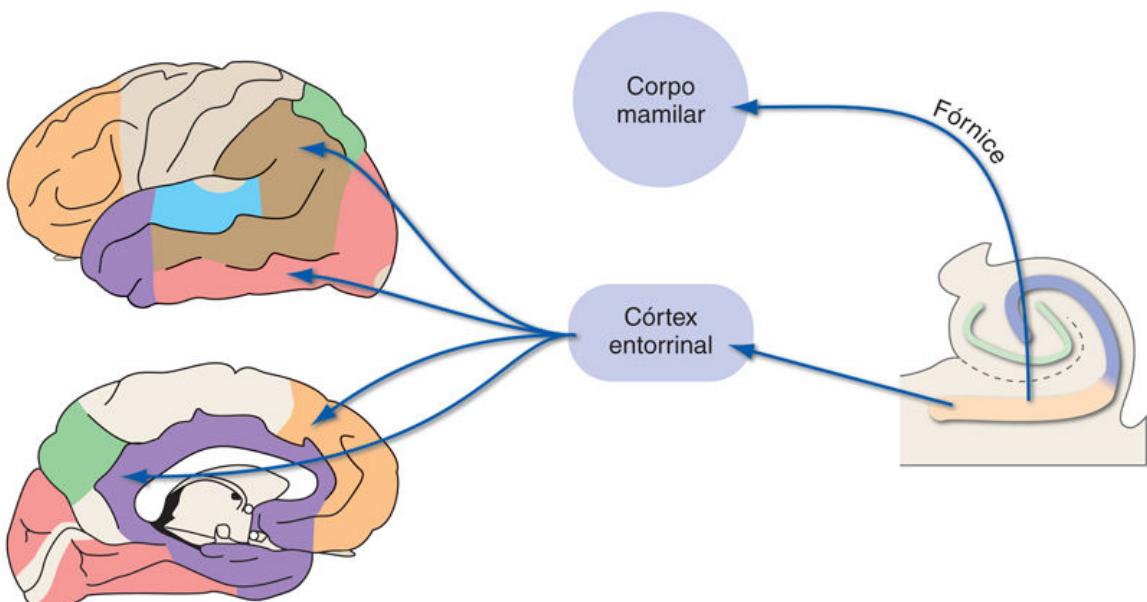


FIG 24.8 Outputs do hipocampo.

Inputs para o córtex entorrial e deste para o hipocampo provêm de diversas áreas unimodais, multimodais e límbicas (Fig. 24.7). Além disso, os inputs colinérgicos modulatórios dos núcleos septais chegam diretamente ao hipocampo, ao seguirem em sentido “retrógrado” pelo fórnice, uma grande via de output do hipocampo (Fig. 24.8). Por fim, há projeções diretas do corpo amigdaloide para o hipocampo. Conforme

discutido mais adiante neste capítulo, o corpo amigdaloide é importante para marcar o significado emocional de situações e eventos; essa conexão afeta a probabilidade de algo ser registrado como memória declarativa, dependendo de nossa reação emocional a ela.

Em seguida, o hipocampo projeta de maneira recíproca e difusa, por meio do córtex entorrinal, para áreas unimodais, multimodais e límbicas (Fig. 24.8). *Outputs* do hipocampo também chegam indiretamente ao córtex límbico através do fórnice, por meio de projeções para o corpo mamilar. O fórnice curva-se ao redor do ventrículo lateral; separa-se do hipocampo próximo ao esplênio do corpo caloso, estende-se no sentido anterior ao longo da margem inferior do septo pelúcido, curva-se inferiormente na frente do forame interventricular e entra no hipotálamo. O corpo mamilar envia projeções para o **núcleo anterior** do tálamo pelo **fascículo mamilotalâmico**, e esta conexão faz parte de uma alça hipocampal conhecida como **círculo de Papez** (hipocampo → corpo mamilar → núcleo anterior → cíngulo e giro para-hipocampal → hipocampo). As funções associadas a esses *outputs* diretos e indiretos para o córtex límbico na formação de memórias declarativas ainda não são compreendidas.

O Corpo Amigdaloide Tem um Papel Central nas Respostas Emocionais

Uma forma de aprendizado fundamental para a sobrevivência é imaginar quais situações são mais prazerosas e quais podem ser desagradáveis ou perigosas. As conexões do corpo amigdaloide (Figs. 23.7 e 23.8) são bem apropriadas para contribuir nessa aprendizagem emocional. O corpo amigdaloide recebe *inputs* sobre aspectos intrinsecamente agradáveis ou desagradáveis (estômago cheio, soco doloroso) e é programado para que tais eventos causem reações autônomas (através do hipotálamo) e sentimentos conscientes (através de projeções para o giro do cíngulo). Informações do tálamo e áreas sensitivas unimodais chegam aos mesmos neurônios do corpo amigdaloide; associar um estímulo neutro (p. ex., ao ver um chocolate ou um escorpião) a efeitos agradáveis ou desagradáveis causa ativação de receptores NMDA, PLP, e resposta emocional à experiência subsequente com os estímulos previamente neutros.

Os Núcleos da Base São Importantes para Alguns Tipos de Memória Não Declarativa

Os núcleos da base e o cerebelo colaboram com áreas motoras do córtex cerebral à medida que aprendemos a nos mover com mais rapidez e precisão, como ao aprender a tocar um instrumento musical; essa colaboração é baseada nos circuitos longos do córtex → núcleos da base ou cerebelo → tálamo → córtex (Figs. 19.2 e 20.7). Os núcleos da base, no entanto, têm um papel mais abrangente no aprendizado de padrões de comportamento. Rotineiramente, tomamos decisões sobre como agir com base em experiências acumuladas de maneira subconsciente que possibilitam “sugestões fundamentadas” sobre efeitos prováveis (p. ex., decidir se devemos levar um guarda-chuva com base na aparência do céu pela manhã). O aprendizado desse tipo de tomada de decisão é baseado sobretudo nas interconexões entre o núcleo caudado e o córtex de associação (Fig. 19.4).

