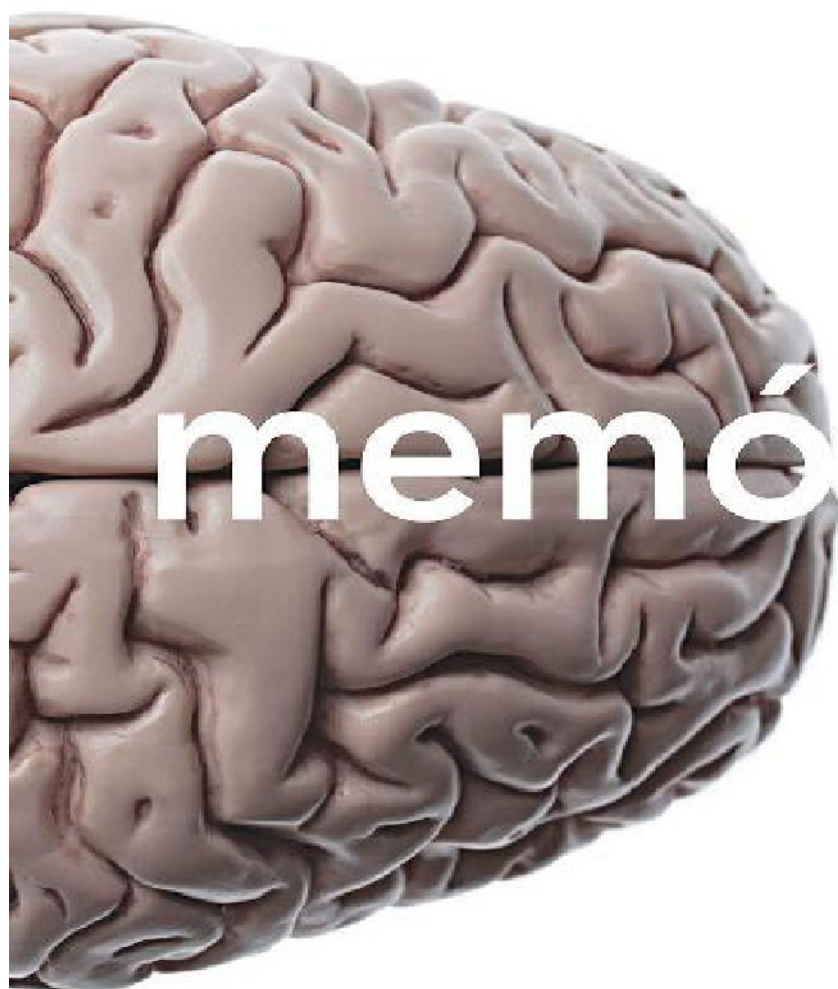


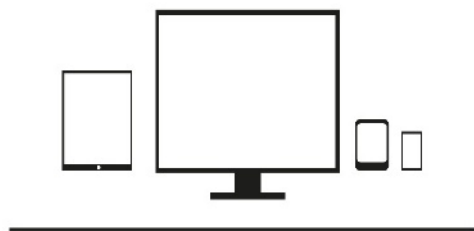


memória

2ª EDIÇÃO
REVISTA E
AMPLIADA

IVÁN IZQUIERDO





AVISO

Todo esforço foi feito para garantir a qualidade editorial desta obra, agora em versão digital. Destacamos, contudo, que diferenças na apresentação do conteúdo

podem ocorrer em função das características técnicas específicas de cada dispositivo de leitura.

IVÁN IZQUIERDO

Professor titular de Neurologia. Coordenador do Centro de Memória,
Instituto do Cérebro, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
e Instituto Nacional de Neurociência Translacional, CNPq

memória

2ª EDIÇÃO REVISTA E AMPLIADA

Versão impressa desta obra: 2011



2014

© Artmed Editora S.A., 2011
Capa: Tatiana Sperhacke
Preparação de originais: Marcos Vinícius Martim da Silva
Editora sênior – Ciências Humanas: Mônica Ballejo Canto
Projeto gráfico e editoração eletrônica: TIPOS design editorial
Produção digital: Freitas Bastos

I98m Izquierdo, Iván.
Memória [recurso eletrônico] / Iván Izquierdo. – 2. ed. rev. e ampl. –
Porto Alegre : Artmed, 2014.
e-PUB

Editado como livro impresso em 2011.
ISBN 978-85-8271-135-4

1. Psicologia. 2. Memória. I. Título.

CDU 159.953

Catálogo na publicação: Poliana Sanchez de Araujo – CRB 10/2094



Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à ARTMED®
EDITORA S.A.
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana

90040-340 – Porto Alegre (RS) 3027-7070
Fone (51) 3027-1000 Fax (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação,

fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO

Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center

Vila Anastácio – 05095-035 – São Paulo SP

Fone (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444

Prefácio à 2ª edição

A primeira edição deste livro teve um sucesso inesperado. Mas desde a época em que foi publicada até o presente, houve algumas mudanças importantes no tema, do ponto de vista tanto experimental quanto conceitual; as últimas devido às primeiras. Por exemplo: a) a demonstração ora definitiva de que a sequência de processos moleculares responsáveis pela consolidação das memórias, no hipocampo, é basicamente a mesma da LTP na região CA1 dessa estrutura; b) a demonstração do “etiquetado sináptico” como a base do possível mecanismo celular da formação de reflexos condicionados e/ou da associatividade das memórias; c) a importância da extinção das memórias no tratamento das síndromes de medo ou angústia pós-traumáticas; d) a descoberta do processo da reconsolidação, de certa forma oposto à extinção, que permite a reforma das memórias depois de consolidadas; e) a fase de persistência, que determina se as memórias já consolidadas perduram além de uns poucos dias. Nesta nova edição incorporamos essas mudanças, comentamos esses mecanismos e colocamos o tema como um todo em dia com os conhecimentos atuais (2010) sobre o assunto.

Como na edição anterior, voltamos a recomendar aos leitores interessados em vários temas sobre os quais ainda existem controvérsias, ou que não são necessários para entender os princípios fundamentais descritos aqui, que se dirijam ao *site* EntrezPubmed ou similares. Este é um livro elementar dedicado basicamente a profissionais e estudantes das ciências da saúde que não se dedicam especificamente ao estudo da memória.

Esta segunda edição está dedicada, como a anterior, a meus

colaboradores durante os 40 anos que levo devotados ao estudo da memória.

Iván Izquierdo

Prefácio à 1ª edição

Este é um livro para médicos, biólogos, psicólogos com orientação biológica, bioquímicos, farmacêuticos, veterinários, assistentes sociais, enfermeiros e estudantes dos respectivos cursos de graduação ou pós-graduação; mas também (espero) para muitos mais. Estes últimos podem lê-lo, se quiserem, pulando parágrafos ou seções; a simples análise do título de cada seção lhes dirá, de maneira geral, se será ou não proveitosa sua leitura. No capítulo inicial há uma breve descrição sobre aspectos básicos que definem e explicam o funcionamento dos neurônios e das sinapses; é evidente que médicos, biólogos e veterinários, bem como os estudantes dessas disciplinas, poderão pular essa seção sem perder muito. O hábito de pular parágrafos, capítulos e seções é muito criticado pelos professores de literatura, mas certamente não pelos literatos: ninguém menos que o maior escritor do século XX, Borges, confessou nunca ter podido ler Joyce, por exemplo, sem pular páginas inteiras. Poucos estudantes ou estudiosos da Medicina podem afirmar ter lido integralmente todos os seus livros de texto sem pular parágrafos ou até capítulos.

Para leitores não interessados nas bases biológicas da memória, dois bons livros de texto são os de Baddeley (1997) e Tulving e Craik (2000). Para leitores interessados na influência das diversas formas de patologia cerebral sobre os processos cognitivos e seu diagnóstico e tratamento, recomenda-se o livro editado por Tomás Palomo e colaboradores (2001), em espanhol (ver Referências).

Este livro reflete 40 anos dedicados ao estudo da memória. O leitor não encontrará sisudas descrições clínicas nem aconselhamentos terapêuticos.

Esses tópicos pertencem a textos de Neurologia, Psiquiatria ou Psicologia. Também não se encontrarão descrições exaustivas dos aspectos moleculares ou farmacológicos discutidos: este livro se concentra naqueles processos melhor demonstrados e sobre os quais existe consenso. A bibliografia se reduz aos artigos principais e se deu preferência a livros ou artigos de revisão. O resto poderá ser encontrado a partir dessas referências ou na internet, conforme indicado nos capítulos correspondentes.

O livro responde às perguntas mais habituais que me foram formuladas por jornalistas ou pelo público em geral, especializado ou não, em palestras que proferi ao longo dos anos.

O leitor não encontrará nem adesão nem falta de adesão à “escola” ou a teórico algum. Creio que o culto da personalidade não faz parte da ciência. Será inútil tentar enquadrar este texto em termos de uma ou outra escola psicológica, por exemplo. Se quiser e for de seu agrado, o leitor poderá fazer isso por conta própria; temo muito que fracassará.

Este livro não é a reedição de outro, em espanhol, chamado “¿Qué es la memoria?”, editado pelo *Fondo de Cultura Económica* em 1992. A aproximação ao problema é diferente, e aqui se refletem os conhecimentos sobre o tema adquiridos nestes últimos 9 anos.

O livro está dedicado aos mais de 200 colaboradores de 13 países com quem publiquei trabalhos ao longo da vida, e muito em especial a meu querido amigo Jorge Horacio Medina, de Buenos Aires, com quem colaborei em 139 artigos. Muitas das minhas melhores ideias são do Jorge e vice-versa. Muitos de meus colaboradores são hoje meus amigos entranháveis. Assim dá gosto trabalhar; e assim trabalhei durante todos esses anos.

Iván Izquierdo

Sumário

- 1 O que é a memória?
- 2 Tipos e formas de memória
- 3 Os mecanismos de formação das memórias
- 4 As memórias de curta e de longa duração
- 5 Persistência das memórias de longa duração
- 6 Evocação, extinção e reconsolidação das memórias
- 7 A modulação das memórias: influência do nível de alerta, do nível de ansiedade e do estado de ânimo

- 8 Síndromes amnésicas e hipermnésicas
- 9 As demências
- 10 Temas variados

Referências

Grupo A

O que é a memória?

“Memória” significa aquisição, formação, conservação e evocação de informações. A aquisição é também chamada de aprendizado ou aprendizagem: só se “grava” aquilo que foi *aprendido*. A evocação é também chamada de recordação, lembrança, recuperação. Só *lembramos* aquilo que gravamos, aquilo que foi aprendido.

“Memória” significa aquisição, formação, conservação e evocação de informações.

Podemos afirmar, conforme Norberto Bobbio, **quesomos aquilo que recordamos**, literalmente. Não podemos fazer aquilo que não sabemos, nem comunicar nada que desconheçamos, isto é, nada que não esteja na nossa memória. Também não estão a nossa disposição os conhecimentos inacessíveis, nem formam parte de nós episódios dos quais esquecemos ou os quais nunca atravessamos. O acervo de nossas memórias faz com que cada um de nós seja o que é: um indivíduo, um ser para o qual não existe outro idêntico.

Alguém poderia acrescentar: “...e também somos o que resolvemos

esquecer”. Sem dúvida; mas não há como negar que isso já constitui um processo ativo, uma prática da memória: nosso cérebro “lembra” quais são as memórias que não quer trazer à tona, e evita recordá-las: as humilhações, por exemplo, ou as situações profundamente desagradáveis ou inconvenientes. De fato, não as esquece, pelo contrário: as lembra muito bem e muito seletivamente, mas as torna de difícil acesso.

O passado, nossas memórias, nossos esquecimentos voluntários, não só nos dizem quem somos, como também nos permitem projetar o futuro; isto é, nos dizem quem poderemos ser. O passado contém o acervo de dados, o único que possuímos, o tesouro que nos permite traçar linhas a partir dele, atravessando, rumo ao futuro, o efêmero presente em que vivemos. Não somos outra coisa se não isso; não podemos sê-lo. Se não temos hoje a Medicina entre nossas memórias, não poderemos praticá-la amanhã. Se não nos lembramos de como se faz para caminhar, não poderemos fazê-lo. Se não recebemos amor quando crianças, dificilmente saberemos oferecê-lo quando adultos.

Só *lembramos* aquilo que gravamos, aquilo que foi aprendido.

O conjunto das memórias de cada um determina aquilo que se denomina personalidade ou forma de ser. Um humano ou um animal criado no medo será mais cuidadoso, introvertido, lutador ou ressentido, dependendo de suas lembranças específicas mais do que de suas propriedades congênitas. Nem sequer as memórias dos seres clonados (como os gêmeos univitelinos) são iguais; as experiências de vida de cada um são diferentes. Uma vaca clonada de outra vaca terá mais ou menos acesso à comida do que a vaca original, ficará prenhe mais ou menos vezes, seus partos serão mais ou menos dolorosos, sofrerá mais a chuva ou o calor que a outra; e as duas não serão exatamente iguais, exceto na aparência física.

Memória têm os computadores, as bibliotecas, o cachorro que nos reconhece pelo cheiro depois de vários anos, os elefantes de quem se diz terem muita (mas ninguém mediu), os povos ou países e, logicamente, nós, os humanos.

Mas cada elefante, cada cachorro e cada ser humano é quem é, um indivíduo diferente de qualquer congênere, graças justamente à memória; a

coleção pessoal de lembranças de cada indivíduo é distinta das demais, é única. Todos recordamos nossos pais, mas os pais de cada um de nós foram diferentes. Todos recordamos, geralmente vaga mas prazerosamente, a casa onde passamos nossa primeira infância; mas a infância de uns foi mais feliz que a de outros, e as casas de alguns desafortunados trazem más lembranças. Todos recordamos nossa rua, mas a rua de cada um foi diferente. Eu sou quem sou, cada um é quem é, porque todos lembramos de coisas que nos são próprias e exclusivas e não pertencem a mais ninguém. Nossas memórias fazem com que cada ser humano ou animal seja um ser único, um indivíduo.

O acervo das memórias de cada um nos converte em **indivíduos**. Porém, tanto nós como os demais animais, embora indivíduos, não sabemos viver muito bem em isolamento: formamos grupos. “Deus os cria e eles se juntam”, afirma o ditado popular. Esse fenômeno é tanto mais intenso e importante quanto mais evoluído seja o animal. A necessidade da interação entre membros da mesma espécie, ou entre diferentes espécies inclui, como elemento-chave, a comunicação entre indivíduos. Essa comunicação é necessária para o bem-estar e para a sobrevivência. Nas espécies mais avançadas, o altruísmo, a defesa de ideais comuns, as emoções coletivas são parte de nossa memória e servem para nossa intercomunicação. Os golfinhos ajudam-se uns aos outros quando passam por dificuldades. Os humanos, embora às vezes pareça o contrário, também. Procuramos laços, geralmente culturais ou de afinidades e, com base em nossas memórias comuns, formamos grupos: comarcas, tribos, povos, cidades, comunidades, países. Consideramo-nos membros de civilizações inteiras e isso nos dá segurança, porque nos proporciona conforto e identidade coletiva. Nos sentimos apoiados pelo resto do grupo, chame-se este família, bairro, cidade, país ou continente. Os europeus e os norte-americanos, por exemplo, claramente pertencem à Civilização Ocidental. Mas dentro desta, pertencem de maneira mais entranhável aos grupos que sentem mais próximos porque com eles compartilham uma série de memórias e uma história. É comum que morando, digamos, nos Estados Unidos, os europeus tendam a se associar entre si e os latino-americanos também; geralmente mais do que com os nativos do lugar.

A recordação de hábitos, costumes e tradições que nos são comuns leva a preferências artísticas e sociais.

Procuramos laços, geralmente culturais ou de afinidades e, com base em

nossas memórias comuns, formamos grupos.

A identidade dos povos, dos países e das civilizações provém de suas memórias comuns, cujo conjunto denomina-se História. A França é a França porque seus habitantes se lembram de coisas francesas: Carlos Magno, Napoleão, Victor Hugo, Verlaine. O conjunto dessas lembranças faz com que os franceses se sintam e sejam franceses. O mesmo acontece com os demais países e as memórias em comum de seus habitantes. Nós somos membros da Civilização Ocidental porque nossa história comum inclui Moisés, César, Jesus, o monoteísmo, os gregos, os romanos, os bárbaros, os celtas, os ibéricos, Colombo, Lutero, Michelangelo, as línguas europeias que todos falamos. Fora desse acervo histórico comum a todos, os povos do Ocidente temos uma identidade individual que depende da história de cada um de nós. Assim, espanhóis, ingleses, estadunidenses, brasileiros, paraguaios e argentinos possuímos memórias (histórias) próprias de cada país e que nos distinguem dentro do marco maior da Civilização Ocidental. Como foi dito, ao nos encontrarmos num meio cujo acervo coletivo de memórias é outro, descobrimos elos entre os diferentes grupos, baseados na memória coletiva que promove novas associações. Assim, para um brasileiro na Filadélfia ou em Newark será em geral mais fácil estabelecer amizade com um paraguaio do que com um nativo de Idaho.

Em seu sentido mais amplo, então, a palavra “memória” abrange desde os ignotos mecanismos que operam nas placas de meu computador até a história de cada cidade, país, povo ou civilização, incluindo as memórias individuais dos animais e das pessoas. Mas a palavra “memória” quer dizer algo diferente em cada caso, porque os mecanismos de aquisição, armazenamento e evocação são diferentes.

“Memória” abrange desde os ignotos mecanismos que operam nas placas de meu computador até a história de cada cidade, país, povo ou civilização.

Não convém, portanto, entrar no terreno fácil das generalizações e considerar que nossa memória é “igual” a tal ou qual tipo de memória dos

computadores. Meu computador tem *chips* e precisa estar ligado na tomada para funcionar; eu, certamente não. Aliás, se eu colocar os dedos na tomada sofrerei um choque, e aprenderei uma memória da qual meu computador é profundamente incapaz: a de evitar colocar os dedos na tomada. Também não convém fazer demasiadas analogias entre memórias de índole diferente, como a memória individual dos seres vivos pessoas e a memória coletiva dos países. Fora o aspecto mais amplo de sua definição, são coisas diferentes. Os processos subjacentes a cada uma são completamente distintos. A memória humana é parecida com a dos demais mamíferos no referente a seus mecanismos essenciais, às áreas nervosas envolvidas e ao seu mecanismo molecular de operação; mas não no relativo a seu conteúdo. Um ser humano lembra melodias e letras de canções, ou como praticar Medicina; um rato, não. Os seres humanos utilizamos, a partir dos 2 ou 3 anos, a linguagem para adquirir, codificar, guardar ou evocar memórias; as demais espécies animais, não. Mas, fora as áreas da linguagem, usamos mais ou menos as mesmas regiões do cérebro e mecanismos moleculares semelhantes em cada uma delas para construir e evocar memórias totalmente diferentes.

Neste livro, nos ocuparemos da memória dos humanos e dos mamíferos. Muito do que se sabe da primeira vem de estudos feitos em animais de laboratório. As memórias são feitas por células nervosas (*neurônios*), se armazenam em redes de neurônios e são evocadas pelas mesmas redes neuronais ou por outras. São moduladas pelas emoções, pelo nível de consciência e pelos estados de ânimo. Todos sabem como é fácil aprender ou evocar algo quando estamos alertas e de bom ânimo; e como fica difícil aprender qualquer coisa, ou até lembrar o nome de uma pessoa ou de uma canção quando estamos cansados, deprimidos ou muito estressados.

Os maiores reguladores da aquisição, da formação e da evocação das memórias são justamente as emoções e os estados de ânimo. Nas experiências que deixam memórias, aos olhos que veem se somam o cérebro – que compara – e o coração – que bate acelerado. No momento de evocar, muitas vezes é o coração quem pede ao cérebro que lembre, e muitas vezes a lembrança acelera o coração.

Breves noções sobre os neurônios

É bom saber alguma coisa sobre os neurônios, já que são eles os que fazem,

armazenam, evocam e modulam a memória animal. Há cerca de oitenta bilhões de neurônios no cérebro humano.

Os neurônios têm prolongamentos, às vezes de vários centímetros, por meio dos quais estabelecem redes, se comunicando uns com os outros. Os prolongamentos que emitem informação em forma de sinais elétricos a outros neurônios denominam-se *axônios*. Os prolongamentos sobre os quais os axônios colocam essa informação se chamam *dendritos* (Figura 1.1). A “transferência” de informação dos axônios para os dendritos é feita através de substâncias químicas produzidas nas terminações dos axônios, denominadas *neurotransmissores*. Os pontos onde as terminações axônicas mais se aproximam dos dendritos se chamam *sinapses*, e são os pontos reais de intercomunicação de células nervosas. Do lado dendrítico, nas sinapses, há proteínas específicas para cada neurotransmissor, chamadas *receptores*. Existem muitos neurotransmissores e muitos receptores diferentes; em capítulos seguintes veremos os principais deles envolvidos nos processos de memória. Os neurônios “recebem” terminações de axônios de muitos outros neurônios; às vezes tanto como 10.000 ou mais. Mas emitem um axônio só, que se ramifica no máximo 10 ou 20 vezes. É como se os neurônios soubessem que “ouvir é melhor do que falar”: recebem informação de muitos outros neurônios, mas a retransmitem para uns poucos.

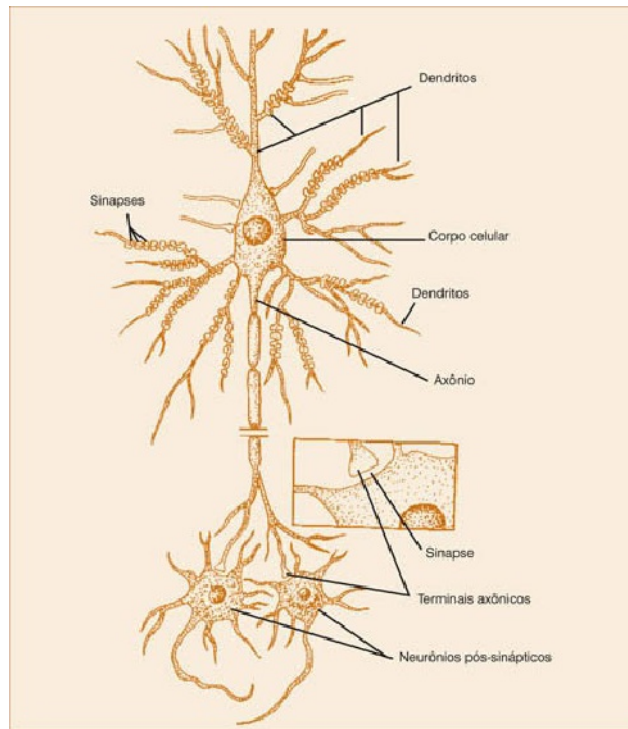


Figura 1.1

Célula piramidal do córtex ou do hipocampo. Observe-se que há muitas sinapses em seus dendritos e que ela emite um axônio que se ramifica e faz, por sua vez, sinapse com outros neurônios de diferente formato. Uma dessas sinapses mostra-se em forma ampliada, à direita.

Os receptores com os quais interagem os neurotransmissores podem ser *excitatórios* ou *inibitórios*. Os excitatórios diminuem transitoriamente a diferença de potencial entre o líquido interior dos neurônios e o meio que os rodeia. Os inibitórios produzem o efeito contrário: aumentam esse potencial. Para que um neurônio possa produzir potenciais de ação e assim se comunicar com os seguintes, precisa ser despolarizado até um certo nível,

chamado *limiar* (Figura 1.1). Os efeitos excitatórios e inibitórios das interações entre os neurotransmissores e seus receptores devem-se ao fluxo de íons para o interior da célula, ou desde o interior da célula para fora. A entrada de íons positivos ou *cátions* (sódio, cálcio) reduz a diferença de potencial entre o interior da célula, que é negativo, e o exterior. A entrada de

íons negativos ou *ânions* (cloro), ou a saída de cátions (potássio), produz um efeito contrário.

Os receptores que, ao serem ativados, deixam passar íons, denominam-se *ionotrópicos*. Há, porém, outros que, em vez de permitir a passagem de íons para dentro ou para fora da célula nervosa, estimulam determinados processos metabólicos: estes se denominam *metabotrópicos*. Há também receptores nas terminações pré-sinápticas dos axônios por meio dos quais os mesmos neurotransmissores liberados em muitos casos agem sobre receptores que modulam sua própria liberação. Por exemplo, receptores pré-sinápticos à noradrenalina ou ao GABA (ver próximo parágrafo) inibem a liberação de noradrenalina ou de GABA.

Os axônios que liberam um ou outro tipo de neurotransmissor, e os receptores a estes existentes nos dendritos, costumam ser denominados segundo o nome do neurotransmissor. Assim, os axônios que liberam glutamato (o principal neurotransmissor excitatório) e seus receptores correspondentes são denominados *glutamatérgicos*. O principal neurotransmissor inibitório é chamado GABA (da sigla em inglês do ácido **g**ama-**a**mino-**b**utírico); os axônios que o liberam e os receptores aos quais se liga são denominados GABAérgicos. Os receptores à dopamina são chamados *dopaminérgicos*, e os axônios que liberam esse neurotransmissor, também. Os receptores à noradrenalina se chamam *noradrenérgicos*, assim como os axônios que liberam essa substância. No caso da serotonina, usam-se os termos *serotonérgico* ou *serotoninérgico*. No caso em que o neurotransmissor é a acetilcolina, usa-se a expressão *colinérgico*.

Há muitos subtipos de cada receptor, e em cada caso, a interação do respectivo neurotransmissor sobre eles produz efeitos completamente diferentes. Assim, para os receptores dopaminérgicos, há os subtipos D1, D2, etc.; para os noradrenérgicos, os subtipos a, b, etc.; para os serotoninérgicos, os 1A, 1B, 2A, etc.; para os colinérgicos, os muscarínicos e os nicotínicos. Estes últimos são assim chamados porque no primeiro, a substância muscarina é capaz de mimetizar os efeitos da acetilcolina, e nos segundos, a nicotina é capaz de fazê-lo.

Existem drogas (substâncias) que imitam ou mimetizam o efeito dos transmissores sobre seus receptores. Duas foram mencionadas, ambas de origem vegetal, a propósito dos receptores colinérgicos: a muscarina e a nicotina. Essas substâncias miméticas, junto com o próprio neurotransmissor, se denominam *agonistas*. Assim, a acetilcolina e a muscarina são *agonistas*

muscarínicos, e a acetilcolina e a nicotina são *agonistas nicotínicos*.

Há também substâncias capazes de se ligar aos receptores em lugar dos neurotransmissores correspondentes, impedindo dessa forma sua ação. Essas drogas denominam-se *antagonistas*. Por exemplo, a escopolamina é um *antagonista muscarínico* ou de receptores muscarínicos. Há agonistas e antagonistas sintéticos, hoje, para todos os subtipos de receptores conhecidos (mais de 2.000), e o papel dos neurotransmissores e de cada receptor são estudados através do emprego dessas drogas.

O glutamato, o GABA, a dopamina, a noradrenalina, a serotonina e a acetilcolina são moléculas simples e relativamente pequenas. São esses os principais neurotransmissores envolvidos com os processos de memória. Existem, porém, muitos outros, de moléculas maiores; muitos destes são peptídeos, ou seja, sequências de aminoácidos mais curtas do que aquelas que constituem as proteínas.

O glutamato, o GABA, a dopamina, a noradrenalina, a serotonina e a acetilcolina são moléculas simples e relativamente pequenas. São os principais neurotransmissores envolvidos com os processos de memória.

Há substâncias liberadas pelos axônios que atingem receptores disseminados por muitos neurônios vizinhos, e não simplesmente sobre o dendrito mais próximo. Essas substâncias se denominam *neuromoduladores*. Muitos são de natureza peptídica, como a *βendorfina*, que é liberada por neurônios cujo corpo celular está no hipotálamo sobre muitas células do próprio hipotálamo e da área imediatamente anterior a este, denominada área preóptica, e no núcleo amigdalino ou *amígdala*. Os hormônios hipofisários *vasopressina* e *oxitocina*, que regulam a produção de urina e as contrações do útero, respectivamente, atuam também sobre numerosas sinapses mais ou menos esparsas. O óxido nítrico (NO) e o monóxido de carbono (CO) são liberados pelos dendritos de sinapses glutamatérgicas que acabam de ser

estimuladas e difundem, rumo ao axônio que foi estimulado, e a muitos outros na vizinhança, num raio de 0,1 mm ou mais. Existem centenas de neuromoduladores; aqui só foram mencionados os mais importantes em relação à memória. Há, também, agonistas e antagonistas dos moduladores, muitas vezes usados como medicamentos e outras como ferramentas para a

pesquisa biológica de sua função.

