

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, cíngulo 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 susceptível 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.

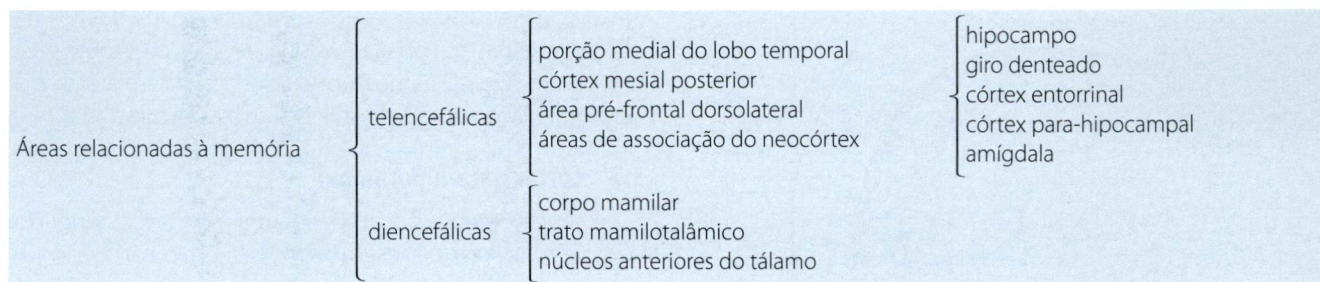
Pavlov também observou que nos aprendizados associativos, quando um estímulo novo é pareado com outro biologicamente relevante, prazeroso ou doloroso, a resposta ao primeiro estímulo muda, ficando condicionada ao pareamento. Essa resposta é conhecida como reflexo condicionado. Por exemplo, normalmente 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 trazer 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) | <i>Priming</i> |
| | 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.



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 (arquicórtex) e seus circuitos intrínsecos são complexos. Esses circuitos envolvem três áreas adjacentes: CA1; CA2; e CA3. O hipocampo, por meio do córtex entorrinal, 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 entorrinal 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 entorrinal 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 entorrinal

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 (arquicórtex) 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 entorrinal 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 entorrinal, mesmo estando intacto o hipocampo, resulta em grande *déficit* de memória. O córtex entorrinal é geralmente a primeira área cerebral comprometida na doença de Alzheimer.

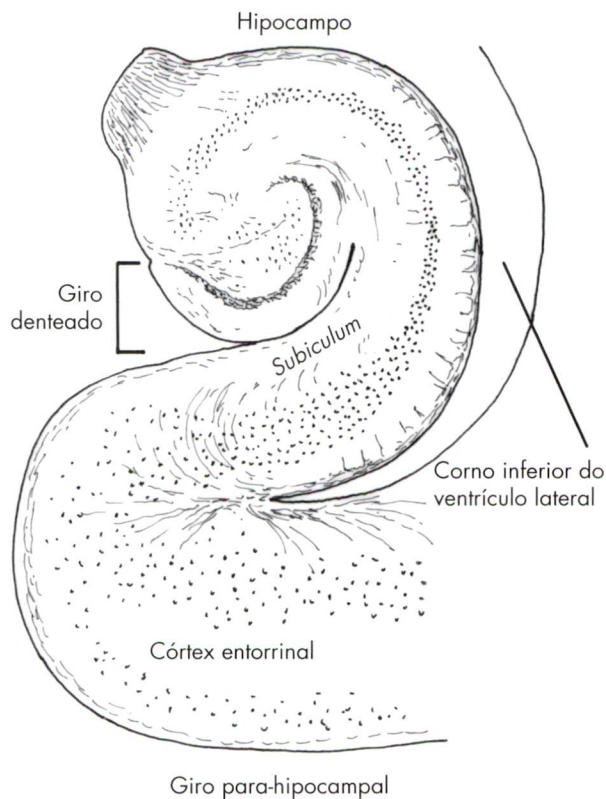


Figura 28.1 Esquema de um corte frontal do giro para-hipocampal e hipocampo.

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 emocional ativamente.

3.5 Córtex cingular posterior

O córtex cingular posterior, em especial a parte situada atrás do esplênio 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 córtex 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 Córtex para-hipocampal

O córtex para-hipocampal ocupa a parte posterior do giro para-hipocampal, estendendo-se com o córtex cingular posterior no nível do istmo do giro do cíngulo (**Figura 7.7**). Estudos de neuroimagem funcional mostraram que o córtex 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 córtex para-hipocampal, mas em outras áreas, muito provavelmente no isocórtex, pois ela permanece depois de ele ser lesado.

3.8 Áreas de associação do neocórtex

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 neocórtex 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 córtex 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 retroesplênico e o córtex pré-frontal. Logo após a aquisição, participam o hipocampo, a amígdala basolateral, o giro denteado 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 hipocâmpais, 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 denteado, 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 prolixa 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-linguístico. 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.