O Cerebelo É Importante para Alguns Tipos de Memória Não Declarativa

O cerebelo desempenha um papel especial na aprendizagem de como ajustar os movimentos para se adaptar a novas circunstâncias. Isso varia desde ajustar o ganho de reflexos (p. ex., o flóculo altera o ganho do reflexo vestíbulo-ocular para compensar o uso de óculos) até modificar os movimentos dos membros. As interconexões difusas da parte lateral dos hemisférios do cerebelo com áreas não motoras do córtex cerebral indicam que elas provavelmente têm um papel mais abrangente na aprendizagem de várias habilidades mentais também. As poderosas sinapses excitatórias estabelecidas pelas fibras trepadeiras com as células de Purkinje conferem ao complexo olivar inferior um papel particularmente importante nas funções de aprendizagem do cerebelo.

O reparo do SNP é mais eficaz do que o reparo do SNC

Uma vez terminados os períodos de morte neuronal e poda de conexões durante o desenvolvimento, os neurônios sobreviventes modificam seus padrões de expressão gênica e concentram-se na função e na manutenção, e não no crescimento. Isso limita o grau de reparo após lesões, especialmente no SNC.

Se um neurônio no SNP ou no SNC morre por doença ou lesão, em geral ele não é substituído (embora as células-tronco, conforme descrito um pouco mais adiante, ofereçam alguma esperança para isso no futuro). Se um axônio é seccionado transversalmente, a parte separada do corpo celular degenera (**degeneração walleriana**) (Fig. 24.9). As interações tróficas do neurônio são interrompidas, e pode haver mudanças **anterógradas** nas células com as quais ele faz sinapse e mudanças **retrogradas** nos neurônios que fazem sinapse com ele. Dependendo do sucesso do neurônio em regenerar seu axônio, todas essas mudanças podem ser revertidas ou o neurônio (ou até mesmo seus parceiros sinápticos) pode morrer.

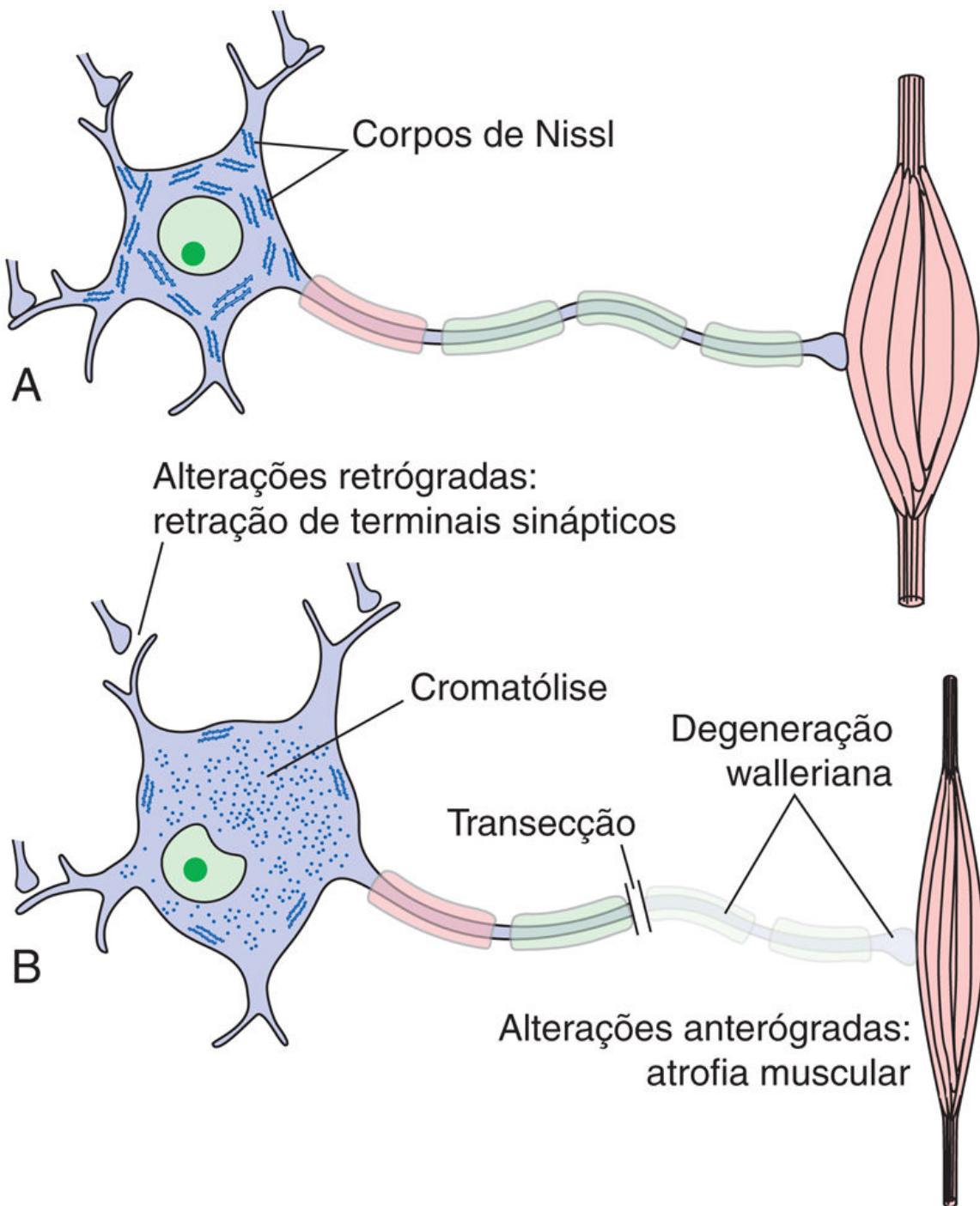


FIG 24.9 (A) Conexão normal do neurônio motor inferior (NMI) com o músculo esquelético e (B) cromatólise e degeneração walleriana em resposta à transecção do axônio do NMI.

Fibras de Nervos Podem se Regenerar Após Lesão

Após a transecção de um axônio no SNP, as células de Schwann proliferam e secretam fatores tróficos. Em resposta, o neurônio afetado intensifica seu processo de síntese proteica e começa a desenvolver um novo axônio. Nesse processo, embora aumente a síntese de RNA, os corpos de Nissl espalham-se e a célula parece perder muito de sua basofilia (**cromatólise** – “perda de cor”). Se o axônio em crescimento atinge com sucesso o seu antigo alvo, alterações anterógradas (p. ex., atrofia muscular) e retrógradas são revertidas, e a função é restaurada.