Sobre ratos, camundongos e aves

É possível intervir nas redes de neurônios dos animais de laboratório através da estimulação elétrica, da extirpação de grupos delas ou da administração de drogas que agem sobre elas. Também é possível analisar as alterações bioquímicas produzidas nos neurônios pela estimulação, pela formação ou pela evocação de uma memória determinada. Podemos colocar cânulas ou eletrodos no cérebro de animais como os ratos ou os camundongos de laboratório, especialmente criados para seu uso experimental. Graças a isso foi possível desvendar os mecanismos principais de muitas funções nervosas, entre elas a memória. Como, basicamente, os sistemas neuronais de todas as espécies de mamíferos são muito semelhantes (o homem, o rato e o camundongo possuem lobos cerebrais), podemos fazer inferências sensatas de achados numa dessas espécies menores e relacioná-las aos humanos. Uma lesão do lobo temporal produz alterações semelhantes de memória no homem e no camundongo, por exemplo. A interferência com determinado passo de uma cadeia de reações bioquímicas no cérebro do rato e do homem tem efeitos parecidos sobre a memória em ambas as espécies.

Muitos achados em aves ou em invertebrados indicam que os mecanismos essenciais da formação de memória são semelhantes aos dos mamíferos e podem ser considerados, portanto, propriedades básicas dos sistemas nervosos em geral, seja qual for a espécie. Uma lesma, uma abelha, um pinto, um camundongo e um ser humano, quando submetidos a um estímulo que causa desconforto, aprendem basicamente a mesma coisa: evitar esse estímulo. De fato, isso constitui uma forma de aprendizagem denominada *esquiva inibitória*: o animal inibe sua tendência a colocar os dedos na tomada ou o bico onde não deve. Esta é, por várias razões, a forma de aprendizagem mais utilizada nos estudos biológicos sobre a memória: é muito simples, se adquire numa única vez, permanece por muito tempo (às vezes toda a vida) e tem um valor biológico importante. É o mesmo tipo de aprendizado que usamos para olhar para os lados antes de atravessar a rua ou para evitar lugares perigosos ou pessoas que nos são desagradáveis.

A memória e suas deformações

Nossa memória pessoal e coletiva descarta o trivial e, às vezes, incorpora fatos irreais. Vamos perdendo, ao longo dos dias e dos anos, aquilo que não interessa, aquilo que não nos marcou: ninguém se lembra em que ano foi construída aquela casa feia do outro quarteirão ou onde morava aquele colega da escola com quem tivemos pouco contato. Não costumamos lembrar sequer detalhes da tarde de ontem. Mas também vamos incorporando, ao longo dos anos, mentiras e variações que geralmente as enriquecem. Pessoas (avós, tios, amigos, companheiros da escola) que não foram, no seu momento, mais do que comuns, adquirem um verniz heroico ou de alguma maneira brilhante. Em geral, somos benignos e piedosos quando lembramos os mortos, embora em vida os considerássemos uns canalhas. Inúmeras estátuas equestres nas praças públicas o atestam: lá cavalgam briosamente personagens que, em vida, foram odiados ou ignorados pelo povo. Os gregos e todo o Ocidente lembram a Atenas de Péricles como algo glorioso; não como uma terra onde existiam escravos. O Brasil se sente mais Brasil quando se lembra do samba, não dos pelourinhos e dos látegos que castigavam os seus inventores. A Espanha se sente mais Espanha quando lembra a gloriosa Isabel em cujo reinado o país se unificou e foi descoberta a América, não quando lembra a Isabel inflexível que expulsou os mouros e os judeus.

“Memória” e memórias

As memórias dos humanos e dos animais provêm das experiências. Por isso, é mais sensato falar em “memórias”, e não em “Memória”, já que há tantas memórias quanto experiências possíveis. É evidente que a memória de ter colocado os dedos na tomada não é igual à da primeira namorada, à da casa da infância, à de saber andar de bicicleta, à do perfume fugaz de uma flor, à de toda a Medicina. Algumas dessas memórias são adquiridas em segundos (a da tomada, a da flor), outras em semanas (andar de bicicleta), outras em anos (a Medicina). Umas são muito visuais (a casa da infância), outras só olfativas (a do perfume da flor), outras quase completamente motoras ou musculares (nadar, andar de bicicleta). Algumas dão prazer; outras são terríveis. Algumas memórias consistem numa súbita associação de outras memórias preexistentes, como quando Arquimedes gritou “Eureka!”.

Outras não requerem nenhum conhecimento prévio, como a deixada pela experiência dos dedos na tomada. Algumas consistem num baralhar de memórias sem a lógica associativa que usamos na vigília: os sonhos, dos quais muitas vezes nos lembramos mais do que dos fatos reais, e com eles os misturamos.

As memórias dos humanos e dos animais provêm das experiências. Por isso, é mais sensato falar em “memórias”, e não em “Memória”,

Certamente, os mecanismos nervosos de cada um desses tipos de memória não podem ser os mesmos; e muito menos os componentes emocionais de cada uma. Neste livro veremos quais são esses mecanismos nervosos e como são influenciados pelos diversos componentes emocionais.

Talvez seja sensato reservar o uso da palavra Memória para designar a capacidade geral do cérebro e dos outros sistemas para adquirir, guardar e lembrar informações; e utilizar a palavra “memórias” para designar a cada uma ou a cada tipo delas.

O próprio conceito de memória envolve abstrações. Podemos lembrar de maneira vívida o perfume de uma flor, um acontecimento, um rosto, um poema, a partitura de uma sinfonia inteira, como fazia Mozart quando criança, ou um vastíssimo repertório de jogadas possíveis de xadrez, como fazem os grandes mestres desse jogo. Mas a lembrança não é igual à realidade. A memória do perfume da rosa não nos traz a rosa; a dos cabelos da primeira namorada não a traz de volta, a da voz do amigo falecido não o recupera. Há um passe de prestidigitação cerebral nisso; o cérebro converte a realidade em códigos e a evoca também através de códigos.

A memória que eu possa construir a partir de uma determinada cena ou um acontecimento não é a mesma que fará um cachorro, que tem uma vista muito pior, mas um olfato muito melhor do que eu, e não tem linguagem. Nós costumamos traduzir imagens, conhecimentos e pessoas em palavras, e muitas

vezes as guardamos como memórias só como tais. No decorrer dos anos, essas palavras acabam ficando vazias de conteúdo e acabam se perdendo também. A Medicina está cheia de exemplos disso. Há pouco mais de um século, Charcot e Freud estudavam a “histeria”; há 70 ou 80 anos os psiquiatras estudavam a *surménage*. Nenhuma das duas doenças existe na

nomenclatura médica de hoje em dia: a histeria dissolveu-se em várias síndromes que levam outros nomes; *asurménage* se conhece hoje como uma das formas mais perversas da depressão, aquela que decorre do próprio trabalho ou do exercício da profissão ou da atividade com que ganhamos a vida e da qual não podemos prescindir (*burnout syndrome*). A síndrome do *burnout* é bastante frequente entre cuidadores de pacientes crônicos e entre médicos que trabalham só em urgências e estão, portanto, em permanente contato com a tragédia humana, quase sem descanso.

Existe um processo de tradução entre a realidade das experiências e a formação da memória respectiva; e outro entre esta e a correspondente evocação. Como foi dito, nós os humanos usamos muito a linguagem para fazer essas traduções; os animais não. As emoções, o contexto e a combinação de ambos influenciam a aquisição e a evocação, como veremos mais adiante.

Os processos de tradução, na aquisição e na evocação, devem-se ao fato de que em ambas ocasiões, assim como durante o longo processo de consolidação ou formação de cada memória, utilizam-se redes complexas de neurônios. Os códigos e processos utilizados pelos neurônios não são idênticos à realidade da qual extraem ou à qual reverterem as informações. Uma experiência visual penetra pela retina, é transformada em sinais elétricos, chega através de várias conexões neuronais ao córtex occipital e lá causa uma série de processos bioquímicos hoje bastante conhecidos. Uma informação verbal, embora possa penetrar também pela retina (por exemplo, quando lemos), acaba em outras regiões do córtex cerebral. A leitura de uma partitura musical, embora também tenha como ponto de origem a retina, ocupa depois múltiplas redes de células de muitas regiões do córtex cerebral. A informação olfativa penetra pelo nariz, não pelos olhos; a gustativa pela língua, etc. Há regiões do cérebro em que todas essas vias convergem. Essas regiões, como veremos, são usadas na formação e na evocação de memórias.

Existe um processo de tradução entre a realidade das experiências e a formação da memória respectiva; e outro entre esta e a correspondente evocação.

Ao converter a realidade num complexo código de sinais elétricos e

bioquímicos, os neurônios *traduzem*. Na evocação, ao reverter essa informação para o meio que nos rodeia, os neurônios reconvertem sinais bioquímicos ou estruturais em elétricos, de maneira que novamente nossos sentidos e nossa consciência possam interpretá-los como pertencendo a um mundo real.

Em cada tradução ocorrem perdas ou mudanças. Qualquer um que tenha lido poemas no idioma original e depois numa tradução terá percebido que há uma perda ou uma mudança. Os italianos cunharam há muitos anos, a frase “*traduttore = traditore*” (tradutor = traidor) para denotar essas perdas e alterações.

Ao penetrar na análise do que é a “Memória” ou, quem sabe, somente de “o que são as memórias”, atravessamos uma fronteira um pouco mágica. Espero que o leitor me acompanhe na exploração dessas magias nas páginas que seguem. Borges escreveu contos magníficos sobre objetos reais criados através do pensamento ou da memória. Isso é, claro, ficção; no estudo da memória real dos humanos ou dos animais não se chega a tanto. Mas é um lado da ciência em que a magia está bastante presente; um lado em que há vários jogos de biombos ou de espelhos em cada tradução ou transformação.

Porque, afinal, traduzir quer dizer não só verter a outro código, mas também transformar. Há algo de prestidigitação nessa arte que tem o cérebro de fazer memórias, de transformar realidades, conservá-las, às vezes modificá-las e revertê-las ao mundo real. E há também magia naquela outra nobre arte, a do esquecimento, sem o qual o próprio Borges afirmava que é impossível pensar (Izquierdo, 2010). Sem o esquecimento, o convívio entre os membros de qualquer espécie animal, inclusive os humanos, seria impossível. Cada reunião de condomínio, cada jogo de futebol, cada eleição para vereador, cada discussão de um casal, acabariam num desastre. Um dos maiores estudiosos da memória, o norte-americano James McGaugh, disse que “a característica mais saliente da memória é justamente o esquecimento”. Se pedirmos para o médico mais famoso do mundo que nos conte tudo o que sabe de Medicina, ele poderá fazê-lo em poucas horas; levou 6 anos de Faculdade, 4 de residência e décadas de prática para aprendê-lo. A imensa

maioria de tudo aquilo que aprendemos de todas as inúmeras memórias que formamos na vida, se extingue ou se perde.

Outros grandes investigadores da memória, como o também norte-americano Larry Squire, ou a inglesa Elizabeth Warrington, manifestaram sua perplexidade diante do fato de que nos quadros degenerativos cerebrais mais

graves, em que o esquecimento é enorme (a doença de Alzheimer, por exemplo), sejam tantas as memórias que ainda se conservam. A sugestão que emerge desse fato é que, no meio das lesões, persistam “ilhas” compostas por redes neuronais saudáveis e mais ou menos preservadas, nas quais sobrevivem algumas memórias. Os trabalhos de Squire e de Warrington podem ser facilmente encontrados no *site* EntrezPubMed ou outros que tenham acesso à Medline, na internet.

Nas próximas páginas exploraremos os diferentes tipos ou formas de memória, seus mecanismos, sua patologia, sua modulação pelas emoções e, claro, o esquecimento.

Tipos e formas de memória

Há muitas classificações das memórias: de acordo com sua função, de acordo com o tempo que duram e de acordo com seu conteúdo.

Tipos de memória segundo sua função: memória de trabalho

Há basicamente dois tipos de memória de acordo com sua função. Uma, muito breve e fugaz, serve para “gerenciar a realidade” e determinar o contexto em que os diversos fatos, acontecimentos ou outro tipo de informação ocorrem, se vale a pena ou não fazer uma nova memória disso ou se esse tipo de informação já consta dos arquivos. É a **memória de trabalho**. Serve para manter durante alguns segundos, no máximo poucos minutos, a informação que está sendo processada no momento, e também para saber onde estamos ou o que estamos fazendo a cada momento, e o que fizemos ou onde estávamos no momento anterior. Dá continuidade, assim, a nossos atos.

A memória de trabalho diferencia-se das demais porque não deixa traços e não produz arquivos. Os demais tipos de memória, como veremos, sim.

A memória de trabalho se define melhor através de exemplos. Usamos

memória de trabalho, por exemplo, quando “conservamos” na consciência por alguns segundos a terceira palavra da frase anterior (que a esta altura, já esquecemos). A retenção dessa palavra só serviu para conseguir entender essa frase, seu contexto e o significado do que veio a seguir. Usamos a memória de trabalho quando perguntamos para alguém o número de telefone do dentista: conservamos esse número o tempo suficiente para discá-lo e, uma vez feita a comunicação correspondente, o esquecemos. Um exemplo típico de memória de trabalho é o da terceira palavra de minha frase anterior: ao ler, a conservamos por alguns segundos, o suficiente para poder entender essa frase e talvez a seguinte; mas a esquecemos para sempre, logo depois. Ao escrevê-la, eu tive que conservá-la na minha mente também por alguns segundos para saber o que estava escrevendo, e apagá-la logo depois, para não confundir minha escrita.

Usamos a memória de trabalho quando perguntamos para alguém o número de telefone do dentista: conservamos esse número o tempo suficiente para discá-lo e, uma vez feita a comunicação correspondente, o esquecemos.

A memória de trabalho pode ser medida através da **memória imediata** e, de fato, ambos os termos podem ser considerados sinônimos. Um bom teste de memória de trabalho, muito utilizado na clínica, é o da lembrança de números; no Brasil, esse teste é conhecido por seu nome em inglês, *digit span*. Mostram-se, ou falam-se, para o paciente, vários números. Depois de alguns segundos, os sujeitos normais geralmente conseguem lembrar sete ou oito algarismos. Um paciente com a doença de Alzheimer em estado avançado consegue lembrar apenas um, talvez dois.

A memória de trabalho é processada fundamentalmente pelo **córtex pré-frontal** – a porção mais anterior do lobo frontal (**Figura 2.1**) – suas porções anterolateral e órbito-frontal e suas conexões com a amígdala basolateral e o hipocampo, através do córtex entorrinal. A memória de trabalho, também chamada de memória operacional, depende, simplesmente, da atividade elétrica dos neurônios dessas regiões: há neurônios que “disparam” seus potenciais de ação no início; outros, no meio e outros, no fim dos

acontecimentos, sejam estes quais forem. As células que detectam o início e o fim dos acontecimentos denominam-se neurônios *on*- e neurônios *off*-, encontrados não só no córtex préfrontal como também em todas as vias sensoriais.

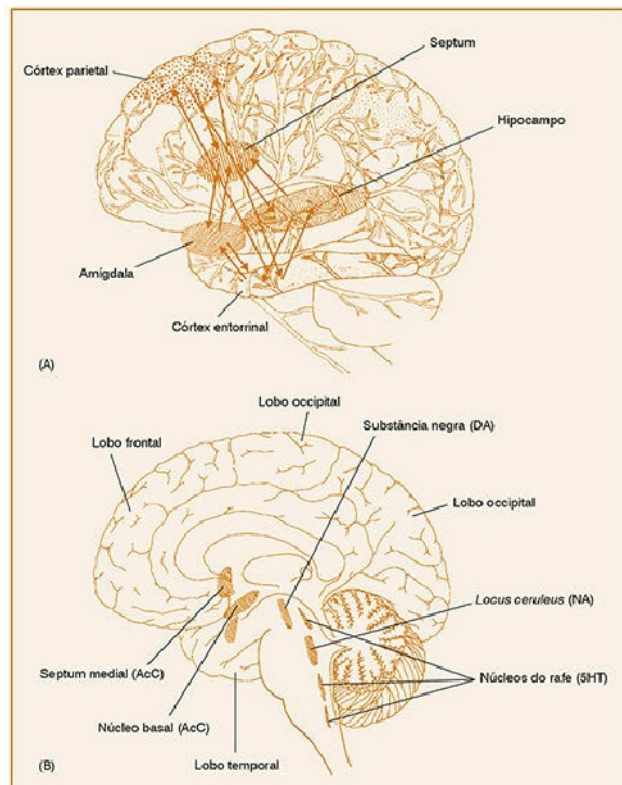


Figura 2.1

(A) Mapa das principais áreas cerebrais envolvidas no processamento das memórias declarativas. Observe-se que todas essas áreas estão interconectadas entre si e com o hipocampo através do córtex entorrinal. Além disso, todas recebem inervação dos grandes sistemas moduladores: o da dopamina, o da noradrenalina, o da serotonina e o da acetilcolina. (B) Localização dos corpos celulares dos neurônios dos diversos sistemas moduladores.

Os primatas não humanos têm uma capacidade de memória de trabalho tão boa quanto os humanos. Em todas as espécies, o córtex pré-frontal atua em “conluio” com o córtex entorrinal, o parietal superior e cíngulo anterior

e com o hipocampo para gerir a memória de trabalho. O “conluio” é feito através da troca de informações entre essas regiões cerebrais por meio de suas conexões.

A memória de trabalho não é acompanhada por alterações bioquímicas importantes. Seu breve e fugaz processamento parece depender fundamentalmente da atividade elétrica dos neurônios do córtex prefrontal. Mas, como vimos, essa atividade elétrica neuronal, ao viajar pelos axônios e atingir sua extremidade, libera neurotransmissores sobre proteínas receptoras dos neurônios seguintes, comunicando, assim, traduções bioquímicas da informação processada. O córtex pré-frontal recebe axônios procedentes de regiões cerebrais vinculadas com a regulação dos estados de ânimo, dos níveis de consciência e das emoções. Os neurotransmissores liberados por estes axônios, que vêm de estruturas muito distantes que estudaremos em capítulos posteriores, modulam intensamente as células do lobo frontal que se encarregam da memória de trabalho; os principais neurotransmissores moduladores da memória de trabalho no córtex pré-frontal anterolateral são a acetilcolina – agindo sobre receptores muscarínicos – e a dopamina – agindo sobre receptores D1.

Isso explica o fato tão conhecido de que um estado de ânimo negativo, por exemplo, por falta de sono, por depressão ou por simples tristeza ou desânimo, perturba nossa memória de trabalho. Todos nós alguma vez tivemos a experiência de quanto custa ler ou ouvir e entender algo, ou simplesmente recordar um número telefônico por tempo suficiente para discá-lo, quando estamos distraídos, cansados ou sem vontade.

Muitos não consideram a memória de trabalho como um verdadeiro tipo de memória, mas como um sistema gerenciador central (*central manager*) que mantém a informação “viva” pelo tempo suficiente para poder eventualmente entrar ou não na Memória propriamente dita. A expressão “memória de trabalho” provém da área da computação e se emprega pela analogia com sistemas que cumprem essa função nos computadores. De fato, a memória de trabalho dos animais e dos humanos obedece simplesmente à atividade neural de células do córtex pré-frontal em resposta imediata ou

levemente retardada (segundos, ocasionalmente minutos) aos estímulos que a colocam em ação. Não deixa traços neuroquímicos ou comportamentais.

O papel gerenciador da memória de trabalho decorre do fato de que esta, no momento de receber qualquer tipo de informação, deve determinar, entre outras coisas, se essa informação é nova ou não e, em último caso, se é

útil para o organismo ou não. Para fazer isso, a memória de trabalho deve ter acesso rápido às memórias preexistentes no indivíduo; se a informação que lhe chega é nova, não haverá registro dela no resto do cérebro, e o sujeito pode aprender (formar uma nova memória) aquilo que está recebendo do mundo externo ou interno. Essas explorações da memória, realizadas pelo sistema gerenciador do córtex pré-frontal, são feitas, seguramente, através das conexões dessa região, via córtex entorrinal, com o hipocampo e com as demais áreas envolvidas nos processos de memória em geral (Figura 2.1). As possibilidades de que, ante uma situação nova, ocorra ou não um aprendizado, estão determinadas pela memória de trabalho e suas conexões com os demais sistemas mnemônicos.

A expressão “memória de trabalho” provém da área da computação e se emprega pela analogia com sistemas que cumprem essa função nos computadores.

Da mesma forma, para verificar se a informação que está lhe chegando é útil ou prejudicial para o organismo, a memória de trabalho deve indagar,

junto aos demais sistemas mnemônicos, através do córtex entorrinal, as possíveis relações da experiência atual com outras semelhantes das quais possa haver registro. Perante um inseto desconhecido que é observado pela primeira vez, o córtex precisa verificar se não há memórias de outros insetos parecidos em tamanho, forma ou cor. Se, ao fazê-lo, verifica que o animal presente é muito semelhante a outro que transmite doenças, por exemplo, o organismo poderá reagir fugindo do inseto ou eliminando-o. Se não encontra registros perigosos de insetos ou outros seres semelhantes ao que está neste momento observando, poderá adotar uma atitude de indiferença ou de simples observação.

Esses exemplos ilustram a importância do sistema operacional do córtex pré-frontal para a supervivência e para o “diálogo” constante com o meio e com as próprias lembranças. Esse diálogo depende da breve conservação da informação pertinente no cérebro por tempo suficiente para examiná-la e compará-la (segundos, poucos minutos), e do acervo de memórias de curta ou longa duração, declarativas ou procedurais, de cada indivíduo.

A memória de trabalho* permite ainda o ajuste fino do comportamento enquanto este está acontecendo. Uma falha na memória de trabalho dificultaria ou anularia o julgamento sobre a importância dos acontecimentos que ocorrem constantemente e, portanto, prejudicaria nossa percepção da realidade. Na **esquizofrenia** há falha na memória de trabalho: o sujeito fica incapaz de entender o mundo que o rodeia; por exemplo, o paciente pode enxergar uma parede com pessoas apoiadas contra ela como uma espécie de quadro ou como uma massa monstruosa cheia de corpos, cabeças e pernas. Ele não discrimina as memórias simultâneas ou sucessivas dessas pessoas que está vendo. Admitem muitos autores modernos (Weinberger, Danion) que o caráter alucinatório da realidade para os esquizofrênicos deriva da falha na memória de trabalho. Nessa doença, observam-se alterações morfológicas, geralmente congênitas, não só do córtex pré-frontal anterolateral, mas também de várias sub-regiões do hipocampo (Figura 2.1). Assim, o hipocampo, que é o principal encarregado de formar memórias declarativas, as forma mal e seu conteúdo pode ser alucinatório.

Tipos de memória de acordo com seu conteúdo: memórias declarativas e procedurais

As memórias que registram fatos, eventos ou conhecimento se chamam **declarativas**, porque nós, os seres humanos, podemos declarar que existem e podemos relatar como as adquirimos. Entre elas, as referentes a eventos aos quais assistimos ou dos quais participamos denominam-se **episódicas ou autobiográficas**, as de conhecimentos gerais, **semânticas**. As lembranças de nossa formatura, de um rosto, de um filme ou de algo que lemos ou que nos contaram são memórias episódicas. As memórias episódicas são todas **autobiográficas**, existem na medida em que sabemos sua origem. Já nossos conhecimentos de Português, Medicina e Psicologia, ou do perfume das rosas, são memórias semânticas ou de índole **geral**. Podemos, é claro, lembrar dos episódios através dos quais adquirimos memórias semânticas:

cada aula de inglês, a última vez que cheiramos uma rosa, o dia em que memorizamos um poema. Não sabemos o que constitui o limite entre o começo e a sequência de um episódio, ou entre esta e seu fim; na verdade, não sabemos quando o cérebro decide que “aqui começou” e depois que

“aqui acabou” um determinado episódio. A determinação do início e do fim de cada episódio envolve uma interação entre memória declarativa e memória de trabalho por meio de suas áreas respectivas (Piolino et al., 2009). As memórias episódicas são caracteristicamente humanas, e a literatura sobre sua estrutura temporal ou psicológica refere-se a humanos quase na totalidade. Porém, não há dúvida de que os animais têm memória episódica; na verdade, em se tratando de memórias declarativas, os experimentos em animais de laboratório abrangem em geral quase exclusivamente memórias episódicas (reconhecer um evento em determinado contexto, determinar quando começa e quando acaba, etc.).

Denominam-se **memórias procedurais** ou **memórias de procedimentos** as memórias de capacidades ou habilidades motoras e sensoriais e o que comumente chamamos de “hábitos”. Exemplos típicos são as memórias de como andar de bicicleta, nadar, saltar, soletrar, etc. É difícil “declarar” que possuímos tais memórias; para demonstrar que as temos, devemos de fato andar de bicicleta, nadar, saltar ou soletrar.

Seguindo os autores mais modernos (Danion et al., 2001), podemos dividir esses dois tipos de memória em **explícitas** e **implícitas** (Até poucos anos atrás, consideravam-se explícitas só as memórias declarativas). As memórias de procedimentos são em geral adquiridas de maneira implícita, mais ou menos automática, e sem que o sujeito perceba de forma clara que as está aprendendo: resulta difícil, senão impossível, descrever de forma coerente (e, portanto, tornar explícito) cada passo da aquisição da capacidade de andar de bicicleta. Muitas das memórias semânticas também são adquiridas de maneira inconsciente ou implícita; por exemplo, a língua materna. As memórias adquiridas sem a percepção do processo denominam-se implícitas. As memórias adquiridas com plena intervenção da consciência se chamam explícitas.

As memórias adquiridas sem a percepção do processo denominam-se implícitas. As memórias adquiridas com plena intervenção da consciência se chamam explícitas.

Nas **amnésias** ou perdas de memória costumam falhar primordial ou

exclusivamente as memórias declarativas episódicas e explícitas. Na maioria das síndromes amnésicas encontram-se preservadas a maioria das memórias procedurais e boa parte das memórias semânticas adquiridas de maneira implícita. As exceções são a doença de Alzheimer na sua fase terminal e a doença de Parkinson nos seus estágios mais avançados (Capítulo 7).

Localização das memórias e função cerebral

Tanto as memórias episódicas quanto as semânticas requerem, para seu correto funcionamento na aquisição, na formação ou na evocação, uma boa memória de trabalho e, portanto, um bom funcionamento do córtex pré-frontal.

A localização da memória de trabalho no córtex pré-frontal explica parte das muitas funções dessa importante região do cérebro. Estudos de ressonância magnética funcional (fMRI), que medem basicamente o fluxo sanguíneo através de estruturas cerebrais em pessoas, permitiram estabelecer que várias regiões do córtex pré-frontal (predominantemente a anterolateral, a supraorbitária e a medial) se ativam durante a execução da memória de trabalho. Estudos com lesões demonstraram um papel-chave do córtex pré-frontal anterolateral e medial nesse tipo de memória.

Inibidores de receptores dopaminérgicos de tipo D1 ou colinérgicos muscarínicos aplicados nessa região dificultam ou cancelam a memória de trabalho. Lesões do córtex pré-frontal afetam profundamente a tomada de decisões dos sujeitos; nos humanos, inibem a atribuição de valor moral às ações dos outros e, principalmente, às do próprio sujeito. Os psicopatas caracteristicamente apresentam lesões, às vezes congênitas, em diferentes regiões do córtex pré-frontal.