Células Gliais do SNC Impedem Reparo Após Lesão

Após a transecção de um axônio no SNC, a história é diferente por duas razões principais. Primeiro, astrócitos e oligodendrócitos não respondem com secreção de fatores tróficos, de modo que o neurônio afetado é incapaz de ativar genes relacionados ao crescimento. Em segundo lugar, astrócitos e oligodendrócitos realmente interferem na regeneração. Ambos aumentam a produção de fatores *inibidores* do crescimento que normalmente ajudam a estabilizar as conexões no sistema nervoso de adultos. Astrócitos hipertrofiam e isolam a área lesionada, formando uma cicatriz glial que bloqueia o progresso de qualquer regeneração axonal. Como resultado de tudo isso, em geral há uma resposta cromatolítica limitada e o axônio não regenera.

Novos Neurônios São Adicionados ao Sistema Nervoso Central em Quantidade Limitada ao Longo da Vida

Durante muito tempo, a convicção geral era de que os humanos nasciam com todos os neurônios que sempre teriam. Evidências recentes, no entanto, indicam que existem **células-tronco** latentes – células com potencial para gerar novos neurônios – junto às paredes de todos os ventrículos, e que existem dois locais onde novos neurônios são gerados ao longo da vida. Células-tronco no giro denteadoo originam novos neurônios denteados que podem participar da formação de memórias declarativas. Células-tronco na parede do corno frontal do ventrículo lateral originam novos interneurônios inibitórios que migram para o bulbo olfatório. Induzir células-tronco ativas ou latentes a se diferenciarem de maneira controlada pode tornar possível, algum dia, a substituição dos neurônios perdidos.

Questões de estudo

1. Existem mais neurônios motores inferiores (NMI) no segmento L5 da medula espinal do que em T5 porque, durante o desenvolvimento:
 - a. nascem mais NMI em L5 do que em T5.
 - b. morrem mais NMI em T5 do que em L5.
 - c. alguns NMI nascidos em T5 migram para L5.
2. As pessoas tendem a ter lembranças particularmente vivas dos detalhes que envolvem os principais eventos de suas vidas, como casamentos e nascimento de crianças. Uma importante conexão neural responsável pela excelência dessas memórias estende-se do(s)
_____ ao _____.
 - a. corpo amigdaloide, hipocampo
 - b. núcleos da base, hipocampo
 - c. núcleos da base, tálamo
 - d. cerebelo, corpo amigdaloide
 - e. hipotálamo, hipocampo
3. O termo *período crítico* refere-se a uma fase durante a qual os neurônios:
 - a. adquirem uma identidade permanente (p. ex., como um neurônio do córtex cerebral) por breve exposição a fatores críticos de crescimento.
 - b. competem uns com os outros por locais sinápticos, resultando em padrões relativamente permanentes de conexões.

- c. migram das paredes do tubo neural para seus destinos finais em locais como camadas específicas do córtex cerebral.
- d. proliferam e têm uma necessidade vital de fatores de crescimento.

4. A maioria das fibras no sistema do fórnice conecta

_____ a _____.

- a. corpo amigdaloide, hipotálamo
- b. corpo amigdaloide, núcleos septais
- c. giro do cíngulo, giro para-hipocampal
- d. hipocampo, hipotálamo

5. Depois da transecção de um axônio no SNC adulto:

- a. a parte do axônio distal à transecção regenera uma conexão com o corpo da célula parental.
- b. células de Schwann nas proximidades da transecção proliferam e formam uma cicatriz que bloqueia a regeneração.
- c. oligodendrócitos adjacentes à transecção secretam substâncias que inibemativamente a regeneração.
- d. a parte do axônio distal à transecção degenera, deixando para trás um caminho através do qual a parte proximal do axônio cresce novamente.

6. É mais provável que lesões no _____ causem prejuízo da memória não declarativa.

- a. núcleo anterior do tálamo
- b. cerebelo
- c. córtex entorrinal

- d.** fórnice
- e.** hipocampo
- f.** corpo mamilar

7. Abrir o canal de um receptor NMDA requer simultânea _____ e _____.

- a.** ligação de acetilcolina, ligação de Mg^{2+}
- b.** ligação de acetilcolina, despolarização da membrana celular
- c.** ligação de acetilcolina, hiperpolarização da membrana celular
- d.** ligação de glutamato, ligação de Mg^{2+}
- e.** ligação do glutamato, despolarização da membrana celular
- f.** ligação de acetilcolina, hiperpolarização da membrana celular

Para as questões 8 a 10, indique qual dos seguintes componentes do SNC provavelmente tem maior participação em cada tipo de aprendizagem.

- a.** Corpo amigdaloide.
- b.** Núcleos da base.
- c.** Cerebelo.
- d.** Hipocampo.

8. Aprender a escolher o caminho mais eficaz ao dirigir até a escola, dependendo do tempo e da hora do dia.

9. Ter noção do significado de novas palavras e frases à medida que elas tornam-se comuns.

10. Ajustar a força de contração do músculo reto lateral durante sacadas, em resposta a pequenas aderências de tecido conjuntivo na órbita.

Lesões da área somestésica podem ocorrer, por exemplo, como consequência de acidentes vasculares cerebrais que comprometem as artérias cerebral média ou cerebral anterior. Há, então, perda da sensibilidade discriminativa do lado oposto à lesão. O doente perde a capacidade de discriminar dois pontos, perceber movimentos de partes do corpo ou reconhecer diferentes intensidades de estímulo. Apesar de distinguir as diferentes modalidades de estímulo, ele é incapaz de localizar a parte do corpo tocada ou de distinguir graus de temperatura, peso e textura dos objetos tocados. Em decorrência disso, o doente perde a estereognosia, ou seja, a capacidade de reconhecer os objetos colocados em sua mão. É interessante lembrar que as modalidades mais grosseiras de sensibilidade (sensibilidade protopática), como o tato não discriminativo e a sensibilidade térmica e dolorosa, permanecem praticamente inalteradas, pois elas se tornam conscientes em nível talâmico.

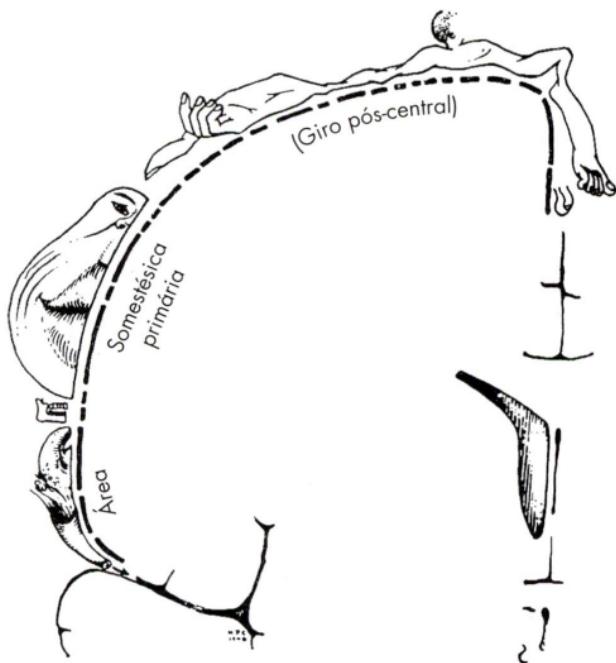


Figura 26.3 Representação das partes do corpo na área somestésica primária. Homúnculo sensitivo (segundo Penfield e Rasmussen).

2.1.2 Área somestésica secundária (S2)

Esta área situa-se no lobo parietal superior, logo atrás da área somestésica primária, e corresponde à área 5 e parte da área 7 de Brodmann (**Figura 26.1**). A sua lesão causa agnosia tátil, ou seja, incapacidade de reconhecer objetos pelo tato.

2.2 Áreas corticais relacionadas com a visão

2.2.1 Área visual primária (V1)

A área visual primária, V1, localiza-se nos lábios do sulco calcarino e corresponde à área 17 de Brodmann (**Figura**

26.2), também chamada de *côrte* *estriado*. Aí chegam as fibras do trato geniculocalcarino (radiação óptica), originadas no corpo geniculado lateral. Estimulações elétricas da área 17 causam alucinações visuais, nas quais o indivíduo vê círculos brilhantes, nunca objetos bem definidos. Estimulando-se pontos específicos da retina com um jato de luz filiforme, pode-se tomar potenciais elétricos evocados em partes específicas da área 17. Verificou-se, assim, que a metade superior da retina projeta-se no lábio superior do sulco calcarino, e a metade inferior, no lábio inferior desse sulco. A parte posterior da retina (onde se localiza a mácula) projeta-se na parte posterior do sulco calcarino, enquanto a parte anterior projeta-se na porção anterior desse sulco. Existe, pois, correspondência perfeita entre retina e córte visual (retinotopia). A ablação bilateral da área 17 causa cegueira completa na espécie humana.

2.2.2 Áreas visuais secundárias

São áreas de associação unimodais, neste caso relacionadas somente com a visão. Até há pouco tempo, acreditava-se que seria uma área única, limitada ao lobo occipital, situando-se adiante da área visual primária, correspondendo às áreas 18 e 19 de Brodmann.

Estudos com ressonância magnética funcional e a análise de caso de lesões corticais isoladas demonstraram que, na verdade, são várias as áreas visuais secundárias, distribuídas nos lobos parietais e temporais, das quais as mais conhecidas são V2, V3, V4 e V5. Elas são unidas por duas vias corticais originadas em V1: a dorsal, dirigida à parte posterior do lobo parietal, e a ventral, que une as áreas visuais do lobo temporal (**Figura 26.4**). Aspectos diferentes da percepção visual são processados nessas áreas. Assim, na via ventral estão áreas específicas para percepção de cores, reconhecimento de objetos e reconhecimento de faces. Na via dorsal, estão áreas para percepção de movimento, de velocidade, representação espacial dos objetos, atenção visual e ações guiadas pela visão. Em síntese, a via ventral permite determinar o que o objeto é, e a dorsal, onde ele está, se está parado ou em movimento, e guiar a ação motora em relação ao objeto. O processamento visual é paralelo desde a retina, circuitos analisam os diversos aspectos da informação visual, como cor, luminosidade, forma, faces e movimento, e distribui a informação a partir de V1 para mais de 30 áreas dentro das vias dorsal e ventral. A integração das informações permite o reconhecimento de objetos (côrte temporal inferior) e guia as ações motoras necessárias ao objetivo. Lesões nessas áreas resultam em agnosia visual, ou seja, na incapacidade de identificar objetos ou aspectos dos objetos, mesmo estando íntegras as áreas corticais primárias. São muitas as agnosias visuais em casos de lesões restritas do lobo temporal envolvendo a via cortical ventral. O paciente pode perder a capacidade de identificar objetos, desenhos, sua cor, seu significado e até mesmo o reconhecimento da face de pessoas conhecidas (*prosopagnosia*). O giro temporal inferior tem amplas conexões com as áreas de memória. Em casos de lesões da via dorsal (V5), o paciente

perde a capacidade de perceber, visualmente, o movimento das coisas (*acinetopsia*). Assim, o paciente tem dificuldade para atravessar uma rua movimentada e, para ele, as águas de uma cachoeira estão sempre paradas. A área cortical intraparietal orienta a atenção em relação ao objeto de interesse do campo visual e guia as ações motoras dos olhos e do corpo ao objetivo.

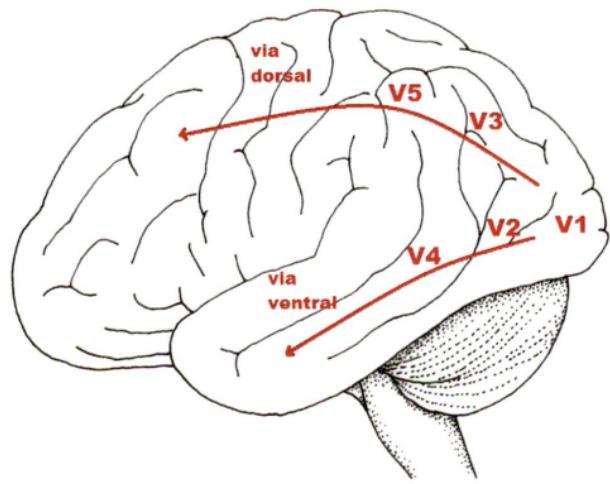


Figura 26.4 Desenho esquemático representando a área visual primária V1 e as principais áreas corticais secundárias nas vias ventral e dorsal.