As estruturas nervosas principais responsáveis pelas memórias declarativas episódicas e semânticas são duas áreas intercomunicadas do lobo temporal: o hipocampo e o córtex entorrinal. Ambas trabalham associadas entre si e em comunicação com outras regiões do córtex, como o córtex cingulado e o córtex parietal, e com os núcleos basal e lateral da amígdala, que como veremos a seguir são também importantes moduladores da formação e da evocação da memória. Alguns autores distinguem sub-regiões diferentes nessas áreas encarregadas das memórias semânticas e episódicas; porém, a maioria considera difícil ou ilusória essa distinção. No

Alzheimer e em outras doenças degenerativas do cérebro com perda de memória, as lesões características de cada uma aparecem primeiro no córtex entorrinal e no hipocampo e, mais tarde, no córtex pré-frontal e parietal e outros (ver Capítulo 9).

As principais regiões moduladoras da formação de memórias declarativas são a área basolateral do núcleo amigdalino ou amígdala, localizada também no lobo temporal (nas suas fases iniciais) e as grandes regiões reguladoras dos estados de ânimo e de alerta, da ansiedade e das emoções, localizadas à distância: a substância negra, o *locus ceruleus*, os núcleos da rafe e o núcleo basal de Meynert (Figura 2.1). Além de modular, a amígdala também armazena memórias, principalmente quando estas têm componentes de alerta emocional. Basta lembrar que os axônios dessas quatro estruturas inervam o hipocampo, a amígdala e o córtex entorrinal, o cingulado e o parietal, e liberam, respectivamente, os neurotransmissores dopamina, noradrenalina, serotonina e acetilcolina. A imprensa tem popularizado bastante o nome desses neurotransmissores, nos anos recentes, devido ao fato de que numerosas drogas de uso corriqueiro para o tratamento de ansiedade, depressão e outras alterações das emoções ou do estado de ânimo agem alterando a função desses neurotransmissores. Mas contrariamente à opinião dos jornalistas, nenhum deles é “o transmissor da

felicidade ou do prazer” ou “da angústia” ou “da excitação”. Tudo depende de onde são liberados e sobre que receptores da estrutura atuam. A dopamina, por exemplo, agindo sobre receptores D1 no núcleo accumbens, é mediadora da dependência de drogas; agindo em outros lugares sobre o mesmo tipo de receptor, é mediadora da atenção; em outros, de algumas sensações prazenteiras; em outros (hipocampo, amígdala), da formação de memórias e/ou de sua persistência (ver Capítulos 3 e 5).

A amígdala basolateral recebe, na hora da formação das memórias, o impacto inicial de hormônios periféricos (principalmente os corticoides) liberados no sangue pelo estresse ou pela emoção excessiva. É o núcleo através do qual essas substâncias modulam as memórias; sua ativação faz com que estas se gravem em geral melhor do que as outras. A adrenalina é

também liberada periféricamente, em situações de alerta, estresse ou exercício, mas não atravessa a barreira que existe entre os capilares sanguíneos e o tecido encefálico, chamada hematoencefálica; age de maneira reflexa sobre a amígdala e sobre outras regiões cerebrais, modificando localmente a pressão sanguínea. O mesmo faz a noradrenalina liberada

periféricamente pela estimulação do sistema simpático, cujos efeitos são semelhantes aos da adrenalina.

Os circuitos responsáveis pelas memórias de procedimentos envolvem o núcleo caudato (inervado pela substância *nigra* ou negra) e o cerebelo. Algumas delas também utilizam circuitos do lobo temporal (hipocampo, córtex entorrinal) nos primeiros dias depois de sua aquisição. Só se observam falhas notórias da memória procedural nas fases mais avançadas da doença de Alzheimer ou da doença de Parkinson, em que há lesões da substância negra e disfunção de sua conexão com o núcleo caudato, que se encarrega do controle motor. Nas fases mais avançadas da doença de Parkinson observa-se também um detrimento das memórias declarativas, cuja causa não é bem conhecida. Alguns autores atribuem ao núcleo caudato um papel na formação de memórias declarativas, paralelo ao do hipocampo, mas diferente deste e limitado só às interações estímulo-resposta mais simples. Para discussões sobre esse papel ainda controverso, recomendamos ao leitor interessado que se encaminhe aos *site* EntrezPubMed.

As memórias de procedimentos ou implícitas sofrem pouca modulação pelas emoções ou pelos estados de ânimo. A principal modulação dessas memórias é pela via substância negra → núcleo caudato, que pode explicar, por exemplo, a aparição, o aumento ou a diminuição de tremores ou alterações do tônus muscular, que muitas vezes são observadas quando somos vítimas de tensões emocionais e queremos fazer ou deixar de fazer determinado movimento. A ansiedade intensifica a rigidez e os tremores da doença de Parkinson.

Em resumo: de acordo com seu conteúdo, as memórias se dividem em dois grandes grupos: as declarativas (governadas fundamentalmente pelo hipocampo e suas conexões) e as procedurais, a cargo do núcleo caudato e suas conexões e também ao cerebelo, segundo muitos estudos. As vias neuronais encarregadas de cada um desses dois grandes tipos de memória são diferentes, e as primeiras, as declarativas, são muito mais suscetíveis à modulação pelas emoções, pela ansiedade e pelo estado de ânimo.

A memória de trabalho é um tipo de memória completamente diferente das outras. É basicamente *online*, varia de instante em instante, utiliza poucas vias nervosas (principalmente o córtex pré-frontal), mantém as informações só uns poucos segundos – raras vezes um minuto ou dois – e cumpre uma função gerenciadora de nosso contato com a realidade. Decide, entre tudo aquilo que nos acontece, o que guardaremos e o que não guardaremos na

memória declarativa ou na procedural ou que memória declarativa ou procedural valerá a pena evocar em cada caso. Ao nos sentarmos numa bicicleta, ela decide que a coisa certa é pedalar, e não recitar um poema, por exemplo; pelo menos se não quisermos cair. Ao perceber algo potencialmente perigoso, a memória de trabalho o compara com nossas memórias declarativas de outras coisas perigosas e procura as capacidades motoras mais úteis entre as memórias procedurais: em geral, aquela que nos manda fugir, principalmente quando a circunstância ou o adversário for maior ou mais forte.

De acordo com seu conteúdo, as memórias se dividem em dois grandes grupos: as declarativas e as procedurais.

Quando falham as memórias declarativas, fala-se em **amnésia**. Dificilmente, no âmbito médico ou popular, alguém que apresente falhas da memória de procedimentos é rotulado como paciente amnésico. As pessoas vão à consulta se queixando de amnésia quando não conseguem lembrar o rosto de pessoas da família ou esquecem dados importantes de sua profissão;

não quando esquecem como andar de bicicleta ou como nadar. Por outro lado, falhas da memória de trabalho poderiam e deveriam ser chamadas de amnésia, porém raramente o são. Observam-se amnésias de memória de trabalho na idade avançada e principalmente – e de maneira mais proeminente – na esquizofrenia.

O *priming* (memória adquirida e evocada através de “dicas”)

Muitos autores consideram a memória evocada através de “dicas” (fragmentos de uma imagem, a primeira palavra de uma poesia, certos gestos, odores ou sons) como distinta dos demais tipos de memória mencionados (Figura 2.2). Em inglês, esse tipo de memória é chamado *priming*, palavra para a qual não existe uma boa tradução em português. Alguns utilizam a

expressão “dica”, mas não quer dizer exatamente a mesma coisa.

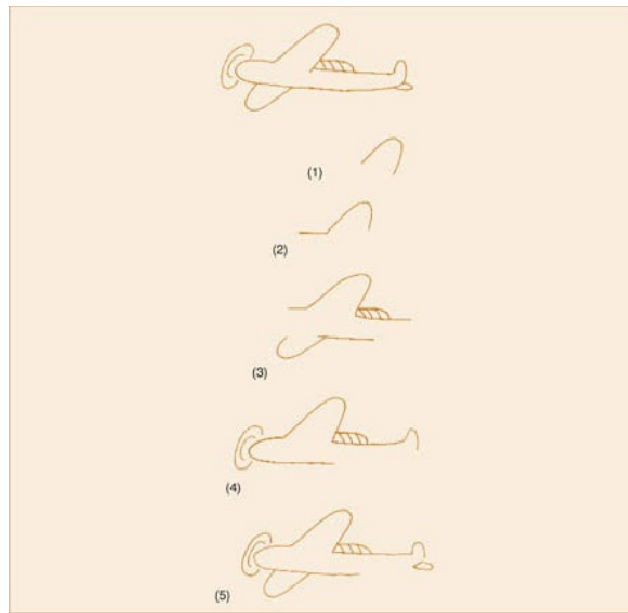


Figura 2.2

Priming e suas falhas. Mostra-se ao sujeito um desenho simplificado de um avião. Mais tarde, mostra-se o desenho # 1 (parte da asa); alguns sujeitos conseguem se lembrar do resto do desenho; outros requerem que se lhes mostre o desenho # 2. Indivíduos com falhas *npriming* só conseguem evocar o desenho original quando veem os desenhos # 4 ou 5.

O *priming* é notoriamente utilizado por atores, professores, alunos, declamadores, músicos e cantores. Porém, sem percebê-lo, é utilizado pelo resto da população humana e animal. Assim, muitas vezes um homem só lembra realmente da localização de um determinado edifício, por exemplo, quando vira a esquina prévia ao mesmo. Um músico só lembra o resto de uma partitura quando executa ou ouve as primeiras notas. Um rato ou um camundongo só lembra do tramo final de um labirinto quando percorre o tramo imediatamente precedente.

Muitas vezes um homem só lembra realmente da localização de um

determinado edifício. Um músico só lembra o resto de uma partitura quando executa ou ouve as primeiras notas.

Para muitos, a existência do *priming* implica que muitas memórias semânticas, episódicas ou procedurais são adquiridas inicialmente de duas maneiras paralelas: a) envolvendo conjuntos relativamente grandes de estímulos (o mapa de um bairro, longos segmentos de uma partitura, a forma geral de um labirinto) e b) utilizando só fragmentos desse conjunto (uma esquina, quatro notas musicais, uns poucos centímetros de um corredor de um labirinto).

O *priming* é um fenômeno essencialmente neocortical. Participam dele o córtex pré-frontal e áreas associativas. Pacientes com lesões corticais extensas evidenciam déficits desse tipo de memória: requerem mais fragmentos do desenho de um avião, por exemplo, para lembrar uma figura que representa um avião (Figura 2.2).

Memória de curta duração, memória de longa duração e memória remota

As memórias também podem ser classificadas pelo tempo que duram. Fora da memória de trabalho, as memórias explícitas podem durar alguns minutos ou horas, ou alguns dias ou meses, ou muitas décadas. As memórias implícitas geralmente duram toda a vida.

As memórias declarativas de **longa duração** levam tempo para serem **consolidadas**. Nas primeiras horas após sua aquisição, são lábeis e suscetíveis à interferência por numerosos fatores, desde traumatismos cranianos ou eletrochoques convulsivos até uma variedade enorme de drogas ou, mesmo, à ocorrência de outras memórias. A exposição a um ambiente novo dentro da primeira hora após a aquisição, por exemplo, pode deturpar seriamente, ou até cancelar, a formação definitiva de uma memória de longa duração (Izquierdo et al., 1999b). Um traumatismo craniano ou um eletrochoque minutos depois da aquisição costumam ter um efeito similar ou até mais intenso: anulam por completo a gravação que está sendo feita nesse momento, e fazem com que o indivíduo perca a memória que acaba de

adquirir. Uma liberação moderada de hormônios do estresse (adrenalina, corticoides) nos minutos seguintes à aquisição pode melhorar a consolidação da memória de longa duração; uma liberação excessiva, ou a administração desses hormônios em doses elevadas, pode resultar em amnésia. A administração de vários inibidores de enzimas importantes no hipocampo pode impedir a fixação de memórias nas primeiras seis ou mais horas depois da aquisição.

Justamente o fato de que a fixação definitiva de uma memória é sensível a numerosos agentes externos ou internos aplicados *depois* da aquisição definiu o conceito de **consolidação**. As memórias de longa duração não ficam estabelecidas em sua forma estável ou permanente imediatamente depois de sua aquisição. O processo que leva à sua fixação definitiva da maneira em que mais tarde poderão ser evocadas nos dias ou nos anos seguintes denomina-se consolidação.

Conhecemos em bastante detalhe os mecanismos da consolidação, que envolvem principalmente o hipocampo e suas conexões e que serão analisados no Capítulo 3.

Desde William James (1890), que a chamou de “memória primária”, convencionou-se em denominar **memória de curta duração** aquela que dura entre 1 e 6 horas, justamente o tempo necessário para que as memórias de longa duração se consolidem (ver Capítulo 3). Discutiu-se durante mais de um século se a memória de curta duração é simplesmente uma fase inicial da memória como um todo ou se a memória de curta duração e a de longa duração envolvem processos paralelos e até certo ponto independentes. Como veremos no Capítulo 4, a segunda resposta é a correta. A memória de curta duração requer as mesmas estruturas nervosas que a de longa duração, mas envolve mecanismos próprios e distintos (Izquierdo et al., 1998 e 1999a).

A memória de curta duração é bastante resistente a muitos dos agentes que afetam os mecanismos da consolidação da memória de longa duração.

Por último, as memórias de longa duração que duram muitos meses ou anos costumam ser denominadas **memórias remotas**. Um rato é capaz de

lembrar, um ano depois, que em determinado compartimento de determinada caixa recebeu um choque elétrico nas patas. Os ratos de laboratório vivem pouco mais de dois anos. Um ser humano de 70 anos é capaz de lembrar, até com detalhes, episódios importantes de sua infância. Essas constituem memórias remotas. Os mecanismos de sua evocação serão discutidos no

Reflexos condicionados, memórias associativas e não associativas

Muitas memórias são adquiridas por meio da associação de um estímulo a outro ou a uma resposta. Quem primeiro estabeleceu isso foi o fisiologista russo Ivan Pavlov no início do século XX. Ele observou que a resposta mais comum dos animais a qualquer estímulo ou conjunto de estímulos novos, não dolorosos, é uma reação de orientação, que denominou “reação do ‘Que é isto?’”. A reação compreende certo grau de alerta, o direcionamento da cabeça, dos olhos ou (se for um cachorro, por exemplo) o nariz e as orelhas em direção à fonte do estímulo. Se o estímulo for um ambiente novo, o animal reage com respostas exploratórias e de orientação geral. A repetição do estímulo leva à supressão gradual da reação de orientação; isso se denomina habituação. É a forma mais simples de aprendizado e deixa memória; esta se revela justamente pela diminuição gradual da resposta com a repetição do estímulo (Figura 2.3).

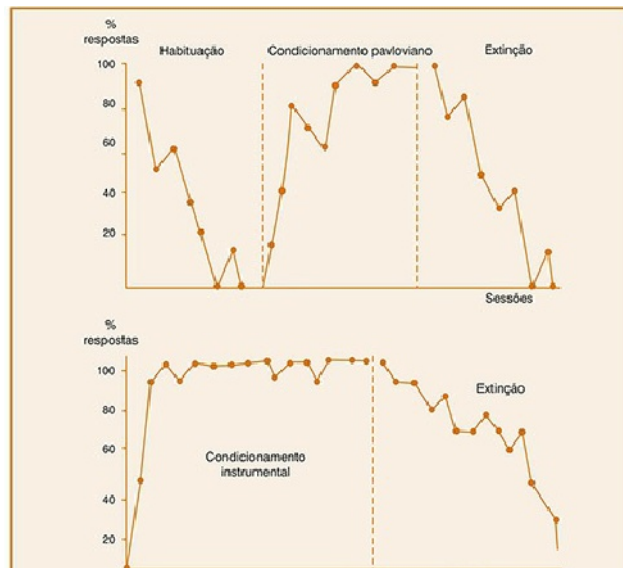


Figura 2.3

Habituação, condicionamento Pavloviano, condicionamento instrumental e extinção. Os gráficos correspondem a experimentos realizados pelo autor em colaboração com José Segundo, Wanda Wyrwicka e Germán Sierra, em 1962. Em ambos os gráficos expressa-se a porcentagem de respostas (eixo vertical) em cada sessão (eixo horizontal). Inicialmente, apresenta-se reiteradamente um som a um gato; os pontos brancos indicam as reações de orientação em resposta ao som (resposta incondicionada). Observe-se que, com a repetição do estímulo, o gato acaba **habitua**do ao som, não respondendo mais a ele. A partir da 10ª sessão, o som é pareado todas as vezes com um leve choque elétrico a uma das patas do animal. O animal desenvolve uma resposta **condicionada** ao som (pontos pretos), que neste caso foi uma retração da pata. Esta constitui **uma resposta condicionada clássica ou Pavloviana**. Finalmente, o som foi apresentado sozinho outra vez. Em poucas sessões, houve **extinção** da resposta condicionada. No gráfico inferior, outro gato foi treinado no **condicionamento instrumental**: cada vez que retraía a pata, não recebeu o choque. Observe-se que aprendeu mais rapidamente a tarefa, e que a subsequente extinção foi algo mais lenta.

Pavlov (1926) estabeleceu que, nos aprendizados associativos, se um estímulo novo é pareado com outro “biologicamente significativo” (doloroso, prazenteiro) que produz invariavelmente uma resposta (fuga, salivação, por exemplo), a resposta ao primeiro muda: fica **condicionada** ao pareamento. Assim, passou a se denominar aos estímulos neutros cuja resposta muda por sua associação com outros, **estímulos condicionados**, e à resposta nova a esse estímulo, **resposta condicionada**. Os estímulos biologicamente significativos, que sempre evocam uma resposta, passaram a se chamar **estímulos incondicionados**, porque a sua resposta não depende de nenhum outro. As respostas naturais aos estímulos incondicionados (salivação, fuga, etc.) denominam-se **respostas incondicionadas** (Figura 2.3).

A extinção é um fenômeno semelhante à habituação: perante a repetição de um estímulo condicionado, deixamos de emitir a resposta correspondente.

A ligação entre um estímulo e uma resposta se chama **reflexo**. O desenvolvimento de uma resposta condicionada a um estímulo originalmente neutro, que sozinho não a produzia, se chama **reflexo condicionado** (Figura 2.3). De uma maneira ou de outra, é possível conceber todas as formas de aprendizado associativo, como reflexos condicionados de um ou outro tipo. Há uma variante importante dos reflexos condicionados em que o animal

aprende a fazer ou a omitir uma resposta condicionada para obter ou para evitar o estímulo condicionado; em outras palavras, utiliza sua resposta condicionada como um instrumento. Esse tipo de aprendizado denomina-se **instrumental** e é extraordinariamente comum e de grande valor adaptativo (Figura 2.3). Foi descoberto independentemente pelo polonês Jerzy Konorski e pelo estadunidense Skinner em 1937. Exemplos do dia a dia são a série de atos que os animais e os humanos fazem para obter recompensas, por exemplo, um prato de comida; ou os que fazemos ou omitimos para evitar castigos, por exemplo, um choque elétrico ou uma bofetada. Chamar o garçom num restaurante para que nos traga comida é um reflexo condicionado instrumental. O choro das crianças para que a mãe lhes dê leite, também. Evitar colocar os dedos na tomada para não sofrer um choque elétrico é outro. Atravessar a rua para não dar de frente com uma pessoa desagradável é mais um exemplo de reflexo condicionado instrumental.

Uma vez estabelecido um reflexo condicionado Pavloviano ou um reflexo condicionado instrumental, a apresentação reiterada do estímulo condicionado sem seu “reforço”, o estímulo incondicionado, provocará a **extinção** da memória (Figura 2.3). Por exemplo, se vemos que com o choro não conseguimos leite, ou se vemos que atravessando a rua não nos vemos livres da pessoa que queríamos evitar, deixaremos de chorar ou de atravessar

a rua. A extinção é, assim, um fenômeno semelhante à habituação: perante a repetição de um estímulo condicionado, deixamos de emitir a resposta correspondente. Na habituação, paramos de responder por não ser necessário: o estímulo nunca é pareado com outro. Na extinção, paramos de responder porque **já** não é necessário: o estímulo incondicionado não “vem” mais.

A habituação é claramente um tipo de aprendizado e de memória não associativo: resulta da simples repetição de um estímulo, sem associá-lo a nenhum outro. A extinção é considerada como o resultado de um novo pareamento: em vez de estímulo condicionado/estímulo incondicionado, a extinção associa o estímulo condicionado primeiro à recém-aprendida

ausência do incondicionado. Não é uma forma de esquecimento nem uma diminuição da memória; é uma inibição da evocação.

Esquecimento

Pode se afirmar, com certeza, que esquecemos a imensa maioria das informações que alguma vez foram armazenadas. Já vimos que isso se aplica à totalidade das informações que passam pela memória de trabalho, mas também acontece com o resto das memórias, as que formam arquivos.

De fato, conservamos só uma fração de toda a informação que passa por nossa memória de trabalho; e uma fração menor ainda de tudo aquilo que eventualmente conservamos por um tempo nas nossas memórias de curta e de longa duração. Nossas memórias remotas são às vezes intensas e quase sempre valiosas; porém, representam somente uma pequena parte de tudo aquilo que alguma vez aprendemos e lembramos.

Nossa vida social, de fato, seria impossível se lembrássemos de todos os detalhes de nossa interação com todas as pessoas e de todas as impressões que tivemos de cada uma dessas interações. Não poderíamos sequer dialogar com os seres queridos se cada vez que os víssemos viesse à nossa lembrança algum mal-estar ou alguma briga ou humilhação, por menor que fosse (Izquierdo, 2010).

Existem, além do esquecimento e da perda real de memórias, a habituação e a extinção. Estas são, porém, como vimos, supressões reversíveis da evocação. Uma memória habituada ou extinta não está realmente esquecida: está, pelo contrário, suprimida no que diz respeito à sua expressão. Um aumento da intensidade do estímulo reverte a habituação; uma nova apresentação do estímulo condicionado reverte a extinção.

Repressão

Vizinho à extinção encontra-se o fenômeno que a Psicanálise denominou **repressão**. Trata-se de memórias declarativas, quase sempre episódicas, que o indivíduo simplesmente decide ignorar, e cuja evocação suprime, muitas vezes durante décadas. São aquelas memórias que decidimos tornar inacessíveis, cujo acesso bloqueamos. O conteúdo dessas memórias compreende episódios humilhantes, desagradáveis ou simplesmente inconvenientes do acervo de memórias de cada pessoa. Não inclui necessariamente extinção, embora possa ter algum componente disso; também não se trata de esquecimento, porque as memórias reprimidas podem voltar à

tona em todo seu esplendor espontaneamente, através da recordação de outras memórias ou através de sessões de psicanálise ou outro tipo de exame detalhado da autobiografia do sujeito. A repressão pode certamente ser voluntária; às vezes dizemos “não quero lembrar mais desse assunto” e o conseguimos. Mas, na imensa maioria das vezes, é totalmente involuntária ou inconsciente, e o cérebro nos poupa o esforço de almejá-la: reprime espontaneamente memórias que considera que poderiam nos ser desagradáveis ou prejudiciais.

A repressão envolve provavelmente sistemas corticais capazes de inibir a função de outras áreas corticais ou do hipocampo. Porém, não há nenhum estudo detalhado nem sistemático dos processos nela envolvidos. Não existe nenhum modelo de repressão em animais de laboratório, e é bem possível que eles não a manifestem; ou seja, é possível que se trate de um fenômeno peculiar aos humanos. Em humanos, estudos de ressonância magnética funcional têm revelado ativações do córtex pré-frontal ventromedial acompanhadas de redução do fluxo sanguíneo no hipocampo; mas só em repressões voluntárias. Não há como saber quando as outras irão acontecer.

É possível que exista repressão na negativa quase voluntária dos sujeitos deprimidos em lembrar fatos favoráveis de seu passado. É possível, também, que aconteça um fenômeno oposto na tendência quase automática dos deprimidos em lembrar episódios humilhantes, desagradáveis ou inconvenientes.

Misturas de memórias

Embora tenham valor descritivo e aplicação clínica, as classificações das memórias não devem ser tomadas ao pé da letra: a maioria se constitui de misturas de memórias de vários tipos, e/ou misturas de memórias antigas com outras que estão sendo adquiridas ou evocadas no momento.

Assim, enquanto estamos evocando qualquer experiência, conhecimento ou procedimento, ativa-se a memória de trabalho para verificar se essa informação consta ou não de nossos “arquivos”; evocam-se memórias de conteúdo similar ou não e misturam-se todas elas, às vezes formando, no momento, uma nova memória.

Enquanto estamos evocando qualquer experiência, conhecimento ou procedimento, ativa-se a memória de trabalho para verificar se essa informação consta ou não de nossos “arquivos”.

Difícil é evocar uma memória procedural (por exemplo, nadar) sem lembrar também alguma situação prévia em que esse ato nos tenha produzido prazer, desprazer ou medo, ou que tenha sido associada a alguma situação determinada. Recordaremos, de maneira inconsciente, a primeira vez que caímos numa piscina ou num rio, o temor que isso nos causou, e os movimentos defensivos que fizemos; lembraremos também como foi bom entrar na água uma ou mais vezes em que fazia calor ou como foi bom fazê-lo com a namorada ou com um filho.

Mais difícil ainda é adquirir ou evocar uma memória declarativa (por exemplo, a letra de uma canção), sem relacioná-la a outras (a da linguagem em geral, a da melodia dessa canção) e com memórias procedurais (a memória de como se faz para cantar), ativando ao mesmo tempo a memória de trabalho.

É comum confundir o rosto, o nome ou os atos de uma pessoa com os de outra. É comum confundir aniversários próprios e alheios. Isso ocorre em todas as idades, mas as pessoas mais velhas se tornam especialistas no assunto. Conheceram tanta gente ao longo de sua vida, que é natural confundir ou misturar fatos ou características de umas com os de outras. Minha mãe, já aos 70 anos, costumava misturar acontecimentos de minha vida com os de seu irmão, que era fisicamente um pouco parecido comigo.

A repetição da evocação das diversas misturas de memórias, somada à extinção parcial da maioria delas, pode nos levar à elaboração de **memórias falsas**.

Memórias acima de memórias

Nosso cérebro possui milhões de memórias e fragmentos de memórias. É sobre essa base que formamos ou evocamos outras. O conjunto de nossas memórias é semelhante àquelas cidades europeias ou asiáticas muito velhas, em que sucessivas construções ao longo de muitos séculos, muitas vezes umas

acima das outras, lhes dão um caráter e uma aparência própria. Ninguém que visite Roma poderá confundi-la com Atenas ou Londres, embora a arquitetura primitiva possa ter sido muito semelhante.

Assim somos, também, como indivíduos, os humanos e os demais animais.

É bom lembrar que a base sobre a qual formamos e evocamos memórias constantemente está constituída por “memórias e fragmentos de memórias”, mas principalmente por estes últimos. Temos mais memórias extintas ou quase-extintas no nosso cérebro do que memórias inteiras e exatas. Como vimos no capítulo anterior, é fácil demonstrá-lo: basta pedir a qualquer um que relate tudo o que aconteceu no ano passado ou no dia de ontem. Podemos fazê-lo em poucos minutos.

A imensa maioria das coisas que aprendemos ao longo de todos os dias de nossa vida se extingue ou se perde. Talvez a mais importante forma de esquecimento seja a extinção: a maioria das memórias que fomos juntando se perde por falta de reforço. Mas a perda simples, por lesão ou por falta de uso neuronal, desempenha também um papel essencial nesse processo. Lembremos aqui algo que poucos sabem: os seres humanos começam a perder neurônios na época em que aprendem a caminhar, entre os 9 e os 14 meses. A perda é maior no segundo ano de vida e depois se desacelera. A desapareição de neurônios pode se acelerar por doenças degenerativas (alcoolismo, Alzheimer, Parkinson) e causar problemas circunscritos às áreas mais afetadas em cada uma dessas doenças (Figura 2.4). Na maioria das pessoas, a morte neuronal gradativa faz com que, a partir de determinada idade (90 ou 100 anos) as células necessárias para cada função cerebral atinjam um limiar mínimo abaixo do qual essas funções ficam impossibilitadas. Isso acontece também com a memória. A perda de neurônios e a disfunção cerebral que delas resulta ocorre com velocidade variável em cada indivíduo: há pessoas de 100 anos que se encontram perfeitamente lúcidas, e outras de 80 que não.