2.3 Áreas corticais relacionadas com a audição

2.3.1 Área auditiva primária (A1)

A área auditiva primária, A1, está situada no giro temporal transverso anterior (giro de Heschl) e corresponde às áreas 41 e 42 de Brodmann (Figura 26.1). A ela, chegam fibras da radiação auditiva, que se originam no corpo geniculado medial. Estimulações elétricas da área auditiva de um indivíduo acordado causam alucinações auditivas que, entretanto, nunca são muito precisas, manifestando-se principalmente como zumbidos. Lesões bilaterais do giro temporal transverso anterior causam surdez completa. Lesões unilaterais causam déficits auditivos pequenos, pois, ao contrário das demais vias da sensibilidade, a via auditiva não é totalmente cruzada. Assim, cada cóclea está representada no córtex dos dois hemisférios. Na área auditiva, existe uma representação tonotópica, ou seja, sons de determinada frequência projetam-se em partes específicas dessa área, o que implica correspondência dessas partes com as partes da cóclea.

2.3.2 Área auditiva secundária (A2)

Localiza-se no lobo temporal (área 22 de Brodmann), adjacente à área auditiva primária, e a sua função é pouco conhecida, mas, possivelmente, está associada a alguns tipos especiais de informação auditiva.

2.4 Área vestibular

As informações vestibulares se projetam para várias regiões corticais, sendo a maioria delas multimodais. Não há

uma área puramente vestibular como ocorre em outras modalidades sensoriais. As principais encontram-se no córtex insular posterior e no lobo parietal, em uma pequena região próxima ao território da área somestésica correspondente à face. Há projeções também para o córtex oculomotor frontal, córtex visual secundário intraparietal e temporal. Assim, a área vestibular está relacionada com a área de projeção da sensibilidade proprioceptiva. Os receptores do vestíbulo já foram classificados como *proprioceptores especiais*, pois informam sobre a posição e o movimento da cabeça. Foi sugerido que a área vestibular do córtex seria importante para apreciação consciente da orientação no espaço.

2.5 Área olfatória

A área olfatória, muito grande em alguns mamíferos, ocupa no homem apenas uma pequena área situada na parte anterior do unco e do giro para-hipocampal, conhecida também como *côrtez piriforme*. Certos casos de epilepsia focal do unco causam alucinações olfatórias, nas quais os pacientes subitamente se queixam de cheiros, em geral desagradáveis, que na realidade não existem. São as chamadas *crises uncinadas*, que podem ter apenas essa sintomatologia subjetiva ou completar-se com uma crise epiléptica motora focal ou generalizada.

2.6 Área gustativa

2.6.1 Área gustativa primária

Localiza-se ao longo da parte anterior da ínsula e da parte inferior do giro pós-central. Coerente com esse fato, essa área é um isocôrtez heterotípico granular. Fato interessante é que o simples ato de ver ou mesmo de pensar em um alimento saboroso ativa a área gustativa da ínsula. Demonstrou-se também que na área gustativa existem neurônios sensíveis não só ao paladar, mas também ao olfato e à sensibilidade somestésica da boca. A gustação depende, portanto, da integração de informações gustativas e olfativas.

2.6.2 Área gustativa secundária

Encontra-se na região orbitofrontal da área pré-frontal, recebendo aferências da ínsula.

3. Áreas corticais relacionadas com a motricidade

A motricidade voluntária só é possível porque as áreas corticais que controlam o movimento recebem constantemente informações sensoriais. A decisão de executar um determinado movimento depende da integração entre os sistemas sensoriais e motor. Um simples ato de alcançar um objeto exige informação visual para localizar o objeto no espaço e informação proprioceptiva para criar a representação do corpo no espaço, possibilitando que comandos adequados sejam enviados ao membro superior. O processamento sensorial tem como resultado uma representação interna do mundo e do corpo no espaço, e o planejamento do ato motor inicia-se a partir de uma dessas representa-

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 reapresentada 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 cíclico [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 neocôrtex. 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 vestíbulo-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 reapprender 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 reinterpretações desses 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 neocôrte 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 envolvimento 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 entorrial e perirrinal contíguos (Fig. 2.4-1). Após a cirurgia, a condição epiléptica 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.

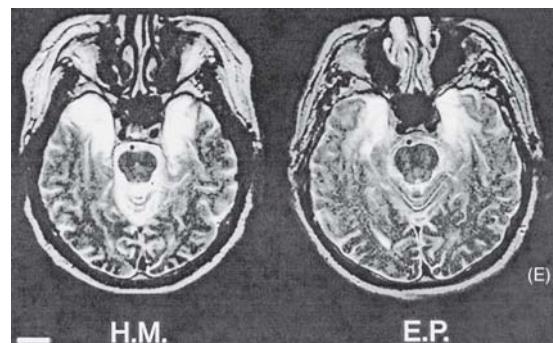


FIGURA 2.4-1

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 temporomedial, 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 temporomedial crucial para a memória. Estas reúnem o hipocampo – que inclui o giro dentado; os campos hipocampais CA1, CA2 e CA3; e o subículo – e as regiões corticais adjacentes, incluindo os córtices entorrial, perirrinal e para-hipocampal.

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 neocôrte 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.

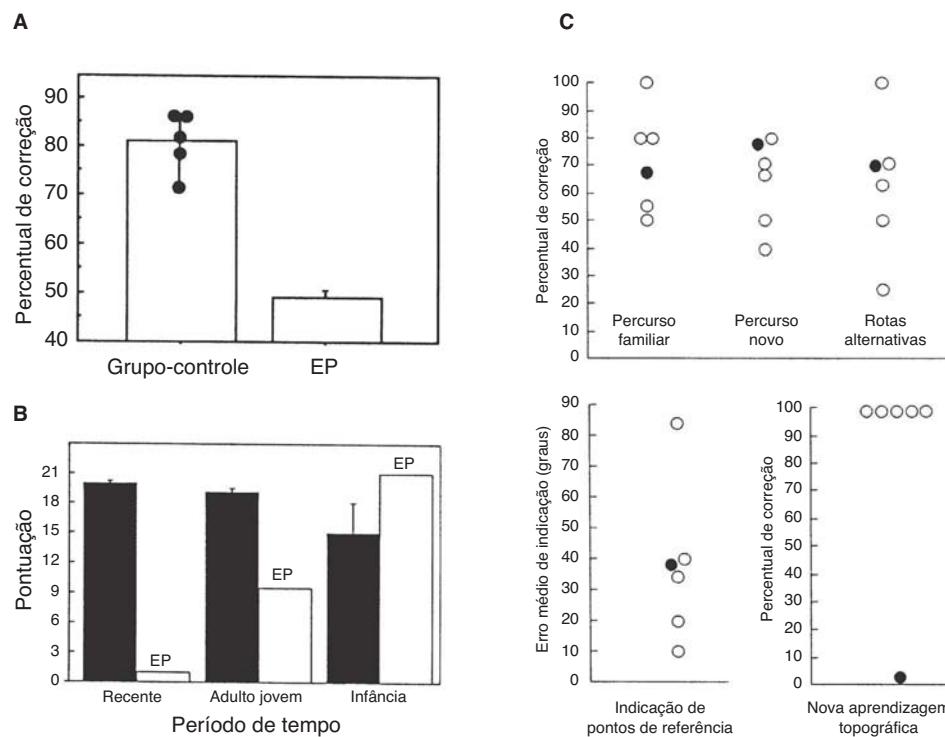


FIGURA 2.4-2

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 pobres. 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.)

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



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	-	+	+
Liberação 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 diencéfalo medial. As regiões críticas comprometidas na amnésia diencefálica incluem os núcleos mamílares no hipotálamo, o núcleo dorsomedial do tálamo, o núcleo anterior, a lámina 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 neocôrtex para formar e armazenar memórias declarativas (Fig. 2.4-3).

Amnésia retrógrada

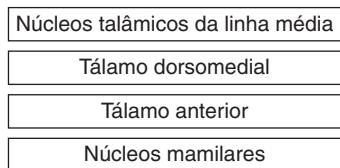
A perda de memória na amnésia costuma afetar as memórias recentes mais do que as remotas (Fig. 2.4-4). A amnésia classificada temporalmente foi demonstrada de forma retrospectiva em estudos de pacientes amnésicos e de forma prospectiva em estudos de macacos, ratos, camundongos e coelhos. Esses achados 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

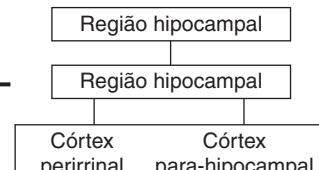
FIGURA 2.4-3

Regiões cerebrais consideradas essenciais para a formação e o armazenamento da memória declarativa. As regiões do diencéfalo medial e temporomedial são fundamentais para o armazenamento da memória declarativa. O córtex entorrial é a principal fonte de projeções do neocôrtex ao hipocampo, e quase dois terços da informação cortical para o córtex entorrial se originam nos córtices perirrinal e para-hipocampal. O córtex entorrial também recebe conexões diretas do cingulado, 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.)

DIENCÉFALO MEDIAL

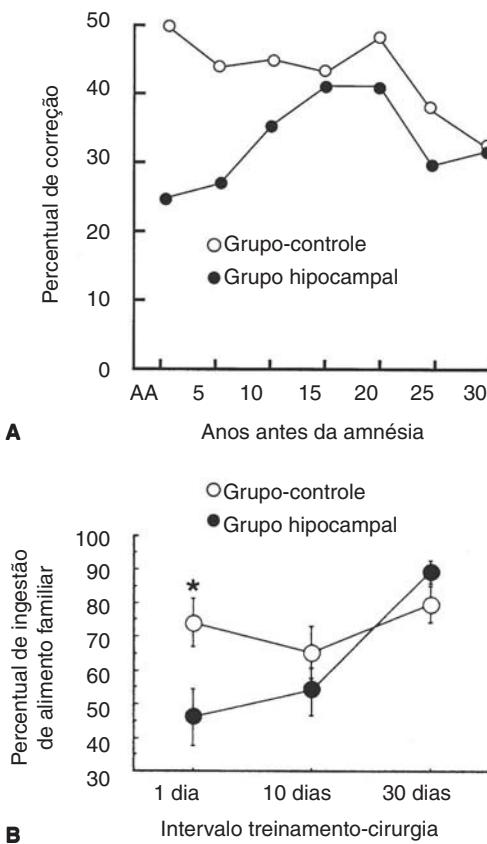


LOBO TEMPORAL MEDIAL



CÓRTEX CEREBRAL



**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 hippocampais-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 começar com uma ativação de períodos da vida e prosseguir 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 facilização 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 conceptual*, 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 temporomedial e diencefálica da linha média junto com grandes porções do neocôrte. 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 neocôrte e do neoestriado, e o cerebelo é importante para o condicionamento da musculatura esquelética, a amígdala, para a aprendizagem emocional, e o neocôrte, 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