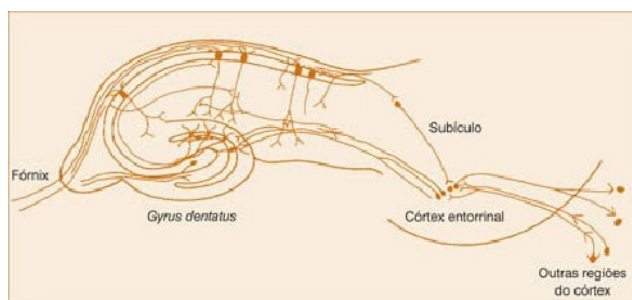


Figura 2.4

Estrutura interna do hipocampo e suas principais conexões intrínsecas (internas) e extrínsecas (desde ou para fora do mesmo). O principal contingente de axônios aferentes ao hipocampo provém do córtex entorrinal, que mantém conexões de ida e de volta com o resto do córtex. As fibras procedentes da área entorrinal fazem sinapse com as células do gyrus dentatus, que por sua vez emite axônios rumo à subárea CA3. Esta área envia alguns axônios para o subiculum, mais muitos para a subárea CA1. Os axônios de CA1 fazem sinapse com células do subiculum, que por sua vez emite fibras em direção à área entorrinal. Existem também conexões aferentes e eferentes de CA3 e em parte de CA1 através do fórnix. As fibras aferentes do fórnix são colinérgicas e vêm do núcleo medial do septum. As eferentes projetam-se ao o hipotálamo posterior e tem uma função de regulação endócrina. (As letras CA vêm do *latínus ammonis*, corno de Ammon, que se dava antigamente ao hipocampo.)

O uso contínuo da memória desacelera ou reduz o déficit funcional da memória que ocorre com a idade. As funções cerebrais são o exemplo característico de que “a função faz o órgão”. No referente à memória, **quanto mais se usa, menos se perde**. Perde antes a memória um indivíduo que dedica a maior parte de seu tempo a dormir ou a não fazer nada do que outro que se preocupa sempre em aprender, em manter sua mente ativa. Como veremos mais adiante, até a perda da memória da doença de Alzheimer, que costuma ser gravíssima, é menor nos indivíduos com educação superior, que adquiriram presumivelmente muitas memórias ao longo da vida. A perda de memórias pela falta de uso relaciona-se a uma propriedade neuronal conhecida há pelo menos meio século: a perda de função, seguida da atrofia das sinapses pela falta de uso. Essa propriedade foi estudada inicialmente na sinapse entre o nervo frênico e o diafragma; a estimulação repetida do nervo mantém a sinapse funcional; a secção do nervo atrofia a sinapse. Sobre como usar a memória para mantê-la, principalmente praticando o hábito da leitura, ver Capítulo 9.

[*] Para mais dados sobre a concepção moderna de memória de trabalho, consultar os artigos mais recentes de Joaquin Fuster e Patricia Goldman-Rakic no site EntrezPubmed ou qualquer outro acesso à Medline na internet.

Os mecanismos da formação das memórias

Em poucas áreas da Neurociência houve tantos avanços nos últimos 5 ou 10 anos como no referente aos mecanismos fisiológicos e moleculares da **formação** ou da **consolidação** das memórias.

As memórias não são adquiridas imediatamente na sua forma final. Durante os primeiros minutos ou horas após sua aquisição são suscetíveis à interferência por outras memórias, por drogas, ou por outros tratamentos (McGaugh, 1966 e 2000; Izquierdo, 1989). De fato, a formação de uma memória de **longa duração** envolve uma série de processos metabólicos no hipocampo e outras estruturas cerebrais que compreendem diversas fases e que requerem entre três e oito horas (Izquierdo e Medina, 1997; Izquierdo et al., 2006). Enquanto esses processos não estiverem concluídos, as memórias de longa duração são lábeis. O conjunto desses processos e seu resultado denominam-se **consolidação**.

A descoberta da consolidação veio de duas fontes. Por um lado, da observação popular, já no século XIX, de que após um traumatismo craniano os indivíduos esquecem seletivamente aquilo que havia acontecido nos minutos anteriores. De outro, da observação de dois pesquisadores alemães, Müller e Pilzecker, no ano 1900, de que muitas memórias interferem em outras adquiridas imediatamente antes (Izquierdo, 1989; McGaugh, 1996).

Ambas as observações indicam que aquilo que se aprende inicia processos nervosos que duram algum tempo além do ato do aprendizado em si, sem os quais não haverá memória. Müller e Pilzecker primeiro, McGaugh depois, chamaram a esses processos de **consolidação**.

Este capítulo e os dois seguintes referem-se fundamentalmente às memórias declarativas, episódicas ou semânticas, de curta e de longa duração. Os mecanismos da formação das memórias de procedimentos ou do *priming* são pouco conhecidos, porque foram muito pouco estudados em nível eletrofisiológico ou neuroquímico. Isso se deve ao fato de que raras vezes esses tipos de memórias falham, mesmo nas demências mais avançadas; motivo pelo qual são de menor interesse aplicado e concitaram menos esforços dos estudiosos do tema.

Os escassos estudos realizados sobre mecanismos de memórias procedurais ou “hábitos” revelaram, porém, mecanismos em princípio bastante semelhantes aos das memórias declarativas, só que ocasionalmente em outras áreas cerebrais (*striatum*, cerebelo) distintas das utilizadas para as memórias declarativas (ver referências em Izquierdo e Medina, 1997; Izquierdo et al., 2006; Kandel e Squire, 2000; Routtenberg, 2001).

Mecanismos da consolidação das memórias de longa duração

Os mecanismos da consolidação da memória de longa duração começaram a ser desvendados nos últimos 25 anos como consequência da descoberta de um processo eletrofisiológico descoberto em 1973, chamado de **potenciação de longa duração**. Isso consiste no aumento persistente da resposta de neurônios à breve estimulação repetitiva de um axônio ou um conjunto de axônios que fazem sinapses com elas (Figura 3.1). Nos anos seguintes foi descrita a **depressão de longa duração**, um fenômeno que constitui a imagem em espelho da anterior: a depressão (inibição) persistente de uma determinada resposta sináptica como consequência da estimulação repetitiva de uma via aferente.

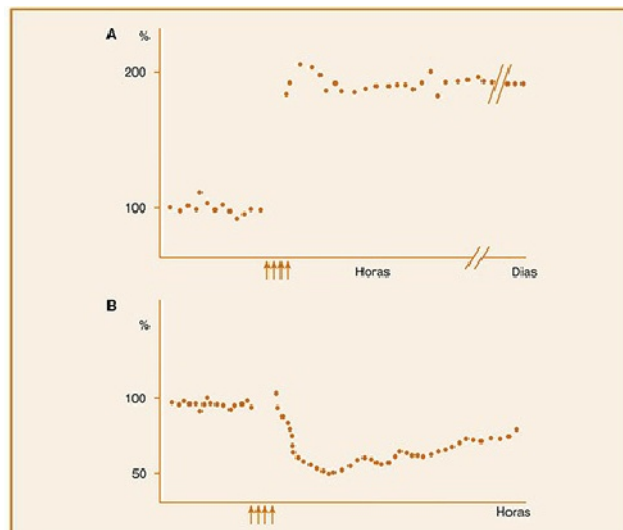


Figura 3.1

Potenciação de longa duração (A) e depressão de longa duração (B). Os gráficos são médias de dados de sete experimentos diferentes feitos por C. Barnes, N. Bazán, T. Bliss, J. U. Frey, M. Ito e K. Reymann. O eixo vertical mede as respostas pós-sinápticas obtidas em CA1 por estimulação das fibras procedentes de CA3, a razão de uma por segundo. As setas ilustram a aplicação de um estímulo repetitivo (4-100/segundo). No gráfico A, obteve-se potenciação, que dura vários dias. No gráfico B, obteve-se depressão de longa duração, que dura horas. Nunca foi medida esta última ao longo de dias.

Foram os primeiros processos eletrofisiológicos observados cuja duração podia ser medida não em segundos, mas em horas, semanas ou meses. Essa longa duração, similar à das memórias, levou muitos a considerá-los como possíveis “bases” dos processos de formação e armazenamento da memória.

Assim, na década de 1980 e na primeira metade dos anos de 1990, muitos pesquisadores procuraram estabelecer os mecanismos moleculares da potenciação e da depressão de longa duração. Os pioneiros foram Hansjürgen Matthies e colaboradores em Magdeburgo, na Alemanha Oriental; os que mais longe chegaram foram o próprio descobridor da potenciação de longa duração, Timothy Bliss, em Londres, Eric Kandel, em Nova York, e Julietta Frey, do antigo grupo de Matthies.

Os mecanismos foram estudados fundamentalmente no hipocampo de

roedores, examinando fatias dessa região em estudos *in vitro*. A estrutura interna do hipocampo aparece de maneira esquemática na Figura 2.4. Das várias sub-regiões do hipocampo, a mais estudada foi a chamada CA1, que é a mais larga e a mais medial; essa região é ativada pela estimulação das fibras que procedem da sub-área CA3. Os principais mecanismos da potenciação de longa duração em CA1 são apresentados no **Quadro 3.1** (ver Kandel e Squire, 2000)

Alguns dos passos referidos faltam ou apresentam-se modificados na potenciação de longa duração em outras sub-regiões do hipocampo (CA3, *gyrus dentatus*) ou em outras áreas do cérebro de mamíferos ou em tecidos nervosos de invertebrados. Porém, os mecanismos básicos desse fenômeno são os mencionados na maioria das áreas cerebrais estudadas, inclusive o neocórtex, e em estruturas nervosas de numerosas espécies (Kandel e Squire, 2000). Há fenômenos parecidos com a potenciação de longa duração em gânglios de moluscos e outras estruturas (Carew, 1996).

Quadro 3.1

Mecanismos da formação da potenciação de longa duração

1. Excitação repetida das células hipocâmpais através da estimulação dos **receptores glutamatérgicos do tipo AMPA**, assim chamados porque respondem tanto ao glutamato como a uma substância denominada ácido amino-hidroxi-metil-isoxazol-propionico. Os **receptores GABAérgicos do tipo A** inibem a indução de potenciação de longa duração.
2. Essa excitação leva a uma despolarização persistente da célula; esta obedece ao ingresso de sódio à célula, através do próprio receptor AMPA.
3. Como consequência da despolarização, a célula expulsa o íon magnésio que normalmente obtura **receptor glutamatérgico de tipo NMDA**, assim chamado porque é capaz de responder tanto ao glutamato quanto ao seu análogo, o ácido N-metil-D-aspartico. Uma vez “desentupido”, o receptor NMDA passa a ser “funcional” e a permitir o ingresso de cálcio à célula através do mesmo.
4. Em algumas áreas cerebrais, ativam-se também **receptores glutamatérgicos metabotrópicos** que, através de processos metabólicos, também aumentam a concentração do cálcio intracelular.
5. O aumento de cálcio intracelular estimula direta ou indiretamente uma série de enzimas chamadas **proteínas cinase**, das quais há vários tipos: as **proteínas cinase cálcio/calmodulina dependentes** (CaMKI, I, II, III e IV), as **proteínas cinase cálcio dependentes** (PKC), as **dependentes do GMPc** (PKG), as **dependentes do AMPc** (PKA) e as **proteínas cinase ativáveis extracelularmente** (ERKs) que,

até pouco tempo atrás, acreditava-se serem ativáveis apenas por agentes mitógenos. As proteínas cinase são enzimas (ou seja, catalisadores biológicos de natureza proteica) que regulam a transferência de íons fosfato desde o ATP a sítios específicos em diversas proteínas. A **fosforilação** das proteínas geralmente incrementa sua função. (A calmodulina é uma substância endógena presente nas células. GMPc é a sigla do guanililfosfato cíclico; AMPc é a sigla do adenosilfosfato cíclico, e ATP é sigla do adenosina-trifosfato. As três substâncias são nucleosídeos, parentes próximos dos nucleotídeos que formam parte da sequência do DNA e dos diversos tipos de RNA).

6. As proteínas cinase CaMKII e PKC favorecem a fosforilação dos diversos tipos de receptores ao glutamato; ao fazê-lo, os ativam. A fosforilação do receptor glutamatérgico de tipo AMPA, por exemplo, por intervenção da CaMKII, dura várias horas após a indução de potenciação de longa duração.
7. O papel das proteínas cinase varia conforme a enzima e sua localização: pré--sináptica (nas terminações axônicas estimuladas) ou pós-sináptica (na célula inervada por esses axônios). A PKG é necessária nos primeiros minutos após a indução de potenciação de longa duração; participa na liberação de óxido nítrico e outras substâncias pequenas que estimulam a transmissão glutamatérgica. A PKC pré-sináptica fosforila uma proteína chamada GAP-43, que também regula a liberação de glutamato. Posteriormente, e durante 30-60min, outras isoformas de PKC diferentes das que se encontram nas terminações pré-sinápticas, participam em diversos processos pós-sinápticos, que incluem a fosforilação dos próprios receptores glutamatérgicos. Junto com a PKC pré--sináptica, o NO (óxido nítrico) e o CO (monóxido de carbono), sintetizados pós-sinápticamente em conjunção com a ação da enzima proteína cinase G (GMP cíclico dependente), difundem para a terminal pré-sináptica e promovem também a liberação de glutamato.
8. As ERKs e a PKA também fosforilam receptores glutamatérgicos; mas seu papel crucial consiste na fosforilação de fatores de transcrição de DNA presentes no núcleo das células, 2-6h após a indução da potenciação de longa duração.
9. O principal fator de transcrição estimulado por essas duas enzimas denomina-se CREB (do inglês “cAMP responsive-element binding protein”). A ativação do CREB, 2-6h depois de iniciada a potenciação de longa duração, leva o núcleo das células pós-sinápticas a produzir mRNAs (RNAs mensageiros) que “ordenam” a síntese de numerosas proteínas nos ribossomos. Algumas dessas proteínas são outros fatores de transcrição, que voltam para o núcleo (c-Fos, zif-268) ou se transladam a outros lugares da célula. Outras são proteínas de adesão celular, que são transportadas às sinapses dessas células, alterando sua superfície e, portanto, aumentando ou diminuindo sua função.
10. Em muitos dendritos há um aparelho de síntese proteica que prescinde da síntese de mRNAs pelo núcleo e atua formando-as a partir do uso de mRNAs preexistentes. Trata-se de um sistema que originalmente foi descrito em células tumorais e que, nos dendritos apicais de CA1, é imprescindível para a síntese de GluR1 – uma das proteínas que compõem o receptor glutamatérgico AMPA – e outras proteínas também essenciais para a transmissão sináptica e a memória. Esse sistema extrarribossomal de síntese proteica denomina-se mTOR, sigla da expressão inglesa *mammalian target of*

rapamycin (alvo para a rapamicina nos mamíferos), e é justamente inibido pelo antibiótico rapamicina. O sistema mTOR depende do fosfoinositol-3-fosfato, da PKA e do BDNF para ser ativado.

Na Alemanha, Julietta Frey, em colaboração com o britânico Richard Morris, postulou em 1998 que nos dendritos em que ocorre uma LTP (do inglês, *long-term potentiation*) são produzidas certas proteínas que podem passar para outras sinapses vizinhas e/ou estimuladas numa sequência temporal próxima, o que as incita a também produzir LTP ou aumentá-la se esta estiver sendo produzida. O fenômeno chama-se “etiquetamento sináptico” (*synaptic tagging*) e permitiria explicar a característica associativa da LTP, que faz com que mais de uma sinapse além da estimulada possa também ser potenciada, e também a generalização da cada LTP a sinapses vizinhas ou estimuladas poucos segundos depois. De fato, foi adotado como a explicação mais plausível para o fato conhecido de que a consolidação de certos comportamentos muito próximos a outros podem potenciar a consolidação destes últimos: por exemplo, a habituação a um campo aberto pouco antes de uma esquivia inibitória ou de um reconhecimento de objetos [três tarefas que utilizam o hipocampo] pode melhorar a gravação destas últimas (Ballarini et al., 2009).

Há fenômenos parecidos com a potenciação de longa duração em gânglios de moluscos e outras estruturas.

Alguns dos passos referidos faltam ou apresentam-se modificados na potenciação de longa duração em outras sub-regiões do hipocampo (CA3, gyrus dentatus) ou em outras áreas cerebrais (Izquierdo et al., 2006).

Alguns dos dados do Quadro 3.1 estão ilustrados na **Figura 3.3**. Tanto a sequência exposta no Quadro 3.1 como os esquemas da **Figura 3.3** se aplicam igualmente à potenciação de longa duração (LTP) medida no hipocampo (Figura 3.1; Izquierdo e Medina, 1997; Kandel e Squire, 2000; Izquierdo et al., 2006).

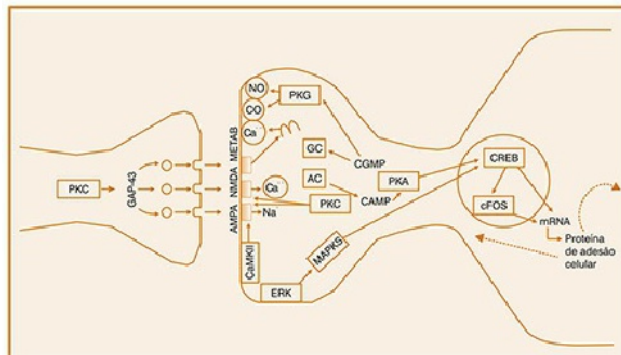


Figura 3.3

Mecanismos moleculares da formação de memórias. A figura ilustra uma sinapse glutamatérgica, com as principais enzimas e sistemas a ela vinculados. A sequência dos passos correspondentes e suas inter-relações estão comentadas no Quadro 3.2. Esta sequência é também aplicável, em boa parte, à potenciação de longa duração (Quadro 3.1).

Depressão de longa duração

Na depressão de longa duração (LTD, do inglês *long-term depression*)

participam vários dos processos mencionados acima. Há inicialmente uma ativação de receptores glutamatérgicos AMPA e, a seguir, NMDA, e posteriormente uma ativação da CaMKII e da PKC. Mas estas últimas ocorrem em menor grau, e seu efeito é rapidamente cancelado pela ação de **fosfatases**, enzimas que retiram o íon fosfato das proteínas. Através de um mecanismo ainda pouco conhecido, os receptores glutamatérgicos que ficaram fosforilados por pouco tempo são trasladados desde a membrana sináptica ao interior da célula, ficando assim indisponíveis para seu uso na transmissão neural (Figura 3.2).

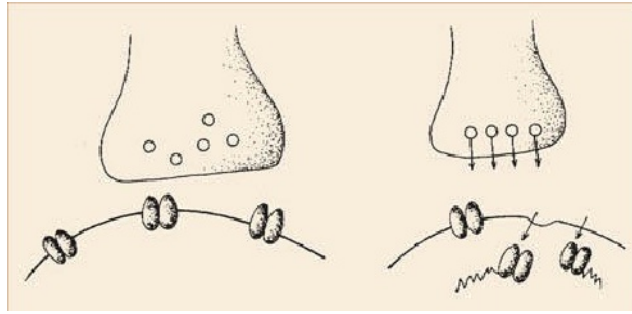


Figura 3.2

Internalização de receptores glutamatérgicos na depressão de longa duração. A súbita liberação de glutamato sobre os receptores AMPA de um dendrito pode, em determinadas circunstâncias, ativar a interação destes com proteínas da região pós-sináptica que se ligam ao receptor e o transportam para dentro dos dendritos.

A LTD foi proposta na década de 1980 como modelo para a habituação e a extinção; ou seja, aprendizados que consistem na inibição de uma resposta: no primeiro caso, a um estímulo neutro; no segundo, a um estímulo que tinha sido previamente condicionado (ver capítulo anterior). Porém, essa proposta não vingou. A habituação e a extinção podem durar muitos meses ou anos; a depressão de longa duração nunca foi medida além de umas poucas horas. Por outro lado, um novo treinamento pode reverter em questão de segundos uma habituação ou uma extinção: um aumento da intensidade do estímulo pode reverter rapidamente uma habituação (Figura 2.3); a reapresentação do estímulo incondicionado pode interromper instantaneamente uma extinção, por exemplo. Nada semelhante a isso foi observado na depressão de longa duração. Hoje em dia, se acredita que a LTD pode participar, quer no hipocampo, quer fora dele, como base da consolidação de algumas tarefas que não envolvem aumento, e sim diminuição da eficiência sináptica. Vários aprendizados que utilizam o cerebelo baseiam-se em LTD (os interessados podem consultar no *site* EntrezPubMed).

Como se formam e se consolidam as memórias de longa duração?

A determinação da sequência dos processos envolvidos na gênese, na consolidação e na manutenção da potenciação de longa duração levou a tentar verificar se eles são aplicáveis também à formação, à consolidação e à manutenção das memórias declarativas.

Para esse propósito, foi escolhida uma tarefa muito simples, que utiliza o hipocampo e que se adquire em poucos segundos, como a potenciação de longa duração: a **esquiva inibitória** ou **esquiva passiva**. Repetindo o descrito no Capítulo 2, essa tarefa envolve a formação de uma memória declarativa na qual o animal aprende a inibir uma resposta (descer de uma plataforma, entrar num outro compartimento) para não receber um estímulo aversivo (um choque elétrico, por exemplo). Esta memória corresponde àquela em que os humanos evitam botar os dedos na tomada ou entrar numa rua perigosa, ou aprendem a olhar à esquerda antes de atravessar uma rua. (Na Inglaterra e Japão, a resposta correta é olhar à direita: o trânsito, lá, é pela mão oposta). A esquiva inibitória é uma memória episódica (lembramos o episódio pelo qual a aprendemos: o dia em que botamos os dedos na tomada) e também semântica (aprendemos a evitar TODAS ou pelo menos A MAIORIA das circunstâncias perigosas: um conhecimento episódico se torna de valor semântico).

Os laboratórios mais ativos nessa busca foram os de Steven Rose, na Inglaterra; Ciaran Regan, na Irlanda; Mark Bear, Robert Malenka e Thomas Carew, nos Estados Unidos; José Maria Delgado-García e Agnès Gruart, na Espanha; Yadin Dudai, em Israel; Jorge Medina, em Buenos Aires, e o meu, em Porto Alegre – que trabalhamos associados. Carew trabalhou basicamente em um molusco denominado *Aplysia*, Rose trabalhou fundamentalmente sobre esquiva inibitória em pintos, e os demais grupos trabalhamos fundamentalmente com roedores. A coincidência dos resultados obtidos em pintos e em ratos é realmente extraordinária, apesar da diferença entre espécies e estruturas nervosas estudadas. A sequência de processos moleculares através da qual se consolidam as memórias é praticamente idêntica em ratos e em pintos, e só difere em detalhes do observado em moluscos ou em insetos (Carew, 1996; Izquierdo et al., 2006).

Aprendemos a evitar TODAS ou pelo menos A MAIORIA das circunstâncias perigosas: um conhecimento episódico se torna de valor semântico.



Os estudos foram realizados através de dois métodos básicos:

- A microinjeção, em áreas localizadas do cérebro, de drogas com ações moleculares específicas: agonistas ou antagonistas glutamatérgicos ou de outros receptores estimulantes ou inibidores enzimáticos. As microinjeções são dadas a tempos precisos nas regiões envolvidas na memória.
- A medição bioquímica das propriedades desses receptores, assim como da atividade de cada uma das enzimas envolvidas nos processos.

Devido à natureza dos experimentos, foi essencial trabalhar com uma tarefa de aquisição muito breve e realizada numa única sessão. Os resultados obtidos numa tarefa que requeira muitas sessões ou sessões longas para sua aprendizagem teriam sido de difícil interpretação, já que envolvem misturas de diferentes fases da consolidação entre si e/ou com processos de reaquisição ou evocação. De fato, como veremos, nunca foi possível chegar a conclusões claras em tarefas mais longas ou complexas, justamente por este motivo: os autores não conseguem distinguir uma fase da outra.

Em muitos casos, o ponto de partida dos experimentos (que drogas injetar ou que enzimas medir, e quantos minutos antes ou depois da aquisição) foram os achados obtidos no estudo da potenciação de longa duração. Porém, em alguns casos, ocorreu o contrário: os achados obtidos nos experimentos sobre memória sugeriram a pesquisa correspondente levada a cabo na análise da potenciação de longa duração. Os resultados dos experimentos comportamentais levaram a determinar que muitos dos passos enumerados anteriormente como substratos da formação da potenciação de longa duração intervêm também nos processos de formação e consolidação das memórias do aprendizado de esquila inibitória na região CA1 do hipocampo do rato (Izquierdo e Medina, 1997; Izquierdo et al., 2006).

Fundamental foi o achado paralelo, por dois grupos diferentes, de LTP da sinapse entre colaterais axônicas da subárea CA3 do hipocampo com as células piramidais de CA1 durante a consolidação tanto da esquila inibitória (Whitlock et al., 2006) quanto do aprendizado de piscar um olho de maneira condicionada (Gruart et al., 2006). Este achado foi recentemente estendido a

outras tarefas, como a de reconhecimento de objetos (Clarke et al., 2010), que pouco tem a ver com as duas anteriores; o qual permite supor que, de fato, ou a sequência de processos bioquímicos que subjacem à LTP ou a própria LTP são a base dos processos de consolidação das mais diversas memórias. De maneira importante, a produção de uma LTP antes da aquisição das tarefas mencionadas oclui a consolidação das tarefas, o que sugere fortemente (ou comprova) que esta requer os mesmos processos bioquímicos que a LTP (Clarke et al., 2010).

Uma forma de aprendizagem bastante estudada e que deu resultados claros e muito semelhantes aos do **Quadro 3.2** é a **aversão condicionada a um sabor**. À diferença das anteriores, nesta última tarefa o papel central não é desempenhado pela região CA1 do hipocampo, e sim pelo córtex do lobo da ínsula. Na aversão a um sabor, o animal associa a ingestão de um alimento com um estado de mal-estar geral induzido pela injeção de uma substância tóxica. A resposta condicionada consiste em evitar, a partir dessa ocasião, o alimento; como se o animal pensasse “deve ser aquilo que comi”. O equivalente humano a esse tipo de aprendizado é comum nas crianças, em que a ingestão de suco de laranja, por exemplo, passa a ser associada com a de algum remédio, causando então a evitação do suco de laranja durante anos. Os mecanismos moleculares deste tipo de memória, no lobo da ínsula, são

~~muito similares~~ muito similares aos relatados no Quadro 3.2 para a esQUIVA INIBITÓRIA (Dudai

Um passo adiante na determinação das áreas envolvidas nas memórias foi dado pelas modernas técnicas de imagens, das quais a mais usada é a ressonância magnética funcional (fMRI).

Deve-se salientar que foi essencial, como precursora dos estudos neuroquímicos, a longa tradição de pesquisas sobre o comportamento de animais ou de pessoas com lesões em diferentes regiões do sistema nervoso

central: experimentais, as primeiras, e secundárias a tumores, cirurgias malsucedidas ou acidentes as segundas. Esses estudos levaram a focalizar a atenção primordialmente no hipocampo e em suas conexões, incluindo várias regiões corticais e áreas moduladoras como o núcleo amigdalino e outros.

Porém, os estudos sobre lesões cerebrais foram e são sempre indefinidos em relação à participação de uma ou outra área em passos definidos dos processos de consolidação ou outros, ou na possibilidade, hoje já amplamente demonstrada experimentalmente, de que outras regiões cerebrais assumam o papel da área extirpada ou lesada, através da geração de novas vias nervosas que suprem o papel da que falta. Esses problemas são comuns aos modelos de animais com lesões não anatômicas, nas genômicas: os “nocautes” (*knockouts*) em que a expressão de determinado gene é suprimida ou os “transgênicos” em que ela é alterada.

Um passo adiante na determinação das áreas envolvidas nas memórias foi dado pelas modernas técnicas de imagens, das quais a que hoje mais se usa é a ressonância magnética funcional (fMRI). Essas técnicas medem indiretamente a ativação metabólica de uma ou outra região do cérebro enquanto cada indivíduo – animal ou humano – está formando ou recordando memórias de um ou outro tipo, relativas a um momento em que o indivíduo não se encontra nessa situação; não medem, porém, os processos metabólicos envolvidos. Assim, a única metodologia realmente apropriada para a análise dos processos moleculares da formação ou da consolidação das memórias, ou de outros aspectos destas, é a combinação da análise bioquímica detalhada e da farmacologia molecular, como indicado acima.