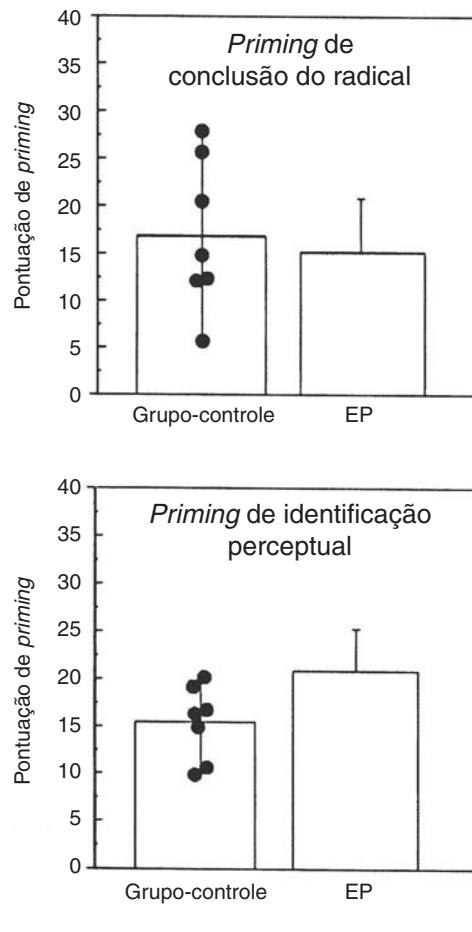
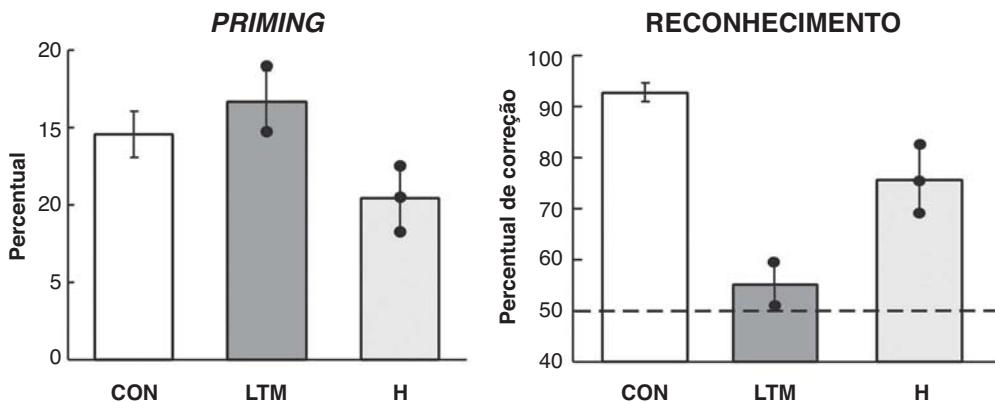


FIGURA 2.4-5

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 amnéscicos com lesões grandes do lobo temporomedial (LTM, n = 2) e pacientes amnéscicos 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 amnéscicos 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 amnéscicos, 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 neoestriado. 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. *Priming*
 - 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

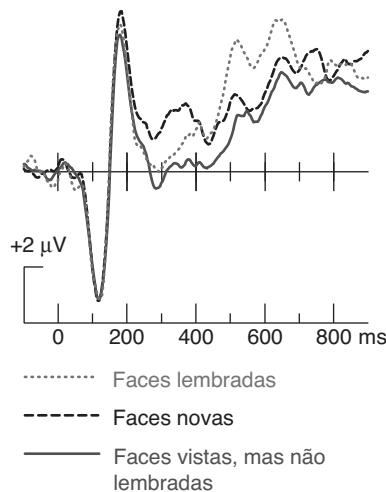


FIGURA 2.4-7

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.

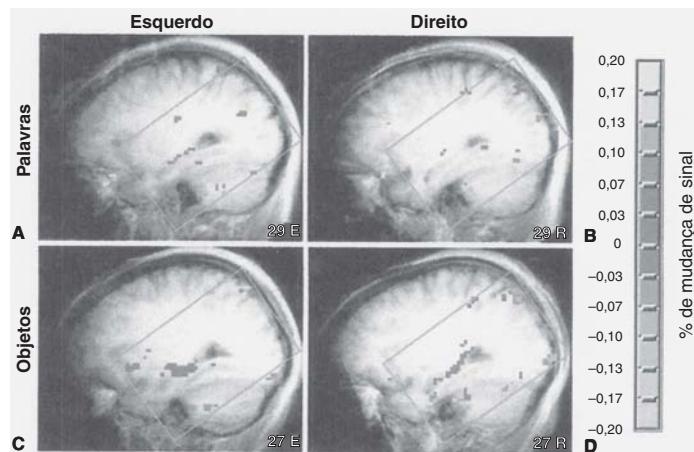
SONO E MEMÓRIA

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 permanecem sem resposta, experimentos recentes forneceram um novo apoio empírico à ideia de que o processamento da memória durante o sono exerce 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.

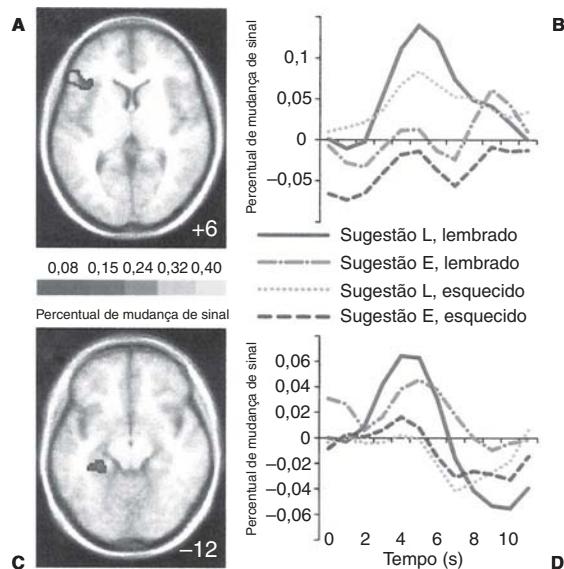
O armazenamento da memória parece ser especificamente auxiliado pelo processamento durante o sono profundo no período de poucas horas após a aprendizagem, sobretudo nos estágios 3 e 4 (sono de ondas lentas). Alguns resultados indicam que o sono de ondas lentas facilita o armazenamento de memórias declarativas, 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 eletrencefalográficas 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