Quadro 3.2

Mecanismos da formação da memória de longa duração em ca

- 1-4. Excitação repetida das células hipocampais através da estimulação de **receptores glutamatérgicos AMPA, NMDA e metabotrópicos**, assim chamados porque respondem tanto ao glutamato quanto a uma substância denominada ácido amino-hidroxi-metil-isoxazol-propionico. Os receptores **GABAérgicos do tipo A**, no hipocampo e no córtex entorrinal, inibem o início da formação de memória de longa duração. Simultaneamente, ativação de receptores **colinérgicos** de tipo muscarínico e **noradrenérgicos**, que modulam a ação dos anteriores.
5. Entrada de cálcio às células e ativação subsequente de várias proteínas cinase.

A PKC ativa três enzimas pós-sinápticas: a óxido nítrico sintetase, que produz óxido nítrico (NO), a heme-oxigenase, que produz monóxido de carbono (CO), e a enzima que produz o fator de ativação plaquetário, PAF. O NO e o CO são gases e difundem através da membrana rumo àquela da terminação pré-sináptica; o PAF é um lipídio que atravessa a membrana dendrítica e também se dirige rumo à terminação axônica. As três substâncias, através de mecanismos

*que promovem a liberação de glutamato, aumentam a eficiência dessa sinapse durante vários minutos. Estes mecanismos não parecem ser importantes para a potenciação de longa duração, mas **são necessários** para a formação da memória em CA1.*

- 6,7. A ativação da PKC e sua função sobre a proteína GAP-43, e a da CaMKII e sua função fosforiladora sobre a sub-unidade receptora do receptor AMPA são análogas na potenciação de longa duração e na formação da memória, em CA1.
8. *O papel da ativação da MAPK e da PKA são diferentes. Na potenciação de longa duração, a cadeia da **MAPK** participa nos processos iniciais; na formação da memória de longa duração, essa cadeia enzimática **intervém 3h** ou mais depois da aquisição da tarefa. Na potenciação de longa duração não parece haver um papel importante da **PKA** nos primeiros minutos após a indução desse processo. Já na formação das memórias, essa cadeia enzimática **intervém duas vezes**: a primeira, nos primeiros minutos após a aquisição; a segunda, 2-6h mais tarde.*
9. *Os picos de atividade da PKA são acompanhados de um **aumento simultâneo de P-CREB nuclear**. O CREB nuclear participa em processos que levam à síntese de proteínas muito diversas. Algumas dessas proteínas repõem as que têm sido utilizadas nos processos anteriores; outras são, como na potenciação de longa duração, proteínas de adesão celular* (O'Connell et al., 1997).
10. *O segundo pico de PKA, 2-6h após o início da memória (aquisição) é altamente regulável por **receptores dopaminérgicos tipo D1/D5, noradrenérgicos** do tipo β e, finalmente, **serotoninérgicos tipo 1A**. Os dois primeiros estimulam e os serotoninérgicos inibem a enzima **adenilil ciclase**, que produz **AMPc**, o cofator imprescindível para a ação da PKA. Assim, indiretamente, os receptores D1 e β estimulam e os serotonérgicos 1A inibem a atividade da PKA, levando a uma **facilitação** ou a uma **depressão** da consolidação da memória respectivamente.*

O resultado das experiências bioquímicas e farmacológicas/moleculares sobre a formação das memórias nos levou a determinar com bastante precisão a sequência de passos moleculares subjacentes à consolidação das memórias de longa duração. Os mesmos encontram-se expostos no Quadro 3.2, no qual utilizamos os mesmos pontos demonstrados para os mecanismos da potenciação de longa duração, com o acréscimo, em cada caso, se necessário, das diferenças entre ambos os processos, em *itálico*. Como pode se observar, os mecanismos da formação ou da consolidação da memória de longa duração, no hipocampo, são essencialmente os mesmos descritos para a LTP em CA1.

É importante salientar que o ponto 10 envolve nada menos do que uma parte fundamental do mecanismo dos processos de **modulação** das memórias

nas várias horas subsequentes à sua aquisição por vias nervosas vinculadas ao nível de alerta, ao grau de ansiedade e ao estado de ânimo. Veremos esse aspecto em detalhe no Capítulo 6. Os passos 1-4 e 7-10 foram todos corroborados por observações em animais “nocautes” ou transgênicos em que a expressão dos genes que codificam para um ou mais receptores, enzimas ou fatores mencionados (subunidades dos receptores NMDA, da PKC, CaMKII, da PKA ou o CREB) estava suprimida ou modificada (ver bibliografia em Izquierdo e Medina, 1997; Izquierdo et al., 2006).

Ao percorrer cada um dos passos relatados anteriormente, percebe-se que cada um deles leva ao seguinte e, portanto, a uma alteração subsequente em nível molecular, de tal forma que o mecanismo básico da formação de potenciação de longa duração, ou de memória declarativa de longa duração, é constituído por fenômenos que determinam a alteração duradoura da função das sinapses envolvidas em cada caso. Fica, assim, fortalecida a hipótese de que a consolidação da memória ou das memórias possui um mecanismo essencialmente igual ao da LTP (ou, em alguns casos, ao da LTD, ver Kandel e Squire, 2000 e Izquierdo et al., 2006). Fundamental nesta conclusão são a sequência precisa e o *timing* dos processos metabólicos subjacentes à consolidação da memória, assim como a natureza exata desses processos, que provou ser essencialmente a mesma descrita para a LTP (Izquierdo e Medina, 1997; Izquierdo et al., 2006; Whitlock et al., 2006). De fato, coexistem a consolidação e a geração de LTP da sinapse CA3-CA1 medida eletrofisiologicamente em várias tarefas de diversa índole enquanto o animal as consolida (Whitlock et al., 2006; Gruart et al., 2006; Izquierdo et al., 2006; Clarke et al., 2010).

Em muitas outras formas de aprendizagem nos roedores, a índole dos processos moleculares envolvidos na formação das memórias é basicamente a mesma, mas a sequência desses processos não é; ao ponto desta última ser, em muitos casos, formalmente incompatível com a ocorrência simultânea de uma potenciação de longa duração.

Entre as formas de memória que aparentemente também utilizam a sequência de processos hipocampusais descritos no Quadro 3.2, há três que são

muito utilizadas como modelos animais:

- 1 As diversas variedades de “medo condicionado”, em que os animais são treinados pela exposição reiterada e prolongada a um estímulo condicionado sensorial determinado (um tom, uma luz) ou

indeterminado (um ambiente).

- 2 A família de “aprendizagens espaciais”, em que o estímulo condicionado é um conjunto de estímulos visuais colocados a distância do animal, nos quais a resposta instrumental consiste em percorrer certa distância na água (“labirinto aquático de Morris”) ou num labirinto geralmente de madeira, de vários braços.
- 3 A memória de reconhecimento, quer de objetos, quer de outros animais da mesma espécie, que é o modelo de uma forma de memória que falha muito na doença de Alzheimer. Coloca-se um rato ou um camundongo na presença de dois objetos diferentes, num ambiente restrito. O animal passa um tempo mais ou menos igual explorando ambos objetos. Numa seguinte sessão troca-se um deles por outro. O animal dedica sua exploração preferencialmente ao objeto novo: reconhece o que ficou na caixa anteriormente como “já visto”. O mesmo pode ser feito usando outros animais da mesma espécie em vez de objetos: o rato ou camundongo é exposto através de um vidro a outro rato ou camundongo e gasta certo tempo cheirando-o ou se aproximando dele. Se, numa sessão seguinte, o mesmo “visitante” for apresentado, o animal o explorará menos, porque o reconhece. Se o animal “visitante” for outro, o animal “residente” o explorará intensamente porque se dá conta de que ele é novo (Clarke et al., 2010).

Porém, em nenhuma dessas tarefas foi possível chegar a conclusões tão completas como as do Quadro 3.2 em termos do conjunto de processos envolvidos e sua sequência detalhada. Isso se deve ao fato de que, sendo as sessões de aquisição longas ou repetidas, misturam-se nelas diferentes fases da consolidação, ou então a aquisição com a consolidação e/ou a evocação (Rose, 1995; Izquierdo e Medina, 1997; Izquierdo et al., 2006).

A tarefa de reconhecimento de objetos está sendo cada vez mais utilizada como modelo experimental, porque não envolve nenhuma estimulação aversiva, e porque um mesmo animal pode ser utilizado várias vezes, variando os objetos em cada ocasião.

Plasticidade neuronal e memória

A explicação mais provável para o uso da sequência de mecanismos do Quadro 3.2 para a consolidação de muitos tipos de memória é que muitas células nervosas, entre elas em particular as células piramidais da região CA1 do hipocampo, têm um conjunto de mecanismos que lhes permitem desempenhar **funções plásticas**. Denomina-se **plasticidade** o conjunto de processos fisiológicos, em nível celular e molecular, que explica a capacidade das células nervosas de mudar suas respostas a determinados estímulos como função da experiência. Eletrofisiologicamente, a plasticidade se manifesta como LTP ou LTD. Comportamentalmente, através da aquisição de um aprendizado e da formação de uma memória.

Plasticidade é o conjunto de processos fisiológicos, em nível celular e molecular, que explica a capacidade das células nervosas de mudar suas respostas a determinados estímulos.

Interações do hipocampo com outras áreas cerebrais na formação de memórias

A região CA1 do hipocampo é a principal protagonista da formação de memórias declarativas em mamíferos (Izquierdo e Medina, 1997; Izquierdo et al., 2006). Porém, ao contrário do que ocorre na potenciação ou na depressão de longa duração, no relativo à memória, não atua isolada do resto do cérebro.

Dentro do hipocampo, CA1 emite fibras excitatórias a uma região vizinha chamada subículo que, por sua vez, emite fibras excitatórias que fazem sinapse com células do vizinho córtex entorrinal. Esta, por sua vez, emite axônios ao *gyrus dentatus*, que projeta a outra região denominada CA3, cujos axônios fazem sinapses excitatórias com as células piramidais de CA1. Este circuito foi descrito pela primeira vez pelo grande neuroanatomista e literato espanhol don Santiago Ramón y Cajal, no início do século XX; seu conhecimento mais detalhado provém de pesquisas de vários laboratórios de muitos países na segunda metade desse século. Estudos recentes evidenciaram que o circuito interno do hipocampo,

CA1→Subiculum→Córtex entorrinal→*Gyrus dentatus*→CA3→CA1 (Figura 2.4) é funcionalmente ativo e capaz de reverberar muitas vezes por segundo em condições fisiológicas (ver Izquierdo e Medina, 1997). Na verdade, pode-se afirmar que CA1 não é mais do que um componente de um circuito funcional que representa um verdadeiro sistema, o sistema hipocampal. Como mencionado acima, vários elementos deste sistema (*gyrus dentatus*, CA3) são também capazes de evidenciar plasticidade, pelo menos sob a forma de potenciação de longa duração.

As Figuras 2.1, 2.4 e 9.1 ilustram algumas das principais conexões extrínsecas do sistema hipocampal; a última delas já mostrando seu prejuízo na doença de Alzheimer. O córtex entorrinal emite fibras ao *gyrus dentatus* e recebe fibras do subículo. Além disso, o córtex entorrinal possui, por sua vez, importantes conexões aferentes e eferentes com o córtex pré-frontal (onde se processa a memória de trabalho), os córtices associativos parietal, occipital e cingulado anterior, e com o restante do córtex do lobo temporal. Além do qual, também existem numerosas interconexões horizontais entre as diversas áreas corticais: do pré-frontal para o parietal, deste para o temporal, etc.

A intervenção seriada dos vários processos moleculares subjacentes à consolidação das memórias, em CA1, mencionada no Quadro 3.2, aplica-se de forma rigorosa à esquivia inibitória. Mas a maior parte das evidências indica que é essencialmente a mesma nas mais diversas formas de aprendizagem e memória (Carew, 1996; Izquierdo e Medina, 1997). Varia ligeiramente segundo a tarefa analisada, mas não na sua essência: em algumas situações, a fase dependente de CaMKII é mais longa ou mais breve; em outras, os dois picos de intervenção da PKA estão mais próximos ou distantes (Izquierdo e McGaugh, 2000). Mas, nas diversas formas de plasticidade, participa o conjunto dos processos bioquímicos mencionados no Quadro 3.2, que são parecidos aos da potenciação de longa duração (Quadro 3.1), ainda que nem sempre na mesma sequência rigorosa.

Saturação e oclusão

Isso faz com que, de fato, o uso desse conjunto de processos moleculares para construir uma potenciação de longa duração ou uma memória determinada, na mesma sequência mencionada no Quadro 3.2 ou em

outras, possa saturar os sistemas metabólicos das células piramidais de CA1 e impedir a formação consecutiva de outra memória ou de outra potenciação (Clarke et al., 2010). A sensação quase física que todos experimentamos alguma vez de que, ao acabar determinada atividade intelectual, como um período de estudo intenso ou uma aula, “não cabe mais nada em nossa cabeça”, corresponde a um fato real. A pré-exposição a uma potenciação de longa duração ou a um aprendizado alimentício compromete a capacidade do sistema hipocampal de aprender outra tarefa similar ou diferente durante vários minutos ou horas: usa-se, cada vez, uma porcentagem bastante grande da “capacidade” bioquímica “instalada” do hipocampo. Essa necessidade que nos invade, depois de duas ou três aulas ou palestras consecutivas, de que nos é necessário sair um pouco, “esticar as pernas” e tomar um cafezinho antes de encarar a próxima aula ou palestra, corresponde a um fenômeno real, não imaginário.

A pré-exposição a uma potenciação de longa duração ou a um aprendizado alimentício compromete a capacidade do sistema hipocampal de aprender outra tarefa similar ou diferente durante vários minutos ou horas.

Veremos no Capítulo 5 que essas áreas corticais participam também da evocação das memórias e, no Capítulo 6, que boa parte da modulação da memória por sistemas vinculados ao nível de alerta, à ansiedade e aos estados de ânimo é exercida sobre essas áreas, ao mesmo tempo que no hipocampo.

A base biológica da formação das memórias

Don Santiago Ramón y Cajal postulou, em 1893, que o armazenamento das memórias obedece a alterações morfológicas das sinapses envolvidas em cada uma delas. As alterações, segundo Cajal, poderiam consistir em alargamentos, estreitamentos, bifurcações ou outras mudanças estruturais das sinapses. O sábio espanhol não via, racionalmente, possibilidade de que pudesse haver câmbios tão profundos como os produzidos pela formação de

memórias, sem que houvesse uma alteração anatômica e fisiológica que os sustentasse.

De fato, nas memórias mais simples, muda, como vimos, nada menos que a resposta a um determinado estímulo; ou seja, mudam as conexões funcionais entre o indivíduo e o mundo que o rodeia, entre as vias aferentes que permitem a percepção e a análise dos estímulos, e as vias eferentes que levam as respostas do organismo. Nas memórias mais complexas (a memória semântica de toda a medicina, por exemplo, ou a de uma longa partitura musical) muda muito mais: muda, na relação entre cada ser e o universo, nada menos que a base do conhecimento que o os primeiros têm do segundo.

Como vimos, a ativação **plástica** de algumas vias nervosas envolvendo o hipocampo e suas conexões, por meio de uma série de passos moleculares, causa a alteração primeiro funcional (adesão celular) e, finalmente, morfológica das sinapses. Quem mais estudou esses fenômenos foi o norte-americano William Greenough (1985).

O conceito atualmente vigente é o de que Ramón y Cajal, há mais de um século atrás, tinha razão. Há consenso entre todos os pesquisadores da área de que, realmente, as memórias consistem na modificação de determinadas sinapses de distintas vias, que incluem o hipocampo e suas principais conexões. Como veremos no Capítulo 5, as áreas envolvidas na evocação das memórias declarativas são justamente estas. De um ponto de vista operacional, as memórias nada mais seriam do que alterações estruturais de sinapses, distintas para cada memória ou tipo de memórias.

É fácil entender que as modificações estruturais das sinapses causarão alterações funcionais óbvias. Por exemplo, ao se ramificar uma terminação axônica ou um dendrito, haverá, de fato, novas sinapses. Ao se alargar a superfície da terminação pré-sináptica ou a da área dendrítica que está à sua frente, aumentará a eficiência dessa sinapse. Se, em vez disso, ocorre um estreitamento dessas áreas, haverá uma diminuição da eficiência dessa sinapse.

O início das transformações sinápticas que são a base das memórias devem-se à ação de proteínas cinase sobre receptores (CaMKII sobre GluR1,

PKA sobre outros receptores glutamatérgicos) e sobre liberação de glutamato (PKC agindo sobre GAP-43, e via NO/PKC) e, mais tarde, deslocadas essas enzimas ao núcleo junto com as ERKs, estimulando fatores de transcrição que, ao gerar mRNAs, estimulam a síntese de proteínas sinapse-específicas; e/ou estimulação pelas enzimas mencionadas e pelo fosfoinositol-3-fosfato,

por uma ativação do sistema mTOR dependente para a síntese protéica extrarribossomal. Certamente cada padrão específico de ativação sináptica no treino deve estimular sinapses diferentes. Inicialmente, e durante as primeiras 16-24h após o término de um treino, provavelmente as memórias são sustentadas por glicoproteínas sintetizadas em CA1 ou regiões equivalentes de aves ou insetos, incorporadas às membranas sinápticas. Posteriormente, acredita-se em algum processo autorregenerativo envolvendo transformações do DNA das regiões envolvidas, por metilação ou outras mudanças covalentes. De fato, na medida em que a idade avança, detecta-se mais metilação no DNA de hipocampo de animais de experimentação, sugerindo que isso possa ser consequência de seu uso na formação reiterada de memórias. Em alguns tipos de aprendizado e na formação das correspondentes memórias pode ser que intervenha LTD em vez de LTP; há evidências de que esse seja o caso de algumas memórias formadas no cerebelo, por exemplo. Para informações sobre os muitos tipos de modificações estruturais e funcionais que ocorrem na sinapse devido a seu uso ou falta de uso, e principalmente daquelas secundárias à formação de memórias, é útil consultar a bibliografia mais recente no site EntrezPubMed ou outro com acesso amplo ao sistema da Medline, na internet. As alterações das diversas sinapses de cada uma das redes que compõem cada memória determinam por que os indivíduos passam a responder de maneira diferente a um estímulo que inicialmente era neutro ou causava outras respostas. Para as memórias mais complexas, onde se lê “estímulo”, deve-se ler “conjuntos” ou “complexos” ou “constelações” de estímulos; e onde se lê “resposta” deve-se ler “respostas”, ou também “formas de pensar”, “atitudes” ou “conhecimentos”.

Quantas sinapses será preciso modificar para que um indivíduo possa guardar uma determinada memória? Obviamente, isso dependerá do tipo de memória. Se for uma memória relativamente simples (esquiva inibitória: não descer de uma plataforma, não botar os dedos na tomada), uns poucos milhões de sinapses em seis ou sete regiões cerebrais poderão explicar o processo. Se for uma memória semântica complexa (toda a medicina, toda

uma partitura), envolverá vários bilhões de sinapses em muitas áreas cerebrais. Os números não são exagerados: no cérebro humano há uns 80 bilhões de neurônios; dois e meio milésimos deles (200 milhões) são células piramidais do hipocampo. Cada uma delas recebe de mil a 10 mil sinapses e emite axônios que se ramificam e a comunicam com muitos outros neurônios,

tanto no hipocampo como fora dele.

Os estudos sobre o *priming* mencionados no capítulo anterior sugerem, porém, que talvez seja possível reconstruir e evocar memórias complexas a partir de menos neurônios e sinapses do que se poderia pensar. Certamente, menos dos que foram utilizados na aquisição inicial. A apresentação de uma figura com fragmentos de uma imagem permite muitas vezes a reconstrução da imagem inteira; o mesmo acontece com a reprodução e a consequente evocação de um longo texto ou de uma longa partitura musical a partir de “dicas”. A palavra “ouviram” pode resultar na recordação do Hino Nacional completo, com música e tudo. Uma linha oblíqua ou arredondada pode trazer à tona um rosto e todos os seus detalhes, ou um quadro complexo.

Porém, é conveniente lembrar aqui que isso não implica que a dica contenha em si toda a memória evocada. Para poder sê-lo, ela deve se encontrar em alguma rede neuronal semelhante à utilizada na aquisição de cada memória; senão, a recordação seria aleatória.

As memórias de curta e de longa duração

Como vimos no capítulo anterior, a formação de uma memória declarativa de longa duração pelo sistema hipocampal e suas conexões leva seis ou mais horas. Durante esse período, conforme veremos no Capítulo 6, o processo é bastante lábil e suscetível a modificações por muitas variáveis. São clássicas as observações de que uma intoxicação alcoólica, um traumatismo craniano ou um eletrochoque convulsivo costumam causar **amnésia retrógrada** para os fatos ou eventos imediatamente anteriores a eles. Isso se deve ao fato de a intoxicação, o traumatismo e eletrochoque interromperem as fases iniciais da consolidação, cancelando o processamento da(s) memória(s) iniciado poucos minutos antes. É comum ouvir, de um lutador de boxe nocauteado, digamos, no 7º *round*, frases como a seguinte: “O que aconteceu? Eu vinha ganhando fácil até o 3º ou 4º assalto e agora apareço aqui, deitado numa maca, com um pano molhado na testa, no vestiário...”. O golpe alterou o funcionamento de seus mecanismos cerebrais de consolidação, e o indivíduo não conseguiu

gravar o acontecido entre o 4º e o fatídico 7º assalto. O mesmo acontece com um indivíduo que acaba de sofrer um acidente automobilístico em que recebeu um traumatismo craniano. Quando chega a polícia, não consegue recordar corretamente que manobra(s) fez justamente antes do acidente; coisa que nem o policial nem o dono do outro veículo conseguem compreender de

maneira benevolente.

Na verdade, inúmeras interferências com os processos mnemônicos são possíveis através de tratamentos dados durante o curso de uma consolidação. Essas interferências produzem **amnésia retrógrada**: impedem o prosseguimento da gravação ou da consolidação do que acaba de ser aprendido, de tal maneira que o sujeito perde essa memória. Produzem amnésia retrógrada um eletrochoque convulsivo ou um traumatismo craniano ocorrido depois da aquisição, ou a injeção intra-hipocampal de inibidores da PKC ou da PKA minutos mais tarde, etc. Pelo contrário, estimulantes da PKA dados no hipocampo 3 ou 6h depois da aquisição de uma memória facilitam sua consolidação. Essas memórias serão melhor lembradas dias ou semanas mais tarde (**facilitação retrógrada**, ver McGaugh, 1966, 2000; Izquierdo e Medina, 1997).

Inúmeras interferências com os processos mnemônicos são possíveis através de tratamentos dados durante o curso de uma consolidação.

Muitos fatores comportamentais podem também interferir na consolidação. Por exemplo, a exposição a uma situação nova e, portanto, enriquecedora, 2h depois da aquisição de uma determinada memória, pode interferir seriamente na gravação desta. O efeito amnésico retrógrado da novidade é devido à interferência nos processos neuroquímicos da consolidação em curso.

O período em que ocorre a consolidação das memórias de longa duração é, portanto, lábil e suscetível a numerosas influências, muitas das quais podem ser negativas.

No entanto, todos sabemos que qualquer animal, inclusive os humanos, é capaz de lembrar perfeitamente bem coisas adquiridas minutos ou horas antes, ou seja, no período em que essas memórias ainda não estão bem e definitivamente consolidadas. O que mantém a capacidade mnemônica

funcionando enquanto as memórias não estão ainda bem formadas?

Um dos pais da Psicologia moderna, o inglês de origem estadunidense William James, propôs, em 1890, que deveria haver um sistema secundário de memória que mantivesse a capacidade de recordação do animal operativa enquanto a formação da memória primária ou principal não estivesse ainda

completa. No século XX, a memória secundária proposta por James foi denominada **memória de curta duração** e a memória principal ou primária, **memória de longa duração** (McGaugh, 2000).

Admitida a necessidade da existência de um sistema de memória de curta duração (até 6h) enquanto a memória definitiva ou de longa duração não está realmente “acabada” (6h ou mais depois de adquirida), surge a seguinte pergunta--chave, que mobilizou a muitos neurocientistas e psicólogos durante mais um século: a memória de curta duração é uma *fase* da memória de longa duração ou é um fenômeno fisiológico paralelo e diferente (Figura 4.1)?

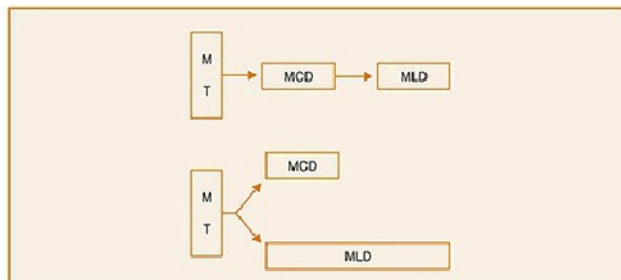


Figura 4.1

Depois de passar pela memória de trabalho (MT), a informação se armazena formando memórias de curta duração (MCD) e/ou de longa duração (MLD). Em princípio, a primeira poderia corresponder a uma fase inicial da segunda. Porém, através de vários tratamentos, pode-se suprimir a MCD sem alterar a MLD (ver texto). Em consequência, a MCD obedece a um sistema separado e paralelo ao da MLD; seu papel é manter a memória “viva” enquanto a MLD está sendo formada. Os retângulos que representam a MT, a MCD e a MLD não estão desenhados em escalas proporcionais à sua duração, que é de segundos ou poucos minutos para a MT, de 1 a 6h para a MCD, e de muitas horas, dias ou até anos para a MLD. Doze horas após a aquisição, inicia-se a intervenção do(s) mecanismo(s) que regula(m) a persistência da memória descritos no Capítulo 6. Há pelo menos dois mecanismos desse tipo: um, que age 12h depois da aquisição; outro que age reiteradamente cada 24h depois da aquisição. Ambos são bioquimicamente diferentes e agem independentemente do sono.

A resposta a essa questão é fundamental, porque a interpretação da construção das memórias e a de numerosos quadros clínicos em que ocorrem distúrbios de um ou outro tipo de memória, seriam completamente diferentes em cada caso. A resposta à questão da independência ou não das memórias de curta e de longa duração levantada por William James (1890) só pode ser dada por um dos dois seguintes experimentos:

- Um experimento que demonstre que é possível suprimir a memória de curta duração sem ocasionar uma perda da memória de longa duração para um determinado aprendizado num mesmo sujeito.
- Outro que demonstre que isso é simplesmente impossível.

É evidente que, se (a) fosse verdadeira, a memória de curta duração seria um processo independente da de longa duração, ambas seriam paralelas durante certo tempo, até a consolidação da segunda (Izquierdo et al., 1998).

Nas memórias não associativas (habituação) e nas de procedimentos, assim como no *priming* não se distingue uma memória de curta duração, nem do ponto de vista comportamental, nem do ponto de vista neuroquímico.

Separação da memória de curta duração da memória de trabalho

Um erro comum entre os psicólogos norte-americanos é a confusão entre memória de trabalho e memória de curta duração.

Um erro comum entre os psicólogos norte-americanos é a confusão entre memória de trabalho e memória de curta duração.

A memória de trabalho, como foi definida no Capítulo 2, é totalmente diferente dos demais tipos de memória. Certamente é curta, e dura desde poucos segundos até, no máximo, 1 a 3 minutos. Mas o principal é que seu papel não é o de formar arquivos, mas sim o de analisar as informações que chegam constantemente ao cérebro e compará-las às existentes nas demais memórias, declarativas e procedurais, de curta ou longa duração. A memória de trabalho não tem consequências bioquímicas mensuráveis que não sejam as muito breves que decorrem a cada momento da atividade elétrica de

qualquer neurônio. A memória denominada de curta duração (Izquierdo et al., 1999; McGaugh, 2000) estende-se desde os primeiros segundos ou minutos seguintes ao aprendizado até 3 a 6 horas; quer dizer, o tempo que leva a memória de longa duração para ser efetivamente construída. Como veremos a

seguir, as bases da memória de curta duração são essencialmente bioquímicas e diferentes das da memória de longa duração.