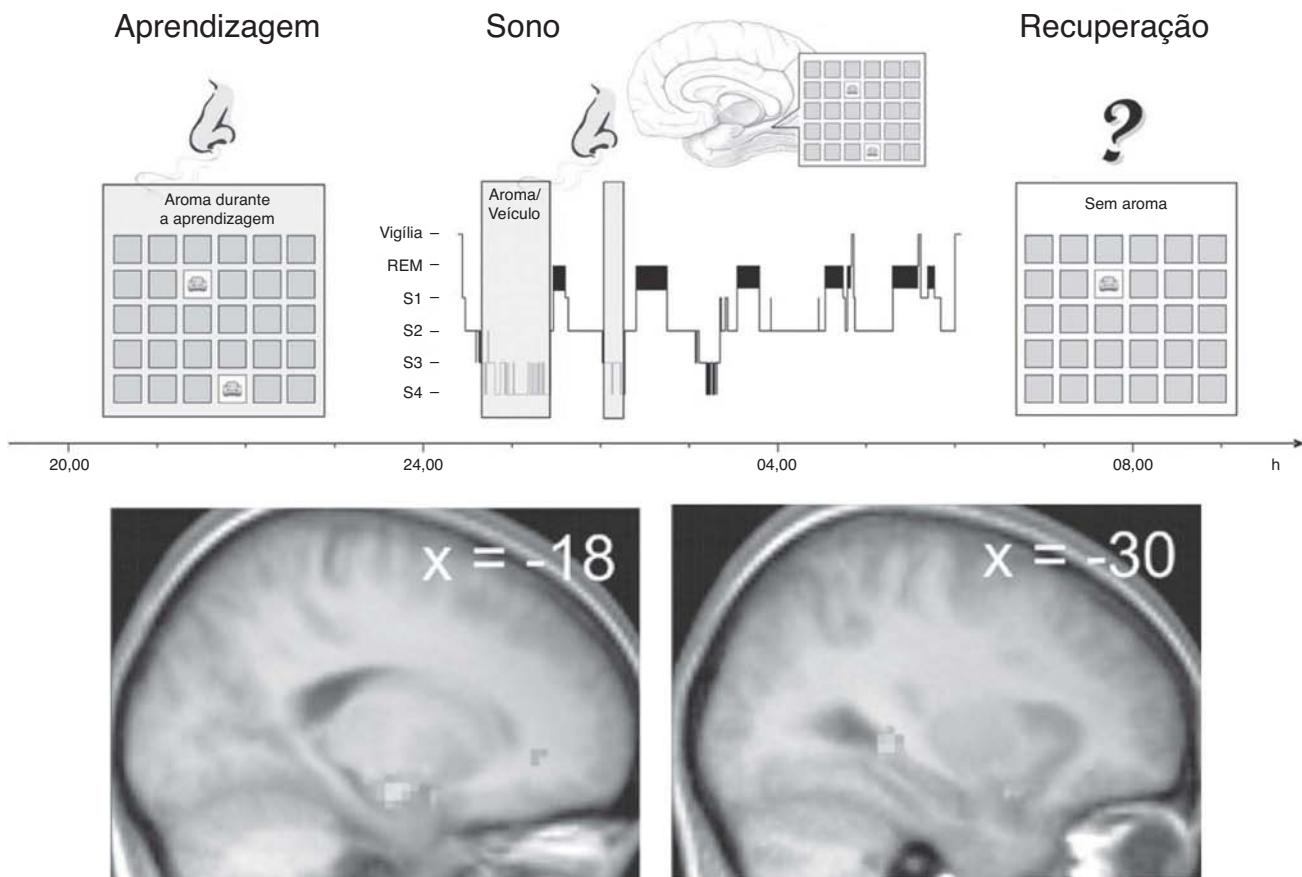
Existe uma variedade de métodos quantitativos disponíveis para avaliar as funções de memória em pacientes neurológicos e psiquiátricos. Esses métodos são úteis para avaliar e acompanhar pacientes longitudinalmente e também realizar um exame único para determinar as condições da função de memória. É desejável 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 hipocampais 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). (Reimpressão, 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. (Reimpressão, com permissão, de Reber PJ, Siwiec 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 (lembraça livre), apresentando-se uma “sugestão” (*cue*) para ajudar a lembrança (lembraça 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 diencéfala 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, extraíndo 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 compreender

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 ocorrido. 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 histerica*, *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 extensa 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. Ocassionalmente, 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, tenderiam 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 neocôrte; em vez disso, devem ser reunidos

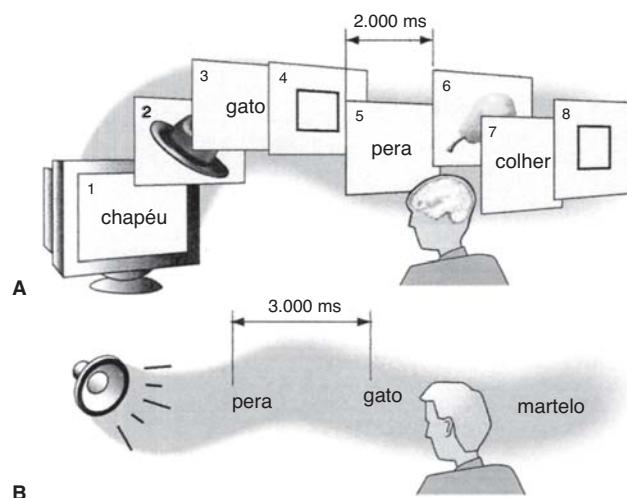
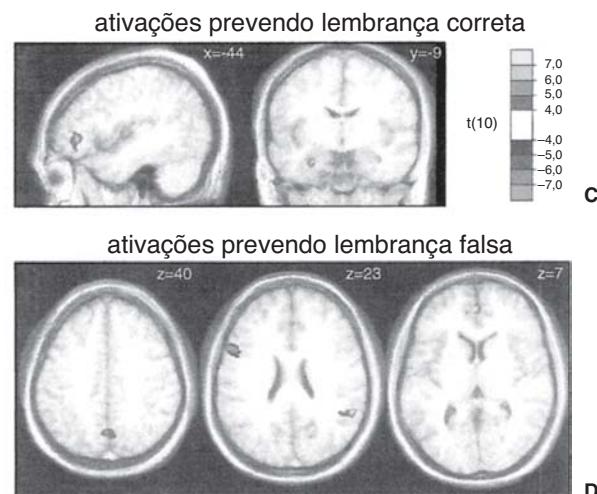


FIGURA 2.4-11

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 cingulado 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 enfatizando 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 neocôrte.

À proporção que o neocôrte 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.