A memória de trabalho não só ocupa outras estruturas neurais (fundamentalmente o córtex pré-frontal), como também tem uma farmacologia molecular totalmente diferente das da memória de curta ou de longa duração (Izquierdo et al., 1999).

Memória de curta duração da memória de longa duração

Numa série de experimentos publicada entre 1998 e 1999, meus colaboradores e eu demonstramos que há pelo menos 16 tratamentos diferentes, administrados quer na região CA1 do hipocampo, quer no córtex entorrinal, quer no córtex parietal posterior, que suprimem a memória de curta duração sem reduzir a memória de longa duração (Izquierdo et al., 1998, 1999) (Figura 4.1).

Por outro lado, numerosas observações clínicas feitas entre 1970 e 2000 evidenciaram que, de fato, há síndromes neurológicas e situações de interesse médico nas quais ocorrem falhas seletivas da memória de curta duração, sem

comprometimento algum da memória de longa duração. A situação mais conhecida é a da velhice normal. Os idosos apresentam muitas vezes falhas claras na memória recente, sem alterações importantes das memórias mais antigas. Outra, clássica, é a da depressão: o paciente tem dificuldade em lembrar aquilo que aconteceu há poucos minutos ou poucas horas, mas é capaz de lembrar memórias de dias ou anos atrás muito bem, principalmente se essas memórias mais velhas são de índole triste ou negativa. Muitas vezes se observa um quadro semelhante na confusão mental produto de algum acontecimento estressante. A perda da memória recente com preservação da memória de longa duração é patognomônica do quadro clínico que se denomina *delirium*, muitas vezes ocasionado por causas orgânicas e habitualmente bastante reversível. Finalmente, na literatura dos anos 1970 e

1980, há descrições de síndromes secundárias a lesões corticais variadas nas quais há uma falha seletiva da memória recente de tipo verbal, com preservação da memória de longa duração, tanto verbal quanto de outros tipos (Izquierdo et al., 1999).

Os resultados de nossos experimentos e de alguns outros autores (principalmente Carew; ver referências em Izquierdo et al., 1999), junto com a evidência clínica, são categóricos. Das duas possibilidades levantadas por William James (processos paralelos, processos sequenciais), a primeira é a verdadeira.

A perda da memória recente com preservação da memória de longa duração é patognomônica do quadro clínico que se denomina *delirium*, muitas vezes ocasionado por causas orgânicas e habitualmente bastante reversível.

Qual é a base fisiológica e molecular da memória de curta duração?

Há vários pontos a considerar.

Em primeiro lugar, a memória de curta duração depende do prévio processamento das informações pela memória de trabalho, assim como a memória de longa duração. A memória de trabalho, cuja principal base anátomo-fisiológica é o córtex pré-frontal, precede aos outros dois tipos de memória, e determina que tipo e quanta informação irá se “fixar” nos sistemas de curta e de longa duração.

Em segundo lugar, a memória de curta duração é seletivamente afetada por muitos tratamentos administrados nas mesmas áreas que processam a memória de longa duração (Capítulo 3): a região CA1 do hipocampo, o córtex entorrinal e o córtex parietal. Portanto, as mesmas áreas estão envolvidas no processamento de cada tipo de memória, embora através de mecanismos claramente diferentes.

Em terceiro lugar, o conteúdo das memórias de curta e longa duração é basicamente o mesmo; se aprendermos de cor um determinado texto ou uma figura, evocaremos esse texto ou essa figura e não um outro qualquer, tanto 1 ou 3 horas mais tarde (memória de curta duração) como no dia seguinte, se nos lembramos dele (memória de longa duração). Isso indica que a

informação aferente aos dois sistemas mnemônicos é a mesma, e a resposta também. Em outras palavras, a informação aferente (os estímulos condicionados e incondicionados) chega através das mesmas vias sensoriais, e a resposta ou as respostas correspondentes são emitidas pelas mesmas vias motoras ou efectoras. A diferença entre os dois tipos de memória (de curta e

de longa duração), que faz com que sejam sensíveis a diferentes tratamentos e respondam a processos distintos, não reside no *input* (percepção e análise do texto ou da figura) nem no *output* (a evocação do texto ou da figura e seu significado).

A diferença entre as memórias de curta e de longa duração reside não em seu conteúdo cognitivo, que pode ser o mesmo, mas nos mecanismos subjacentes a cada uma delas.

É importante salientar aqui que a metodologia aplicada ao estudo da separação das memórias de curta e de longa duração não pode incluir análises bioquímicas no hipocampo ou em outras estruturas, como foi feito no estudo da memória de longa duração (Capítulo 3, Quadro 3.2). As alterações moleculares que acontecem na região CA1 ou em outras áreas, e que são subjacentes à consolidação, ocorrem simultaneamente à própria existência da memória de curta duração, e não podem ser diretamente relacionadas a ela, nem para incluí-las, nem para excluí-las. O único método possível para a análise dos mecanismos moleculares da memória de curta duração em uma ou outra estrutura cerebral envolve o emprego de microinjeções localizadas nessas estruturas de drogas com ações específicas sobre um ou outro determinado receptor ou uma enzima.

Seguem à continuação, no **Quadro 4.1**, os passos moleculares da formação da memória de curta duração. Observa-se que há algumas similaridades, mas há também muitas diferenças, entre os mecanismos simultâneos da formação da memória de curta duração e a memória de longa duração.

As similaridades indicam elos entre ambos os tipos de memória, que evidentemente são necessários, dado o conteúdo cognitivo idêntico das duas. Ambas contêm a mesma informação aferente e eferente; o *input* e o *output* das memórias de curta duração e de longa duração são iguais. Mas as diferenças indicam claramente que a memória de curta duração e a de longa duração não são partes de um mesmo processo, e sim duas séries de processos paralelos e independentes (**Quadro 4.1**).

Assim como há elementos em comum entre os mecanismos da potenciação de longa duração e a memória de longa duração, há também alguns (embora poucos) elementos em comum entre a memória de curta duração e um tipo abortivo de LTP denominado “de curta duração” (ver Izquierdo et al., 1999): a independência de ambas em relação à intervenção

de várias proteínas cinase (várias isoformas da PKC, CaMKII) e à ativação tardia de CREB nuclear e da síntese proteica correspondente. Porém, há várias diferenças importantes entre a memória de curta duração e a potenciação de longa duração: a) a primeira ocorre na ausência de memória de longa duração; a segunda só pode ser detectada mediante a supressão da potenciação de longa duração; b) a memória de curta duração é extremamente dependente das isoformas α e/ou β II da PKC e da proteína cinase A durante os primeiros 90min; a potenciação de curta duração não depende desses sistemas.

Quadro 4.1

Mecanismos da formação da memória de curta duração

1. Em CA1, ativação de receptores glutamatérgicos dos tipos AMPA, NMDA e metabotrópicos, cuja ação é modulada positivamente (facilitada) por receptores colinérgicos muscarínicos, dopaminérgicos D1 e β -noradrenérgicos; e negativamente (inibida), por receptores serotoninérgicos do tipo 1A.
No córtex entorrinal, intervenção de receptores glutamatérgicos do tipo AMPA, mas não dos restantes tipos. Modulação positiva por receptores serotoninérgicos 1A (oposto ao que ocorre em CA1).
No córtex parietal posterior são necessários também receptores AMPA seletivamente para a formação de memória de curta duração.
2. A formação da memória de curta duração é inibida por receptores GABAérgicos do tipo A nas três estruturas mencionadas.
3. Contrariamente à memória de longa duração, o córtex pré-frontal não participa da formação nem do desenvolvimento da memória de curta duração.
4. No hipocampo e no córtex entorrinal, durante a primeira hora é necessária a ativação da PKC, presumivelmente pré-sináptica.
5. Durante os primeiros 90min, é necessária a participação das ERKs e da PKA no hipocampo. Não é necessária a fosforilação do CREB nem a síntese proteica no hipocampo.

Devemos salientar aqui que todos os passos moleculares envolvendo ação de cinases (todos os do Quadro 3.2, da consolidação da Memória de Longa Duração, e todos os do Quadro 4.1, correspondente à Memória de Curta Duração) envolvem por isso mesmo uma alteração da função de

proteínas; em geral, um aumento dessa função. As cinases catalisam a fosforilação de proteína, ou seja, a transferência de um radical fosfato (PO_3^{3-}) desde uma molécula de ATP (adenosina-trifosfato) a algum sítio específico de uma proteína. Por exemplo, a cálcio-calmodulina cinase II (CaMKII) transfere fosfato da ATP à serina da posição 831 (Ser 831) de uma das proteínas componentes do receptor glutamatérgico AMPA (GluR1), e com isso aumenta sua função, que é a de fixar glutamato, permitindo, por uma alteração de sua forma, a abertura de um canal de Na^+ e a consequente despolarização do dendrito. Quase todas as intervenções de cinases enumeradas nas Quadros 3.2 e 4.1 resultam num aumento da função de proteínas chaves responsáveis primeiro pela transmissão glutamatérgica e, a seguir, pela ativação das vias sinalizadoras que acabam ativando, por processos de síntese, fatores de transcrição envolvidos na síntese de segmentos das membranas sinápticas recentemente estimuladas. Acredita-se que a formação das memórias envolve a sequência desses processos (Kandel e Squire, 2000; Izquierdo et al., 2006).

Papel da memória de curta duração

O papel da memória de trabalho (Capítulo 2) e o da memória de longa duração são óbvios.

O papel da memória de curta duração é, basicamente, o de manter o indivíduo em condições de responder através de uma “cópia” efêmera da memória principal, enquanto esta ainda não tenha sido formada. Serve, em si, para ler (chegando à página 3 de um escrito devemos recordar as páginas 1 e 2), para dar sequência a episódios, e certamente para manter conversas.

O papel da memória de curta duração serve, em si, para ler, para dar sequência a episódios, e certamente para manter conversas.

Para isso, a memória de curta duração não sofre extinção ao longo das 4 ou 6 horas em que pode se estimar sua duração máxima; a partir desse intervalo, passa a ser gradativamente substituída pela memória de longa duração. No próximo capítulo veremos algumas das razões pelas quais a

memória curta não se extingue. Basta apontar aqui que essa propriedade faz com que ela possa efetivamente cumprir seu papel de “alojamento temporário” da memória, enquanto “sua casa” definitiva está sendo construída.

Ao contrário da memória de longa duração, que não se forma sem ativação gênica ou do sistema mTOR e a subsequente síntese proteica, a memória de curta duração não requer síntese proteica e provavelmente depende apenas da sucessiva ativação de diversas vias envolvendo proteínas cinase, sem chegar ao núcleo celular.

Persistência das memórias de longa duração

Em princípio, denominam-se memórias de longa duração todas aquelas que duram mais de 6 horas (McGaugh, 2000; Izquierdo et al., 2006), tempo que demora o processo de sua consolidação celular. Porém, todos sabemos que algumas memórias de longa duração duram dois ou três dias e outras, semanas, meses ou anos. Há quem estude “para o exame” daqui a dois ou três dias; há quem estude “para toda a vida”. De duas pessoas que veem um filme juntas, é comum que uma delas lembre detalhes por poucos dias enquanto a outra lembre do filme por muito tempo.

Um fator da maior persistência de algumas memórias é o nível de “alerta emocional” que acompanha sua consolidação inicial, como demonstraram Cahill e McGaugh (1998) numa série de experimentos e observações importantes no fim da década de 1990. Todos recordamos por mais tempo e em maior detalhe acontecimentos que ocorreram com um forte grau de alerta emocional: nosso casamento, o nascimento de nosso primeiro filho, a morte

de Avyten Senna a morte de alguém muito querido. Poucos recordamos em detalhe a tarde anterior ou posterior a esses acontecimentos, ou, sem ir muito longe, a tarde de ontem. Porém, há muitos fatos e eventos que não foram adquiridos com nenhum grau de alerta emocional e que recordamos muito bem por anos: algumas leis da física aprendidas no colégio, o nome e o rosto

de algumas pessoas que nada representam para nós, as letras de canções das quais nunca gostamos muito, uma porta de uma casa em que nunca entramos, etc.

Todos recordamos por mais tempo e em maior detalhe acontecimentos que ocorreram com um forte grau de alerta emocional.

Essas observações da vida cotidiana levaram Jorge Medina e colaboradores, em Buenos Aires; meu grupo, em Porto Alegre, e Kirstin Eckel-Mahan e seu grupo, em Seattle, a investigar se existem mecanismos posteriores à consolidação celular que expliquem a persistência de algumas memórias de longa duração por poucos ou muitos dias.

Medina, Cammarota, eu e nossos colaboradores achamos um mecanismo que atua 12 horas depois da aquisição, ativando a área tegmental ventral (VTA, *ventral tegmental area*) cujos axônios são dopaminérgicos e inervam a região CA1 do hipocampo, e nele estimulam receptores D1 à dopamina, o que causa a rápida síntese de BDNF no hipocampo e sua imediata liberação. Do funcionamento desse sistema resulta um evidente fortalecimento de sinapses hipocâmpicas que participam na recente consolidação dessa memória e sua persistência por pelo menos duas ou três semanas mais. Se, pelo contrário, esse mecanismo falha (por exemplo, por administração de um anticorpo contra BDNF, de um inibidor de sua síntese no hipocampo 12 horas pós-aquisição ou de um antagonista de receptores D1), as memórias só duram mais dois ou três dias. Em horários mais tardios (24 horas após o treino) ocorrem outros processos bioquímicos no hipocampo vinculados à liberação de BDNF e à persistência: um pico tardio de c-Fos, homer 1a e outras proteínas. A inibição desses picos diminui ou anula a persistência.

Observando o gráfico inferior da Figura 4.1, a “localização temporal” desses mecanismos é a partir do retângulo que representa a MCD.

Há evidências indiretas, mas muito claras, de que esse mecanismo funciona tanto em ratos de laboratório quanto em humanos, com os mesmos intervalos de tempo, e de que ele falha a partir da metade da expectativa de vida de ambas as espécies: um ano no rato e 40 anos no humano. Até os 40, os humanos podem lembrar muito bem do nome de um filme visto na TV dois ou sete dias atrás, assim como o nome de seus atores principais. Depois dos

40, nossa lembrança do filme visto há sete dias diminui ou desaparece. No rato, falha a memória de um aprendizado de esquiwa leve aprendido sete dias antes, mas não de outro aprendido dois dias antes. A falha pode ser contornada pela administração de agentes dopaminérgicos 12 horas depois da esquiwa – no rato – ou do filme – em um humano. É possível que esse “esquecimento” de memórias mais ou menos triviais geradas há vários dias tenha um papel fisiológico, evitando a conservação de informação pouco importante por muito tempo que possa interferir com a mais recente; sem dúvida, para mim é muito melhor esquecer em que lugar estacionei meu carro na segunda--feira passada para não confundi-lo, ao sair, com o lugar em que o estacionei hoje, quando cheguei.

É possível que esse “esquecimento” de memórias mais ou menos triviais geradas há vários dias tenha um papel fisiológico, evitando a conservação de informação pouco importante por muito tempo que possa interferir com a mais recente.

Eckel-Mahan descreveu outro mecanismo, cíclico e circadiano, que consiste em um aumento a cada 12 horas da atividade das ERKs e da CaMKII no hipocampo a partir do momento em que certa tarefa de esquiwa é adquirida.

Nem o mecanismo do BDNF descoberto por nós nem o mecanismo circadiano descoberto por Eckel-Mahan guardam relação com o sono ou com alguma fase do sono, ao menos no rato. Ambos ocorrem igualmente quando o treino (a aquisição) é produzido de manhã, quando o rato começa seu período diário de sono, ou à noite, quando enfrenta suas 12-14 horas de vigília. Ao longo dos anos tem havido postulações de que o sono ou os sonhos ajudam a gravar memórias, porém há pouca evidência real nesse sentido; o sono e os sonhos parecem irrelevantes aos dois mecanismos até agora demonstrados que realmente regulam a persistência das memórias de longa duração.

Contudo, todos sabemos que uma boa noite de sono ajuda a lembrar as coisas do dia anterior (ou outras), e uma noite sem sono perturba nossa vida cognitiva. Seguramente deve existir alguma função do sono, talvez principalmente dos sonhos, na determinação da persistência das memórias; porém, essa função, ainda, não foi descoberta.

Assim, depois da fase de consolidação celular, que dura desde a aquisição até 6 horas mais tarde e que ocorre basicamente no hipocampo, desencadeiam--se, nesta mesma estrutura, pelo menos dois processos que determinam a persistência das memórias. Ambos se iniciam 12 horas depois da aquisição; um deles envolve a ativação de neurônios dopaminérgicos da VTA que causam produção de BDNF no hipocampo; o outro envolve a ativação de um sistema circadiano que regula os níveis de CaMKII e ERK no hipocampo.

Evocação, extinção e reconsolidação das memórias

Como observou William James, em 1890, a única forma de avaliar as memórias é medindo sua evocação.

No momento da evocação, o cérebro deve recriar, em instantes, memórias que levaram horas para ser formadas. Às vezes, a evocação está inibida por mecanismos variados (“tenho o nome na ponta da língua, mas não consigo lembrar”), mas quando eventualmente essa inibição é superada, a evocação ocorre rapidamente, às vezes em forma muito detalhada. Mais adiante veremos várias das possíveis causas da inibição transitória da evocação.

Mecanismos da evocação: o ato de reviver memórias

Como vimos no Capítulo 3, o consenso entre os pesquisadores da área é de que as memórias são armazenadas através de modificações – permanentes ou ao menos muito duradouras – da forma e da função das sinapses das redes neurais de cada memória. Essas modificações resultam do processo de

consolidação da memória de longa duração.

O consenso entre os pesquisadores da área é de que as memórias são armazenadas através de modificações, da forma e da função das sinapses das redes neurais de cada memória.

Foi também consenso, durante décadas, que no momento da evocação ou da lembrança ocorre uma reativação das redes sinápticas de cada memória. Esse mecanismo é um corolário do anterior. É bem conhecido o fato de que a evocação será tanto melhor, mais fácil e mais fidedigna quanto mais componentes do(s) estímulo(s) condicionado(s) sejam apresentados na hora do teste. Não basta pedir para o aluno numa sala de aula que responda bem às perguntas de uma prova escrita. É preciso indicar qual é a disciplina sobre a qual deverá responder, qual é o assunto dessa disciplina e quais são as perguntas que se deseja que ele responda. Não basta colocar um rato sobre uma plataforma qualquer para que ele evoque uma esquivas inibitória: terá que ser a mesma plataforma na qual aprendeu, dentro da mesma caixa de treino, se possível no mesmo ambiente, com a mesma intensidade de luz, etc. Não basta dizer a letra “o” para que alguém lembre do Hino Nacional. Nem sequer “ou...”. É preciso dizer “Ouviram...” ou, melhor ainda, “Ouviram do Ipiranga”. Para evocar uma memória é preciso recriá-la conclamando à ação o maior número possível de sinapses pertencentes aos estímulos condicionados dessa memória. É como reconstruir uma casa: quanto mais tijolos se tem à disposição, melhor será a reconstrução; se há algum indicativo de a que lugar da casa pertenciam grupos desses tijolos, a tarefa poderá ser facilitada.

Só nos últimos dois anos foi possível demonstrar quais são as principais áreas cerebrais e os mecanismos moleculares do processo de evocação (Barros et al., 2000; Szapiro et al., 2000). Os estudos envolveram, como no caso da consolidação: a) a administração localizada, em diversas estruturas cerebrais, de drogas com ações moleculares específicas; b) a medição das alterações bioquímicas causadas pela evocação. A tarefa de aprendizado utilizada foi, novamente, a esquivas inibitória, aprendida em ratos em uma única sessão.

Os resultados e as conclusões são mostrados nos Quadros 6.1 e 6.2. O

Quadro 6.1 mostra os mecanismos moleculares detectados na região CA1 do hipocampo para a evocação da memória de curta duração da esquila inibitória, medida 3 horas depois do treino. O **Quadro 6.2** mostra os requerimentos moleculares da evocação dessa mesma forma de aprendizado medida 24 horas depois do treino. Observe-se que os requerimentos moleculares da evocação da memória de curta duração são muito menores que os da memória de longa duração. No caso da memória de longa duração, os processos moleculares medidos no hipocampo foram praticamente iguais aos da mesma memória medida um dia depois da aquisição. Além disso, os processos moleculares da evocação da memória de longa duração foram idênticos em quatro das cinco estruturas nervosas analisadas: CA1, córtex entorrinal, córtex parietal posterior e córtex cingulado anterior. No núcleo amigdalino só foi demonstrada a participação de receptores glutamatérgicos do tipo AMPA e a de receptores β adrenérgicos.

Quadro 6.1

Mecanismos da evocação da memória de curta duração

1. A evocação da memória de curta duração requer, em CA1, receptores glutamatérgicos intactos.
2. Também envolve a ativação de receptores β -noradrenérgicos, mas estes não são imprescindíveis.
3. Não requer a intervenção de PKC, PKA, MAPK ou CaMKII.

Quadro 6.2

Mecanismos da evocação da memória de longa duração

Para que ocorra a evocação são necessários, em CA1, córtex entorrinal, parietal e cingulado anterior:

1. **Receptores glutamatérgicos AMPA e metabotrópicos** em todas as estruturas e, no córtex parietal e cingulado **também receptores NMDA**.
2. Atividade normal de **PKA**.
3. Atividade normal da via da **MAPK**, sendo que, em CA1, as enzimas **p42** e **p44** dessa

via metabólica aumentam sua atividade em relação à intensidade da evocação (a atividade de ambas as enzimas pode ser tomada como um indicador do nível de evocação).

4. Atividade normal de várias isoformas de PKC, incluindo α e β II.
5. **Não é necessária a atividade da CaMKII** em nenhuma das estruturas mencionadas durante a evocação.
6. No núcleo amigdalino só é necessária a integridade dos receptores glutamatérgicos AMPA e a dos receptores β -adrenérgicos.

Observe-se que os requerimentos moleculares da evocação são diferentes dos da formação da memória, tanto da de curta duração quanto da de longa duração. No primeiro caso, não envolvem a necessidade de outros receptores além dos glutamatérgicos de tipo AMPA, ou seja, aqueles que normalmente processam a transmissão sináptica excitatória. No caso da evocação da memória de longa duração, a ativação de receptores glutamatérgicos varia segundo a estrutura (AMPA e metabotrópicos em CA1 e no córtex entorrinal; AMPA, NMDA e metabotrópicos no córtex parietal e cingulado anterior). São necessárias, nas quatro regiões corticais, as vias metabólicas da PKA, da PKC e da MAPK, mas em forma simultânea com a ativação de receptores glutamatérgicos ou, pelo menos, muito próxima a esta no tempo; na consolidação, o envolvimento dessas vias em CA1 pelo menos é sequencial. Finalmente, à diferença da consolidação, a CaMKII não é importante para a evocação em nenhuma das áreas estudadas.

As notáveis diferenças entre a bioquímica da evocação e a da consolidação fazem com que a primeira não possa ser considerada como uma simples reiteração da segunda, como postularam há alguns anos alguns teóricos. A evocação constitui um processo molecular complexo, que ocorre simultaneamente em várias áreas cerebrais e que obedece a mecanismos bioquímicos próprios. O fato de também requerer receptores glutamatérgicos nada mais significa além de que este é o neurotransmissor excitatório principal do cérebro, incluindo as quatro áreas aqui estudadas. O fato de envolver a necessidade de PKA, PKC e MAPK funcionantes, nada mais significa senão que, como vimos no capítulo anterior, essas são três das vias

enzimáticas principais em todos os fenômenos plásticos conhecidos nos tecidos nervosos; em todo caso, observe-se que a evocação não requer CaMKII, nem, quando se trata da memória de curta duração, nenhuma via enzimática importante.

Os “brancos”

Popularmente chamam-se “brancos” as falhas repentinas e inesperadas da evocação que ocorrem em momentos de ansiedade ou estresse. Os “brancos” são comuns em alunos que devem recitar uma poesia, ou lembrar-se de uma resposta difícil; em cantores na hora de ver-se ante a plateia ou em professores com pouca experiência. Seu mecanismo foi determinado em anos recentes por Dominique de Quervain e James McGaugh: obedecem a uma descarga de corticoides da suprarrenal, como ocorre habitualmente em momentos de estresse ou alta ansiedade. Os corticoides agem diretamente sobre receptores próprios no hipocampo e também indiretamente estimulando mecanismos β -noradrenérgicos na amígdala basolateral.

A evocação planta as sementes de sua própria extinção

Como vimos no Capítulo 2, sabemos desde Pavlov (1926) que a omissão do estímulo incondicionado (o “reforço”: a carne num aprendizado alimentício, o choque elétrico num aprendizado aversivo), desencadeia o início da extinção. Em muitas tarefas experimentais, a sessão em que se realiza o teste de evocação da(s) memória(s) costuma ser feito sem a apresentação de estímulo incondicionado. Assim, por exemplo, na sessão de teste da esQUIVA INIBITÓRIA, não se dá o choque. No momento da evocação, o animal percebe isso ao realizar a resposta condicionada; e assim inicia a extinção. Esta, evidentemente, só será observada perante testes sucessivos.

Se um rato aprende a não descer de uma plataforma para evitar receber um choque, e na sessão de teste desce e mesmo assim não recebe o choque, na vez seguinte que seja colocado sobre a plataforma, tenderá a ficar ali menos tempo e, assim, nas sucessivas repetições, até que eventualmente a resposta “permanecer na plataforma” fica extinta.

Vimos também que a extinção não envolve necessariamente esquecimento. Se em alguma das sucessivas sessões de teste o animal recebe um choque, ainda que este seja uma fração do estímulo, **recuperará** instantaneamente a memória da esquivas inibitória e passará a aumentar o tempo de permanência na plataforma.

A extinção constitui um **novo aprendizado**. O sujeito que havia aprendido que estímulo condicionado + estímulo incondicionado = resposta, de repente precisa aprender o contrário: estímulo condicionado + nada (omissão do estímulo incondicionado) = extinção.

Recentemente foi observado que a instalação da extinção, esse novo aprendizado, requer síntese proteica, assim como a consolidação do aprendizado estímulo (ver Capítulo 3). Isso foi observado tanto no lobo da ilha para o condicionamento aversivo ao gosto (Berman e Dudai, 2001), quanto para a esquivas inibitória na região CA1 do hipocampo (Vianna et al., 2001b).

Além disso, o início da extinção, numa primeira sessão de evocação sem choque elétrico, utiliza receptores glutamatérgicos tipo NMDA, CaMKII, PKA e MAPK, como requer a consolidação de qualquer aprendizado novo (Capítulo 3, Quadro 3.2). A ação destes mecanismos ocorre no exato momento em que se produz a primeira evocação sem reforço: a administração em CA1 de um antagonista de receptores NMDA ou das enzimas mencionadas impede o desenvolvimento ulterior da extinção (Vianna et al., 2001b).

Pode-se afirmar, então, que, de fato, a evocação planta as sementes de sua própria extinção, não só do ponto de vista comportamental, mas também do ponto de vista molecular.

O processo de evocação é a única prova real de que alguma vez aprendemos algo, e formamos as conseqüentes memórias. Não é universal: a memória de curta duração, as memórias procedurais e o *priming* não apresentam extinção manifesta.

Papel fisiológico da extinção

As memórias extintas permanecem latentes e não são evocadas, a menos que ocorra uma circunstância especial: uma apresentação do(s) estímulo(s) usado(s) para adquiri-las de uma forma muito precisa e/ou com uma intensidade muito aumentada; uma “dica” muito apropriada; um quadro

emocional que imite o quadro em que elas foram originalmente adquiridas; uma situação comportamental que se assemelhe à do aprendizado original. Por exemplo, é provável que ao sermos expostos a uma determinada situação perigosa, nos lembremos das estratégias de escape ou defesa para situações perigosas em geral.

Recordemos aqui que extinção não significa esquecimento: as memórias extintas podem ser “trazidas à tona” de diversas formas; as memórias esquecidas, não. Nos acontecimentos cognitivos, são mais as memórias esquecidas do que as extintas que eventualmente permanecem: é só verificar a perda real e definitiva da imensa maioria das informações que passam e são brevemente retidas pela memória de trabalho. Porém, há também um vasto número de memórias extintas que julgamos esquecidas, mas permanecem armazenadas em forma “latente”. O número e a função dessas memórias são desconhecidos. Possivelmente cumpram um papel em relação às informações que a memória de trabalho requer do indivíduo cada vez que esse processo gerenciador é posto em operação por alguma experiência determinada, nova ou evocada. É possível que as memórias “desconhecidas” ou latentes desempenhem também alguma função em relação com a sempre misteriosa “personalidade” que caracteriza cada um de nós, humanos ou animais.

Uma função clara das memórias extintas ou semiextintas é a de contribuir às “misturas de memórias” ou às evocações parciais ou defeituosas que, como vimos no Capítulo 2, são características das pessoas idosas ou das memórias muito antigas. Muitos postulam que as memórias episódicas adquiridas em situações particularmente emocionais jamais são esquecidas, e propõem, como exemplo, a pergunta: “Onde você estava quando aconteceu o atentado às torres gêmeas?”. É verdade que muitos conseguem responder essa pergunta com detalhes; mas é verdade também que muitos detalhes se perdem ao longo dos anos, e muitas outras memórias de situações semelhantes podem se misturar com a da pergunta, dando lugar a respostas erradas. Todos lembramos bem os episódios emocionalmente marcantes; porém, ninguém é capaz, ao longo dos anos, de lembrar todos os detalhes (todos os rostos e todos os incidentes do dia do nascimento do primeiro filho, ou de uma

formatura, ou de um velório). Não é bem considerado adaptativo ou fisiológico disso. Além do problema inerente à hipotética possibilidade de armazenar demasiadas memórias e assim impedir o curso normal de nossos pensamentos, como o personagem de Borges mencionado no Capítulo 2, a conservação de

demasiados detalhes das memórias muito emocionantes causaria estragos na nossa vida afetiva. Imaginem só se guardássemos todos os detalhes de cada velório de um ser querido: desde o rosto cambiante do morto até o pranto peculiar de cada indivíduo ali presente, ou de um episódio muito humilhante, ou de uma guerra. Viveríamos condenados a permanecer para sempre num quadro gravíssimo e intratável de depressão.

A evocação também planta as sementes de sua própria reconsolidação

O processo de evocação é, como vimos, metabolicamente importante em muitas regiões do cérebro e, em parte, envolve a reativação de sistemas de neurotransmissores (noradrenalina, acetilcolina, ácido glutâmico) e proteínas cinase (ERKs, CaMKII, PKA) utilizados na consolidação. Se, por um lado, sua repetição na ausência do reforço tende a levar à extinção, por outro, a simples reativação da memória pode levar a sua reconsolidação.

Esse processo foi descrito em detalhes, em 2000, por Joseph LeDoux e Karim Nader, e tinha sido sugerido em anos anteriores por vários pesquisadores. Consiste na reafirmação da memória causada por sua simples

repetição e é mediada por síntese proteica ribossomal no hipocampo e na amígdala basolateral. A administração de anisomifina, bloqueador desse tipo de síntese proteica, imediatamente depois da evocação, bloqueia a evocação em sessões posteriores. Isso foi observado em muitas tarefas e em muitas espécies. Porém, só acontece se a evocação é relativamente próxima ao treino, e não se observa se a tarefa foi bem consolidada há vários dias. Em humanos, a reconsolidação permite a incorporação de novas informações à memória que está sendo evocada (Forcato et al., 2010). Outro período propício à adição ou à subtração de informações às memórias em humanos é durante as três primeiras horas de sua consolidação (Izquierdo e Chaves, 1988).

Existe, é claro, a alteração do conteúdo da memória pela intrusão ou inclusão de material em outros momentos; por exemplo, nos idosos, simplesmente ao passar dos anos. Obviamente isso pode ocasionar sua deformação até o ponto de transformá-las em **memórias falsas**; isso interessa sob o ponto de vista jurídico. Durante o interrogatório de uma testemunha, um

advogado astuto pode introduzir mudanças no material evocado através das palavras usadas na própria interrogação (onde estava o *assassino* no momento do disparo – perdão, senhor Juiz, quis dizer *acusado*...).

A modulação das memórias: influência do nível de alerta, do nível de ansiedade e do estado de ânimo

Todos sabemos por experiência própria que os estados de ânimo, as emoções, o nível de alerta, a ansiedade e o estresse modulam fortemente as memórias. Um aluno estressado ou pouco alerta não forma corretamente memórias numa sala de aula. Um aluno que é submetido a um nível alto de ansiedade depois de uma aula, pode esquecer aquilo que aprendeu. Um aluno estressado na hora da evocação (numa prova, por exemplo) apresenta dificuldades para evocar (o famoso “branco”); outro que, pelo contrário, estiver bem alerta, conseguirá recordar muito bem.

Isso se deve à operação de vários sistemas moduladores, cuja natureza e cujo modo de ação são hoje bem conhecidos.

Modulação da aquisição e da consolidação da memória de longa duração

A modulação da aquisição e das fases iniciais da consolidação ocorre basicamente ao mesmo tempo, e é difícil distinguir uma da outra. Envolve dois aspectos: 1) Distingue as memórias com maior carga emocional das demais, e faz com que as primeiras se gravem melhor. 2) Em determinadas circunstâncias, acrescenta informação neuro-humoral ou hormonal ao conteúdo das memórias (ver próxima seção).

Os estados de ânimo, as emoções, o nível de alerta, a ansiedade e o estresse modulam fortemente as memórias.

O núcleo-chave na modulação das fases iniciais da consolidação é a região **basolateral do núcleo amigdalino** ou **amígdala**. Essa estrutura envia fibras ao córtex entorrinal e diretamente ao hipocampo, através das quais processa seu papel modulador. A amígdala basolateral responde a numerosos estímulos periféricos tanto sensoriais como hormonais e vegetativos. As vias correspondentes atingem essa estrutura através de sinapses no córtex entorrinal (McGinty, 1999). O córtex entorrinal pode, assim, ser visto como um grande “filtro” e processador intermediário de informação que é dirigida:

a) ao hipocampo para seu processamento em termos de consolidação da memória de longo prazo e em termos de consolidação da memória de curto prazo.

O complexo dos núcleos basal e lateral da amígdala (amígdala basolateral) modula não só memórias declarativas que se consolidam no hipocampo, como também memórias procedurais ou “hábitos” processados no núcleo caudato (Packard et al., 1994). É provável que esta ação seja mediada também através de conexões através do córtex entorrinal, mas existem conexões diretas entre essa área da amígdala e o núcleo caudato. Para uma análise detalhada das conexões aferentes e eferentes da amígdala, ver Alheid e colaboradores (1995).

A amígdala basolateral utiliza para seu papel modulatório sinapses colinérgicas, feitas por fibras provenientes do núcleo basal de Meynert, e β -noradrenérgicas, feitas por fibras provenientes do *locus ceruleus* (ver Capítulo 2 e Figura 2.1), em ambos os casos com neurônios da própria amígdala. Esses sistemas são ativados pelo nível de alerta do indivíduo (maior nível de alerta, maior ativação) e pela aversividade dos estímulos

externos ou internos. O estado de alerta ativa neurônios da formação reticular mesencefálica, e axônios das suas células inervam os núcleos da amígdala, o septum e o córtex entorrinal. No estado de alerta provavelmente predomina a utilização das sinapses β -noradrenérgicas (Cahill e McGaugh, 1998). Há também terminações dopaminérgicas e serotoninérgicas na amígdala: estas estão envolvidas na percepção da ansiedade e na geração de respostas para a mesma (ver McGinty, 1999). Há, por último, fibras procedentes do hipotálamo que liberam β -endorfina sobre as sinapses noradrenérgicas da amígdala (ver Izquierdo, 1989). É possível que as mesmas tenham também relação com a modulação da fase inicial das memórias pela amígdala, mas têm sido menos estudadas a esse respeito do que as outras.

Sabe-se há muitos anos que o nível de alerta, a ansiedade e o estresse se acompanham de um aumento do tônus simpático, que acarreta uma liberação de noradrenalina das terminações dos nervos simpáticos para o sangue. Sabe-se, também, que o alerta, a ansiedade e o estresse causam a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior, de glucocorticoides pelo córtex da suprarrenal, de adrenalina pela medula da suprarrenal, e de vasopressina pela hipófise posterior. O nível sanguíneo dessas substâncias se correlaciona com o estado do sujeito. Assim, aumenta na medida em que o alerta aumenta e se confunde já com um grau moderado de ansiedade, continua aumentando na medida em que a ansiedade cresce, até o ponto de se confundir com o estresse, e aumenta ainda mais na medida em que o estresse se intensifica. O efeito de todas essas substâncias na aquisição ou na fase inicial da consolidação (primeiros 5 a 10 minutos) é **aumentá-la** até certo nível e, a partir deste, quando a ansiedade é intensa e começa o que poderíamos denominar estresse, é o de **diminuir** a consolidação. Existe, portanto, um efeito realmente modulador com uma curva em U invertida, denominada curva de Yerkes-Dodson em homenagem aos autores que primeiro descreveram a modulação das memórias pela ansiedade e o estresse (ver McGaugh, 2004) (Figura 7.1).

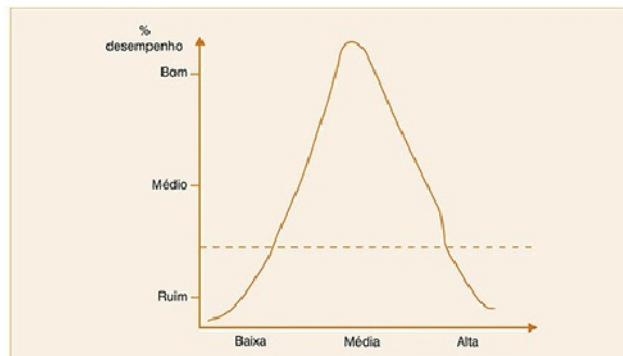


Figura 7.1

Curva de Yerkes-Dodson: os eixos verticais representam o nível de consolidação ou de evocação; o eixo horizontal representa nível de ansiedade, estresse ou nível dos hormônios “do estresse” após sua liberação endógena ou sua administração ao sujeito. As funções mnemônicas requerem um certo nível de ansiedade ou estresse para seu correto desempenho, mas falham se esse nível for muito alto.

Os hormônios mencionados são denominados por muitos como “hormônios do estresse”, embora sua liberação acompanhe não só o estresse como também níveis menores de ativação nervosa generalizada: o alerta e a ansiedade. É verdade, por outro lado, que existe um *continuum* entre o alerta, a ansiedade, e o que já pode ser denominado estresse. De um ponto de vista psiquiátrico, é claro que as três condições se apresentam rodeadas de uma sintomatologia que as torna bem diferentes entre si. O alerta não causa “sintomas”, mas sim respostas generalizadas como aumento do tônus muscular, taquicardia, leve elevação da pressão arterial, certa dilatação pupilar (midríase), além da aparição de um eletroencefalograma caracterizado por ondas pequenas e de alta frequência. Todas essas características se acentuam na ansiedade, e muito mais ainda no estresse, até alcançar proporções extremas; mas já ligadas a um conjunto de sintomas psíquicos característicos e muitos deles dignos de tratamento.

Como foi dito, a amígdala basolateral responde aos níveis circulantes dos “hormônios do estresse” devido à ativação das sinapses colinérgicas e principalmente das noradrenérgicas que recebe. Através de suas fibras dirigidas ao córtex entorrinal e ao hipocampo, ativa ou inativa suas sinapses seguindo a lei de Yerkes-Dodson (Figura 7.1).

Cabe citar também a oxitocina, hormônio da hipófise posterior, como a

vasopressina, e de estrutura química similar a esta. A oxitocina é o principal hormônio do parto e age sobre o útero; mas também afeta direta e indiretamente neurônios da amígdala, provocando sua inibição e tendo, em consequência, um efeito amnésico. Lembremos aqui que os partos costumam ser dolorosos, e não obstante isso, as fêmeas de numerosas espécies – as mulheres por exemplo – costumam ter vários filhos e não lembram da dor real que representou cada parto. Lembram-se das circunstâncias da dor, do fato de que houve muita dor, mas não da dor em si. A dor é uma das poucas coisas emocionalmente importantes que não pode ser evocada em sua verdadeira intensidade. Muitos opinam que a amnésia da dor do parto, ou de outras dores intensas, pode ser devida a uma ação moduladora da oxitocina ou da β -endorfina sobre a amígdala ou outras áreas cerebrais.

O papel da amígdala é crucial nas memórias de eventos de alto conteúdo emocional, aversivo ou não. Indivíduos com lesões da amígdala basolateral são incapazes de lembrar corretamente os aspectos mais emocionantes de textos ou de cenas presenciadas. A região da amígdala apresenta, em sujeitos normais, uma hiperativação quando estes são submetidos a textos ou cenas emocionantes ou capazes de produzir um maior grau de alerta. Por último, é conhecido o fato de que efetivamente lembramos melhor as memórias com maior conteúdo emocional, aquelas que em língua inglesa são denominadas *"flashbulb memories"* (o tipo de memória que nas histórias em quadrinhos são ilustradas com uma lâmpada elétrica que se acende dentro da cabeça de quem fica alertado por elas) (Cahill e McGaugh, 1998).

Indivíduos com lesões da amígdala basolateral são incapazes de lembrar corretamente os aspectos mais emocionantes de textos ou de cenas presenciadas.

As pessoas costumam lembrar melhor e em mais detalhe os episódios ou eventos carregados de emoção, como onde estavam quando mataram o

Presidente Kennedy ou quando seu país ganhou uma Copa do Mundo. A Hungria chegou como favorita à final da Copa de 1954, perdendo para Alemanha Ocidental. Um senhor húngaro de 84 anos que conheci em 1986 lembrava a formação do time húngaro nos 7 jogos em que participou, e o autor de cada um dos gols. Porém, como vimos no capítulo anterior, nem

mesmo assim a recordação desses eventos chega a ser perfeita: nas melhores memórias sempre há um grau de extinção. Como talvez fosse de se esperar, só duvidou e quase errou em dois nomes do time que disputou a final.

Além da intervenção da amígdala basolateral, a fase inicial da consolidação da memória de longa duração é mediada por receptores dopaminérgicos tipo D1, β -noradrenérgicos e serotoninérgicos tipo 1A, localizados no córtex entorrinal. Esses receptores respondem a terminações de axônios procedentes da substância negra, *locus ceruleus* e dos núcleos da *rafé*, respectivamente. Os receptores D1 e β do córtex entorrinal atuam aumentando a atividade da adenilil ciclase, a enzima que produz AMPc e regula indiretamente a atividade da PKA, enzima que usa AMPc como cofator. Os receptores 1A têm o efeito contrário. As vias dopaminérgicas e serotoninérgicas não têm nenhum papel importante na regulação da fase inicial da consolidação da memória de longa duração no hipocampo, no córtex parietal e na amígdala basolateral (Izquierdo et al., 2006). A via noradrenérgica, porém, agindo sobre receptores β localizados na região CA1 do hipocampo, exerce um efeito estimulante sobre a fase inicial da consolidação da memória de longa duração. Esta ação é puramente sináptica e não tem relação com a estimulação da adenilil ciclase nem da PKA.

Dependência de estado endógena

Em muitos casos, as memórias adquiridas sob uma situação de ansiedade ou estresse incorporam a seu conjunto de estímulos condicionados componentes da situação neuro-humoral e hormonal em que foram adquiridas. Assim, a aquisição de uma esQUIVA inibitória é ansiogênica e/ou estressante porque envolve um choque elétrico, que produz hipersecreção de neurotransmissores ou neuromoduladores (β -endorfina, noradrenalina) e hormônios do estresse (noradrenalina do sistema simpático, adrenalina, glucocorticoides, vasopressina, ACTH) com ações sobre a amígdala basolateral. O conjunto dessas alterações neuro-humorais e hormonais se incorpora à experiência como mais um conjunto de componentes do estímulo condicionado.

Como sabemos, para conseguir uma boa evocação de qualquer memória é conveniente apresentar ao animal o maior número possível de componentes do estímulo condicionado (Capítulo 4). Os animais e as pessoas evocam

melhor uma memória ansiogênica, aversiva ou estressante, quando colocados novamente numa situação ansiogênica, aversiva ou estressante, similar à do treino inicial ou, então, quando injetados com hormônios do estresse numa dose que faça a concentração sanguínea se aproximar à do treino inicial (Izquierdo, 1984).

Esse fenômeno se denomina **dependência de estado endógena** e tem uma enorme importância adaptativa. Permite que, perante uma situação presumivelmente perigosa, como potencialmente o são todas as situações com um alto conteúdo de alerta ou ansiedade, o sujeito “traga à tona” seu acervo de memórias de circunstâncias do gênero, para assim poder ter à disposição um conjunto de respostas possíveis. As respostas a situações potencialmente perigosas costumam ser de fuga, de luta, de imobilidade, de dissimulo, etc. Todos os animais as possuem; em alguns predomina determinado tipo de resposta, dependendo das circunstâncias, mas, sem dúvida, é bom ter o maior número delas disponíveis quando podem ser necessárias.

Modulação da memória de trabalho

Como vimos no Capítulo 2, a memória de trabalho depende basicamente da atividade elétrica *online* de neurônios do córtex pré-frontal, e de suas interações com o sistema hipocampal e com outras regiões corticais, via córtex entorrinal.

A memória de trabalho é modulada, no córtex pré-frontal, por vias dopaminérgicas ascendentes que agem através de receptores D1 (Goldman-Rakic, 1996) e por vias colinérgicas muscarínicas procedentes do núcleo de Meynert. Essas vias exercem também uma modulação adicional indireta da memória de trabalho, no hipocampo e no córtex parietal posterior, seguramente mediada pelo córtex entorrinal.

Modulação da memória de curta duração

A memória de curta duração é modulada na fase inicial de sua consolidação por receptores dopaminérgicos tipo D1, β -noradrenérgicos e serotoninérgicos tipo 1A localizados na região CA1 do hipocampo e no córtex entorrinal. Os efeitos dessa modulação são complexos, porque essas

vias produzem efeitos desiguais em ambas estruturas.

Em CA1, os receptores dopaminérgicos D1 e os serotoninérgicos 1A inibem a formação de memória de curta duração, e os β -noradrenérgicos não têm efeito.

“As emoções e os estados de ânimo influenciam em muito a formação das memórias.”

Já no córtex entorrinal, os receptores β -noradrenérgicos e os serotoninérgicos 1A favorecem a consolidação da memória de curta duração, enquanto os dopaminérgicos D1 inibem esse processo.

Os efeitos são diferentes daqueles que estes receptores causam, simultaneamente, sobre a formação da memória de longa duração no córtex entorrinal, o qual certamente ilustra mais uma diferença entre os mecanismos de ambos tipos de memória (Izquierdo et al., 1999).

O resultado de tudo isso é que se torna extremamente difícil, senão impossível, prever como um determinado nível de alerta ou ansiedade pode regular em mais ou em menos a consolidação das memórias de curta e de longa duração, logo depois de ambas serem adquiridas. Realmente, pouco podemos dizer fora daquilo que todos sabem: “as emoções e os estados de ânimo influenciam em muito a formação das memórias”. Dependendo do grau de ativação ou inativação das três vias mencionadas em cada momento, por influência do nível de ansiedade ou do estado de ânimo do sujeito, e dependendo do equilíbrio entre os efeitos de cada uma das três vias (dopaminérgica, noradrenérgica e serotoninérgica) entre si e nas duas estruturas mencionadas (CA1 e córtex entorrinal), poderemos ter uma vasta gama de efeitos modulatórios sobre a formação inicial das memórias de curta duração. Estes efeitos poderão ser maiores ou menores em cada caso num mesmo sujeito em diferentes horas do dia, por exemplo, ou dependendo da intensidade de sua ansiedade e das oscilações de seu estado de ânimo. De

qualquer maneira, a modulação da memória de curta duração é mais ou menos imprevisível, embora saibamos com precisão o efeito de cada via e dos receptores correspondentes sobre esse processo. Além do mais, esta modulação não será igual nem no mesmo sentido que a modulação simultânea, pelas mesmas vias, da consolidação da memória de longa duração.

Há coisas, no estudo dos processos cognitivos e no estudo das emoções e do ânimo, que certamente não podem se reduzir a um *bottom line*, como gostam os jornalistas e os aficionados a reducionismos teóricos. A principal é que, embora conheçamos as vias envolvidas na percepção dos estados de ânimo e das emoções e nas respostas aos mesmos, não conhecemos a natureza daquilo que é traduzido. Por exemplo, não sabemos porque determinado incidente nos causa determinado estado de alerta ou de ansiedade. A resposta varia segundo a ocasião. Também não sabemos como e porque um estado determinado de alerta ou de ansiedade ocasiona certo nível de ativação da via dopaminérgica cerebral e não outro. Não conhecemos a natureza dos sentimentos subjacentes aos estados de ânimo ou as emoções, muito menos se irão se traduzir num determinado nível funcional de uma via ou de outra, nem de que maneira. Todos temos constantemente sentimentos e emoções; intuitivamente, percebemos que não é possível, nem talvez faça sentido, traduzir isso em termos precisos de atividade neuronal. Contrariamente à opinião dos reducionistas, o mais atuante dos quais é o português radicado em Iowa Antônio Damasio (ver bibliografia na internet), estamos longe, talvez irremediavelmente longe, da tradução de sentimentos em moléculas.

Se não podemos sequer fazer previsões precisas sobre o resultado da modulação da memória de curta duração em termos fisiológicos, apesar de conhecermos em detalhe as vias, os receptores e os sistemas envolvidos, e seus sítios e momentos de ação... É possível fazer experimentos e demonstrar correlações detalhadas, mas é pouco sensato brincar de ser Deus.

Modulação das fases tardias da consolidação da memória de longa duração

Como vimos, a modulação da fase inicial da consolidação das memórias de longa duração é dependente primordialmente da amígdala basolateral, e em menor grau de receptores β -noradrenérgicos no hipocampo e no córtex entorrinal.

Entre 3 e 6 horas depois da aquisição há uma segunda fase modulatória, coincidente com a segunda fase de atividade da PKA (ver Capítulo 3) e a subsequente ativação do P-CREB e da síntese proteica, fase esta que é essencial para a ulterior fixação das memórias em sua forma definitiva.

Esta segunda fase modulatória é relativamente simples. Simultaneamente, em CA1, no córtex entorrinal e no córtex parietal posterior, fibras dopaminérgicas agindo sobre receptores D1, fibras noradrenérgicas agindo sobre receptores β , e fibras serotoninérgicas agindo sobre receptores 1A, modulam essa fase tardia e crucial da consolidação. As duas primeiras o fazem estimulando, nas três estruturas mencionadas, a adenilil ciclase; e a última, modula a consolidação inibindo a adenilil ciclase. Como foi mencionado, esta enzima produz o AMPc que age como cofator da PKA. As ações modulatórias das vias mencionadas e seus receptores influenciam de maneira direta os processos metabólicos que levam à síntese proteica e à eventual alteração morfológica das sinapses envolvidas nessas estruturas, com cada memória de longa duração (Izquierdo e McGaugh, 2000).

Modulação da evocação

A modulação da evocação também é bastante simples, e envolve ações de fibras dopaminérgicas agindo sobre receptores D1, fibras noradrenérgicas agindo sobre receptores β , e fibras serotoninérgicas agindo sobre receptores 1A e, em adição a estas, fibras colinérgicas atuando sobre receptores muscarínicos, provenientes do núcleo de Meynert.

A evocação é melhorada pelos receptores D1, β e muscarínicos, e inibida pelos receptores 1A, ao mesmo tempo, na região CA1 do hipocampo, no córtex entorrinal e no córtex cingulado anterior, ou seja, nas quatro áreas em que a ativação da PKA e de outras enzimas é necessária para que aconteça a evocação. A ação das vias dopaminérgicas, noradrenérgicas e serotoninérgicas é totalmente explicável por seus efeitos indiretos sobre a PKA, já mencionados. A modulação colinérgica pode ser devida a efeitos sobre a PKC ou outros processos sinápticos (Barros et al., 2001).

A evocação é melhorada pelos receptores D1, β e muscarínicos, e inibida pelos receptores 1A, ao mesmo tempo, na região CA1 do hipocampo, no córtex entorrinal e no córtex cingulado anterior.

Função inibitória do sistema GABAérgico sobre todos os tipos de memória

O principal modulador da memória de trabalho e de todos os demais tipos de memória é o conjunto de sistemas inibidores GABAérgicos presentes na região CA1 do hipocampo, no córtex entorrinal, parietal, cíngulo anterior, cíngulo posterior e córtex pré-frontal anterolateral e corticomedial. Agindo em cada um desses lugares, o GABA (ácido gama-aminobutírico), principal neurotransmissor inibitório do cérebro, inibe todos os processos envolvidos na formação ou evocação dos diversos tipos de memória por uma ação sináptica direta sobre os receptores denominados GABAA. A inibição GABAérgica é instantânea porque é mediada por um receptor ionotrópico, com efeito hiperpolarizador sobre as células devido a uma entrada rápida de cloro (Cl^-), que se contrapõe à despolarização causada pelos receptores glutamatérgicos ionotrópicos AMPA e NMDA.

O papel dos demais subtipos de receptores GABAérgicos sobre a memória é discutível; há evidências de que os receptores GABAB possam desempenhar também um papel no hipocampo ou na amígdala.

O receptor GABAA possui, em algumas de suas subunidades, sítios receptores às benzodiazepinas, ao etanol, aos barbitúricos e a alguns

esteróides anestésicos. Estas substâncias também inibem as memórias, principalmente as memórias episódicas.

O efeito inibidor dos receptores GABAA é instantâneo e definitivo. Os agonistas que se ligam ao sítio receptor do GABA (muscimol) ou ao das benzodiazepinas, do etanol ou dos barbitúricos causam uma imediata supressão da atividade celular de todas as áreas envolvidas em um ou outro tipo de memória. Pode-se afirmar que os sistemas GABAérgicos são o “freio” principal da formação e da evocação das memórias. Se suficientemente intensa, a inibição GABAérgica efetivamente suprime toda e qualquer intervenção da transmissão glutamatérgica sobre a formação ou a evocação de qualquer forma de memória e, sem dúvida, todas as consequências desta, enumeradas a partir do Quadro 3.2.

Resumo

O conjunto das ações dos diferentes sistemas moduladores resume-se no

Quadro 7.1.

Quadro 7.1

Sistemas moduladores da memória: Sítios e tempos de ação

Amígdala basolateral:

Modula a memória utilizando sinapses colinérgicas muscarínicas e β -noradrenérgicas, através de suas projeções à área CA1 do hipocampo e do córtex entorrinal.

Age sobre a fase inicial da consolidação da memória de longa duração. Através das sinapses colinérgicas também regula a memória de trabalho.

É ativada por alguns neuromoduladores centrais (vasopressina) e inibida por outros (β -endorfina, oxitocina).

É ativada pelo tônus simpático e pela noradrenalina, adrenalina, glucocorticoides, vasopressina e adrenocorticotrofina circulantes (“hormônios do estresse”). É particularmente ativada por terminações colinérgicas agindo sobre receptores tanto muscarínicos como nicotínicos, e por drogas que agem estimulando essas terminações, entre elas várias utilizadas no tratamento da doença de Alzheimer (ver próximo capítulo).

Vias dopaminérgicas agindo sobre receptores D1:

Facilitam a memória de trabalho agindo no córtex pré-frontal.

Inibem a formação de memória de curta duração na região CA1 do hipocampo e no córtex entorrinal.

Facilitam a formação de memória de longa duração por ações sobre CA1, córtex entorrinal e córtex parietal. Estes efeitos são exercidos durante as primeiras 6 horas depois da aquisição no córtex entorrinal, e entre 3 e 6 horas depois da aquisição no hipocampo e no córtex parietal.

Facilitam a evocação agindo simultaneamente sobre CA1, córtex entorrinal, córtex parietal e córtex cingulado anterior.

Vias noradrenérgicas agindo sobre receptores β :

Facilitam a formação de memória de curta duração na região CA1 do hipocampo

Facilitam a formação de memória de longa duração por ação sobre CA1 e sobre o córtex parietal imediatamente depois da aquisição, e novamente 3-6 horas mais tarde. Também o fazem por uma ação sobre o córtex entorrinal desde o momento da aquisição até 6 horas mais tarde.

Facilitam a evocação agindo simultaneamente sobre CA1, córtex entorrinal, córtex parietal e

córtex cingulado anterior.

Vias serotoninérgicas agindo sobre receptores 1A:

Facilitam a formação de memória de curta duração agindo sobre CA1. Ao mesmo tempo a inibem agindo sobre o córtex entorrinal.

Inibem a formação de memória de longa duração por ação sobre CA1 e sobre o córtex parietal imediatamente depois da aquisição, e novamente 3-6 horas mais tarde. Também o fazem por uma ação sobre o córtex entorrinal desde o momento da aquisição até 6 horas mais tarde.

Inibem a evocação agindo simultaneamente sobre CA1, córtex entorrinal, córtex parietal e córtex cingulado anterior.

Vias colinérgicas agindo sobre receptores muscarínicos:

Facilitam a memória de trabalho por uma ação sobre o córtex pré-frontal.

Facilitam a formação de memórias de curta ou de longa duração por ações sobre CA1, córtex entorrinal ou córtex parietal posterior nos primeiros momentos de sua formação.

Facilitam a evocação por ação sobre CA1, córtex entorrinal, córtex parietal e córtex cingulado anterior.

Síndromes amnésicas e hipermnésicas

O estudo detalhado das diversas síndromes amnésicas não é matéria deste livro, mas dos tratados de Neurologia ou Psiquiatria especializados no tema. Porém, pode ser de utilidade uma breve descrição de alguns deles, em relação aos mecanismos analisados nos capítulos precedentes.

Como todas as funções que envolvem sinapses, a melhor forma de melhorar e de conservar a memória, em todos os seus tipos e suas modalidades, é o exercício ou a prática. Sabe-se há 50 anos que o uso aumenta o tamanho e melhora a função das sinapses em geral, e a falta de uso as atrofia, tanto anatômica como fisiologicamente. Quem primeiro estudou isso, e o fez em maior detalhe, foi o australiano John Carew Eccles, na década de 1950. Eccles examinou sinapses neuromusculares, e comparou sua forma e a quantidade de neurotransmissor liberado por cada impulso (no caso, acetilcolina), e a extensão da superfície pós-sináptica receptora a este neurotransmissor, tanto em situações de uso reiterado quanto de falta de uso

total.

Nos processos mediados por sinapses, como os de formação e evocação da memória, aplica-se o velho adágio: **a função faz o órgão.**



Dados muito semelhantes foram obtidos anos mais tarde em muitas outras sinapses e em muitas outras funções, inclusive a memória (ver Greenough, 1985). Nos processos mediados por sinapses, como os de formação e evocação da memória, aplica-se o velho adágio: **a função faz o órgão**.

Patologia básica da amnésia

A memória falha quando as sinapses encarregadas de fazer ou evocar um ou outro tipo de memória encontram-se em **número diminuído** ou estão **inibidas** ou **alteradas**.

O número de sinapses e/ou de neurônios das regiões responsáveis pelas memórias está diminuído desde o nascimento em quadros neurológicos causados por anomalias genômicas ou por lesões cerebrais na hora do parto ou pouco antes ou depois. Curiosamente, essas síndromes não costumam ser examinadas nos congressos e nos textos especializados em temas cognitivos, embora a falha mais saliente dos pacientes é a incapacidade ou dificuldade em formar e evocar memórias. A patologia das diversas formas de retardo mental é variada, mas envolve sempre uma redução quantitativa de neurônios e sinapses no córtex pré-frontal, no hipocampo e no córtex do lobo temporal. Em alguns quadros, observam-se lesões anatômicas grosseiras.

Na idade adulta, como veremos, ocorre uma diminuição do número de neurônios que podemos denominar fisiológica. Esta diminuição é gradativa, acontece em todas as regiões cerebrais, se desenvolve ao longo de décadas e rara vez ocorre um déficit funcional dela resultante antes dos 80-85 anos. Porém, muitas doenças se acompanham de uma aceleração da perda neuronal fisiológica. Isso pode acontecer por hipóxia (falta de chegada de oxigênio ao cérebro), por hiperestimulação e esgotamento ou por fenômenos bioquímicos causados por determinadas doenças (**Figura 8.1**).

A morte por hipóxia pode ser direta ou precedida por uma fase de hiperestimulação. Em ambos os casos, denomina-se **apoptose**. A hipóxia causa uma despolarização pela diminuição das propriedades da membrana celular que mantém o equilíbrio iônico normal entre seu interior e seu meio externo: mais sódio, menos potássio do lado externo. Isso se deve a duas

coisas: a propriedade da membrana de se constituir num filtro específico para ambos os íons, e a existência de uma **bomba de sódio e potássio**, uma enzima localizada na própria membrana celular que, impulsionada pela energia derivada da hidrólise de ATP (adenosina trifosfato), expulsa sódio para o exterior e faz ingressar potássio. A despolarização, se abrupta, ocasiona a perda imediata de todas as propriedades elétricas da célula, inclusive seu potencial de repouso, o qual a incapacita para gerar potenciais pós-sinápticos e potenciais de ação. Se gradual, a despolarização aumenta transitoriamente a atividade das células em questão; as terminações axônicas liberarão mais glutamato, este excitará cada vez mais as membranas pós-sinápticas, ambas ficarão hiperestimuladas até o esgotamento e a morte celular correspondente. Durante o período intermediário, enquanto as células estão morrendo, ativam-se também em excesso, até o esgotamento, as cadeias enzimáticas mencionadas nos Capítulos 3, 5 e 6.

É comum observar nas áreas que estão se necrosando, durante a apoptose, descargas epiléticas detectáveis no eletroencefalograma e, às vezes, também comportamentalmente. A morte neuronal induzida por agentes convulsivantes (metrazol, estricnina, picrotoxina, etc.) obedece à hiperestimulação seguida de apoptose.

É interessante notar que os passos da apoptose envolvem sequências de processos análogos qualitativamente aos que intervêm nos processos plásticos; só que de modo exagerado e terminal.

Amnésias nos distúrbios afetivos

Os **distúrbios afetivos**, principalmente a **depressão**, habitualmente se acompanham de algum grau de amnésia. Nessas doenças não há alterações morfológicas demonstradas, mas falham ao mesmo tempo vários sistemas moduladores centrais envolvidos na modulação das memórias: as vias dopaminérgicas, noradrenérgicas e serotoninérgicas.

As falhas da memória são mais frequentes na depressão e costumam ser

exageradas pelos pacientes, que as percebem como maiores do que realmente são. O paciente depressivo tem uma clara tendência a recordar melhor as experiências negativas (humilhações, perdas, doenças, mal-estares, outros episódios depressivos anteriores) que as memórias mais alegres ou agradáveis. A amnésia que acompanha a depressão raras vezes atinge

proporções graves, e algumas vezes não é seletiva: atinge tanto as memórias “ruins” como as memórias “boas”. Costuma ser mais manifesta no relativo à memória de curta duração e na evocação. A amnésia dos deprimidos é mais bem percebida pelos familiares e amigos que pelos próprios pacientes. Isso é mais comum nos pacientes idosos (Palomo et al., 2001).

Devido justamente ao fato de que os indivíduos depressivos apresentam menos amnésia para as memórias mais negativas, não é conveniente, de maneira alguma, tratar a síndrome amnésica da depressão de maneira isolada do resto da doença. Um paciente deprimido em que o estado de ânimo continua ruim, mas recupera sua memória através de algum tratamento, terá, como é óbvio, aumentado seu potencial de risco para o suicídio que é, como sabemos, a consequência mais temível da depressão.

As falhas da memória são mais frequentes na depressão e costumam ser exageradas pelos pacientes.

Deve-se tratar a doença como um todo, através de psicoterapia e de medicamentos antidepressivos; no curso do tratamento, irá melhorando a memória do paciente ao mesmo tempo que os demais sintomas do distúrbio.

A **mania** pode envolver também uma disfunção da memória. Nos maníacos ou hipomaníacos (maníacos leves) falha com certa frequência a memória de trabalho: o córtex pré-frontal não “filtra” adequadamente as informações procedentes do meio, e o indivíduo pode agir de maneira confusa. Ocasionalmente, também há falhas na evocação: o paciente costuma relatar que suas recordações ficam “atopetadas, como se quisessem sair todas ao mesmo tempo”. Os sintomas amnésicos da mania são atribuídos à hiperfunção dos sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos centrais. Estes sintomas habitualmente não são tratados, e regredem no curso da terapia psicoterápica e medicamentosa da doença como um todo.

A amnésia senil benigna

A **senilidade** é acompanhada de um enfraquecimento geral dos diversos tipos de memória. Isso se deve à perda neuronal que, como se sabe hoje em

dia, se manifesta através de uma perda de função só quando ultrapassa certo limiar mínimo e necessário para o desempenho. A perda neuronal, de fato, é maior por volta dos 9-13 meses de idade, quando aprendemos a caminhar; ao fazê-lo, deixamos de utilizar todos os neurônios e as sinapses que se encarregam de considerar desde um ponto de vista perceptivo, cognitivo e motor o mundo semi-horizantal e quadrúpede dos animais inferiores. Esses sistemas, por falta de uso, desaparecem. A partir dessa idade, a perda neuronal continua a uma velocidade muito menor durante o resto da vida (Figura 8.1).

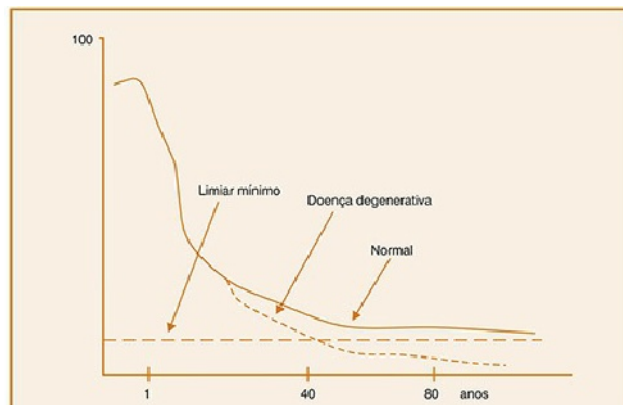


Figura 8.1

Perda neuronal normal e sua aceleração por doenças. Há uma grande perda neuronal por volta do primeiro ano de idade, que declina de maneira exponencial logo depois. A perda continua ao longo da vida, a um ritmo menos intenso. Em pessoas normais, essa perda não consegue atingir o limiar mínimo pelo qual a perda ocasiona doenças. Em pessoas com doenças degenerativas (Parkinson, Alzheimer, etc.), a perda se acelera a partir de determinado momento (por um transtorno vascular, infeccioso, tóxico ou de outro tipo) e em determinadas regiões do cérebro o número de neurônios disponíveis pode cair por baixo do limiar mínimo necessário para uma função correta; isso ocasiona os sintomas de hipofunção que caracterizam essas doenças.

A depressão é uma doença de incidência elevada na velhice. Isso se deve à percepção pelo idoso de sua incapacidade física crescente, do enfraquecimento de seus poderes cognitivos (principalmente da memória) e das numerosas perdas reais (de amigos, parentes, condição econômica e possibilidades de trabalho). Devem se extremar as precauções para um diagnóstico correto da depressão nos idosos, e não confundi-la com a simples

amnésia senil benigna, muito menos com as fases iniciais de uma demência.

Antigamente usava-se o termo “pseudodemência” para designar a depressão grave nos idosos, que muitas vezes é acompanhada de desorientação e/ou de um quadro delirante ou semidelirante. O termo pseudodemência não é feliz, porque a depressão e a demência apresentam sintomatologias muito diferentes que podem e devem ser diferenciadas no diagnóstico. Por outro lado, os melhores estudos epidemiológicos recentes, realizados na União Europeia e em particular na Espanha, indicam que não há correlação entre a incidência ou prevalência de depressão e demências, muito menos a primeira é fator de risco para a segunda (Palomo et al., 2001).

As fases iniciais das demências muitas vezes se acompanham de um quadro depressivo, que os familiares costumam considerar como mais grave do que realmente é. Essa depressão obedece à percepção pelo paciente de que realmente está perdendo sua função mnemônica aos poucos. Mas muitas vezes ocorrem quadros depressivos separados da demência e sem relação causa-efeito com ela.

As fases iniciais das demências muitas vezes se acompanham de um quadro depressivo, que os familiares costumam considerar como mais grave do que realmente é.

O limiar mínimo de funcionamento, para a maioria dos sistemas do cérebro, geralmente é ultrapassado em sentido descendente a uma idade muito avançada: acima dos 95 ou 100 anos. Porém, por causas genéticas, tóxicas ou vasculares alguns núcleos ou regiões podem atingir esse nível de disfunção mais cedo. Na **doença de Parkinson**, o número de sinapses dopaminérgicas no núcleo caudado pode cair abaixo do mínimo necessário para seu funcionamento normal. Na **doença de Alzheimer**, as lesões características podem levar a uma perda neuronal na área entorrinal e no hipocampo que ultrapasse o mínimo necessário para a função mnemônica (Figura 8.1).

Na amnésia senil denominada **benigna**, o indivíduo é capaz de sustentar uma vida mais ou menos normal e autossuficiente durante muitos anos. Creio que ninguém descreveu com mais precisão e clareza a amnésia senil do que o cineasta Luis Buñuel, descrevendo a de sua mãe e a própria quando

começaram a perder suas memórias respectivas (ver Izquierdo e Medina, 1998). Em pessoas de idade muito avançada (acima dos 90), às vezes é difícil estabelecer o limite entre um quadro benigno e um quadro demencial. Os cuidados clínicos e as recomendações para aqueles que formam o entorno do paciente são, muitas vezes, indistinguíveis.

Há muitas variações individuais no curso e na intensidade da amnésia senil denominada benigna. Há pessoas que conservam seu intelecto e suas memórias muito íntegros até passados os 80 anos: Jorge Luis Borges, Konrad Adenauer, Deng Zhaoping, Giuseppe Verdi, a Rainha Vitória, da Inglaterra, e Otto Niemeyer são exemplos clássicos. Muitas outras, não. Provavelmente, o exercício contínuo da memória em suas diversas formas seja a principal causa dessa diferença entre o declínio cognitivo de uns e de outros. Borges praticou com intensidade a literatura e o aprendizado de línguas até sua morte, aos 86. Deng governou e transformou um país enorme e complexo depois dos 90. Verdi compôs suas óperas mais complexas, Falstaff e Otello, depois dos 80, o que lhe requereu reaprender harmonia e composição. Para tudo isso, esses personagens ilustres tiveram que praticar intensamente os diversos aspectos da memória até seus últimos dias. Muitos idosos, no entanto, preferem ficar adormecidos frente a um aparelho de televisão submetidos a constante *zapping*, sem prestar seriamente atenção a nada. Esses indivíduos sofrem deterioração gradual, mas rápida, de suas funções cognitivas. A inatividade física e mental dos idosos se relaciona muito com hábitos culturais: no Brasil, por exemplo, as pessoas são “treinadas” durante anos para almejar uma aposentadoria rápida e se dedicar depois a não fazer nada, ainda que física ou mentalmente estejam capacitadas para fazer ainda muitas coisas. Felizmente este trejeito cultural está mudando, e com isso, provavelmente, está sendo lentamente aumentado o número de idosos sadios e integrados à sociedade.

A diminuição da capacidade de memória de curta duração se deve a perdas neuronais no hipocampo, no córtex entorrinal ou eventualmente parietal.

Muitas vezes as primeiras manifestações da amnésia senil benigna consistem numa disfunção da memória de trabalho (ver próxima seção),

geralmente leve, e numa diminuição da capacidade de memória de curta duração. Esta última se manifesta através de coisas tais como ir ao supermercado e esquecer a metade das compras; depois que passou a digestão, não lembrar se havia almoçado ou não; chegar a um lugar e não lembrar que meio de transporte utilizou para chegar lá, etc. A diminuição da memória de trabalho obedece a perdas neuronais no córtex pré-frontal. A diminuição da capacidade de memória de curta duração se deve a perdas neuronais no hipocampo, no córtex entorrinal ou eventualmente parietal.

Não devemos confundir a amnésia senil com a tendência das pessoas idosas a relembrar memórias antigas em detrimento das memórias mais recentes. Quem melhor explicou isso foi, novamente, Jorge Luis Borges. Os velhos acham preferível lembrar fatos e episódios de sua infância ou juventude porque correspondem à “época da felicidade”: aquela em que eram ágeis, fortes, bonitos, potentes, com toda uma vida à sua espera, aquela em que podiam jogar bola com facilidade, em que conseguiam dançar a noite inteira com pessoas belas do sexo oposto, etc. As memórias mais recentes revelam muitas vezes seus impedimentos físicos ou anímicos: as mulheres já não olham para eles na rua de maneira convidativa, mas com pena; a prática dos esportes lhes é negada; uma noite sem dormir já não mais reflete uma noite de prazeres e alegria, mas sim uma penosa noite de insônia. As notícias da atualidade lhes parecem menos interessantes: já se convenceram de que, pessoalmente, nada poderão fazer para influenciar seu curso. As músicas populares modernas lhes revelam sua incapacidade de dançar a seu ritmo, enquanto as de antigamente lhes trazem belas recordações. Muitos de seus amigos já morreram; é melhor lembrar deles 40 ou 50 anos atrás, quando compartilhavam juntos momentos inesquecíveis e intensos da vida. É provável que pelo menos parte da perda de memórias recentes pelos idosos seja devida à redução da persistência que se observa depois dos 40 anos para algumas memórias (Izquierdo et al., 2008).

Os idosos geralmente escolhem, como o fazem todos, quais as memórias que preferem evocar. Quase sempre, a escolha é inconsciente.

Hipermnésia

Há muitas pessoas normais cuja memória parece melhor que a dos demais. Na vida real, o caso mais famoso é o do pequeno Wolfgang Amadeus

Mozart, que era capaz, aos 6 anos, de ouvir uma composição orquestral e, ao voltar a casa, escrever a partitura completa num papel. Sua irmã mais velha, Nannerl, tinha uma capacidade mnemônica não muito inferior para música, e Beethoven parece que também tinha uma grande memória musical quando muito jovem, embora não tanto quanto Mozart. Houve um personagem da vida real estudado pelo neuropsicólogo russo Luria há 40 ou 50 anos, de quem só conhecemos sua inicial (S.), dotado já na idade adulta de uma memória excepcional. Em anos recentes, McGaugh e Cahill descreveram mais um caso de hipermnésia na vida real, o de uma obscura funcionária dos tribunais da Califórnia.

Mas, à exceção de Mozart, o hipermnésico mais conhecido é o personagem do conto de Borges, *Funes, o Memorioso*. Funes era capaz de recordar um dia inteiro de sua vida, até o último segundo. Mas para fazê-lo precisava, é claro, de outro dia inteiro de sua vida, com o que precisaria viver parado no tempo, coisa que não existe. Assim, de maneira inteligente, Borges demonstra pelo método do absurdo (tão usado em álgebra) que uma memória perfeita é impossível. Além disso, em seu conto, raciocina que Funes “não seria muito capaz de pensar, porque para pensar é necessário esquecer, para poder fazer generalizações”, argumento que é rigorosamente certo (Izquierdo, 2010).

Vários destes personagens, o paciente de Luria, a paciente de McGaugh e Cahill e o próprio Funes foram caracterizados como tendo um desenvolvimento intelectual inferior ao normal, como pessoas com um nível de inteligência relativamente baixo.

Há um subtipo de pacientes **autistas** com uma patologia severa nos lobos temporais, que se caracteriza por uma **hipermnésia** uma capacidade enorme de formar e evocar memórias complexas, muitas vezes referidas a números ou operações matemáticas e/ou à música. O cinema popularizou um exemplo de autista com grande memória para operações matemáticas e números (*Rain Man*, 1988, interpretado por Dustin Hoffman), e outro de um autista com capacidade musical fora do comum (*Shine*, 1996, interpretado por Geoffrey Rush).

O subtipo de pacientes autistas com níveis de inteligência baixos ou muito baixos, ao que pertencem os personagens de *Rain Man* ou *Shine* foi denominado pelos franceses do século XIX de *idiots savants*. O termo, que significa idiotas sábios, pode ser lamentável, mais é descritivo. Porém, com seu entusiasmo pelo “politicamente correto”, os autores ingleses e norte-

americanos passaram a chamá-los, nos últimos anos, só *desavants* (sábios). É óbvio que esta “nova” designação é científica ou linguisticamente incorreta: um indivíduo com pouca inteligência não é um sábio, ainda que seja em inglês. Pasteur ou Lavoisier eram *savants*. A personagem de Dustin Hoffman no filme *Rain Man*, não; pelo menos em francês.

Não há nenhuma explicação científica para a hipermnésia, incluindo os autistas com hipermnésia. Por motivos que não conheço, os pesquisadores têm se mantido afastados do estudo das possíveis patologias desse tipo de síndrome. Talvez isso se deva a dois fatos. O primeiro, que a hipermnésia não é considerada patológica por nossa civilização; pelo contrário, a posse de uma boa memória é tida como símbolo de sabedoria. Já vimos, pela síndrome dos *savants*, que isso não é necessariamente verdade. Uma memória excelente pode conviver com um quadro de insuficiência cognitiva generalizada. A memória, nas suas diversas formas, não é o único componente da cognição nem da inteligência; a percepção, o raciocínio e a criatividade desempenham funções no mínimo igualmente importantes. Um indivíduo perceptivo e criativo com boa capacidade de raciocínio pode suprir um déficit relativo de memória muito bem; recordemos as grandes obras que Verdi ou Borges criaram numa idade já muito avançada, quando é de presumir que tinham algum grau de amnésia senil benigna. O presidente Reagan, homem de pouca cultura e já no início de sua doença de Alzheimer, mas rodeado por assessores inteligentes, concretizou o sonho político de todos os presidentes de seu país: a vitória dos Estados Unidos na guerra fria. Além de uma memória bem treinada em seus muitos anos de ator, embora já decadente por efeito do início de uma doença de Alzheimer, contava com uma qualidade que fazia toda a diferença: sabia se rodear de assessores apropriados para seus fins.

A memória, nas suas diversas formas, não é o único componente da cognição nem da inteligência; a percepção, o raciocínio e a criatividade desempenham funções no mínimo igualmente importantes.

A esquizofrenia como uma das grandes doenças

da memória

A esquizofrenia é uma doença mental (alguns acham que é um conjunto de doenças mentais) cuja característica principal é a ocorrência de delírios e alucinações. Os pacientes muitas vezes relatam, assustados ou desesperados, estar sendo virtualmente “inundados”, “alagados”, “bombardeados” ou “perseguidos” por um excesso de informação, que lhes “ataca” sem trégua e sem piedade.

Pela descrição, o quadro soa como o de quem padece de um sério distúrbio da memória de trabalho ou gerenciador pré-frontal: o sujeito não consegue discriminar entre as coisas que percebe, e se sente inundado, alagado ou sobrepulado por elas. Enxerga-se uma pessoa apoiada contra uma parede, perto de uma árvore, o sujeito com esse tipo de déficit enxerga tudo ao mesmo tempo, sem discriminar uma coisa da outra, e obviamente isso lhe dá razões para sentir-se ameaçado ou perseguido.

Pesquisadores modernos, entre eles Daniel Weinberger (Egan et al, 2001) e Pierre Danion, observaram precisamente que os esquizofrênicos padecem de um déficit severo nas funções da memória de trabalho, com sérias lesões no córtex pré-frontal de origem, pelo menos em parte, genética.

Além disso, os esquizofrênicos padecem também de um sério distúrbio amnésico para memórias episódicas e explícitas: isso é de se esperar se os episódios consistem em pesadelos e inexatidões como o que acabamos de descrever. O déficit da memória declarativa dos esquizofrênicos se correlaciona com lesões nas diversas estruturas do lobo temporal que participam da memória (ver Capítulos 3 a 5). Os esquizofrênicos costumam ter preservadas suas memórias implícitas e de procedimentos. Esta nova visão da esquizofrenia como uma doença que abrange vários tipos de memória, causados por déficits morfológicos das áreas envolvidas no seu processamento, abre novas perspectivas tanto para a compreensão desta entidade clínica quanto para o desenvolvimento de novos e mais promissores tratamentos para a mesma.

Para muitos psiquiatras ou neuropsiquiatras espanhóis, a esquizofrenia deve ser considerada uma doença mais neurológica que psiquiátrica, haja vista sua patologia pré-frontal e temporal.

As demências

Como vimos, a perda neuronal pode se acelerar na idade adulta como consequência de acidentes cérebro-vasculares, de tumores, de lesões ou de uma variedade de processos degenerativos (Figura 8.1). Quando a perda abrange as funções superiores, os quadros clínicos se denominam **demências**

(da partícula privativa *men-*, derivado de *mens*, mente). Literalmente, ao perder neurônios, perdemos as funções mentais, entre elas, as memórias.

Entre as muitas funções mentais diminuídas ou perdidas, destaca-se a memória. Em primeiro lugar, porque sua perda é muitas vezes incapacitante e é notada tanto pelo paciente como por seus familiares ou companheiros. Segundo, porque envolve um grau de despersonalização que, em casos severos, é trágica: voltamos à frase do início: “somos aquilo de que nos lembramos”. Quando perdemos aquelas memórias que fazem com que cada um de nós seja um indivíduo, nos encontramos frente a um quadro desolador.

Na doença de Alzheimer, as lesões características envolvem:

- Hipersecreção de uma proteína chamada **substância β -amiloide**

nas células afetadas. Esta proteína é produzida normalmente pelas células nervosas, mas na doença de Alzheimer ocorre de forma exagerada, causando vacúolos de tamanho crescente que, ao se juntarem, determinam a morte de todos os neurônios que as rodeiam.

- Formação de **emaranhados neurofibrilares** produto de anomalias

estruturais de uma proteína chamada Tau, componente natural das neurofibrilas dos axônios, que também, por volume, e pela interrupção do trânsito de potenciais de ação pelos axônios afetados, causam morte celular e disfunção.

O efeito de ambos os tipos de lesão bioquímica se complementam na geração da sintomatologia da doença de Alzheimer ou em modelos de camundongos transgênicos com hiperexpressão de uma ou outra proteína nos quadros amnésicos resultantes. Em modelos animais, o excesso de proteína β -amiloide é muito mais amnésico quando ocorre junto com um excesso de proteína Tau, e vice-versa.

Na doença de Alzheimer, essas lesões ocorrem inicialmente no córtex entorrinal e, a seguir, no hipocampo. Com o decorrer dos meses ou dos anos, aparecem também no córtex pré-frontal, parietal e occipital; e, às vezes, em outras áreas do cérebro (Figura 9.1).

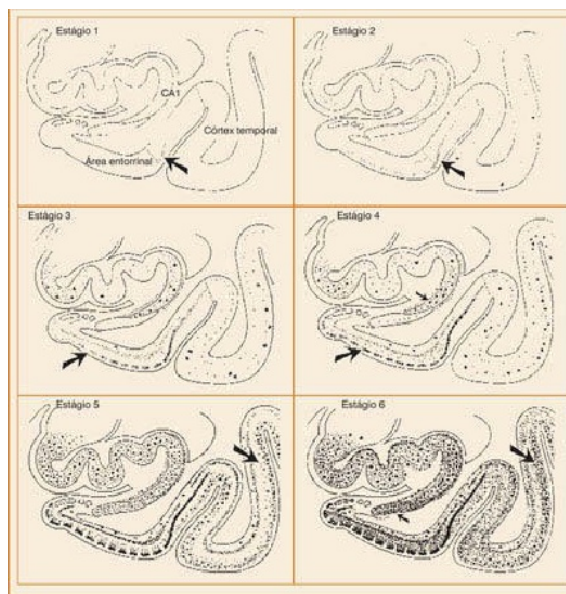


Figura 9.1

Evolução anatômica da doença de Alzheimer no lobo temporal ao longo de sucessivos estágios (1 a 6).

No estágio 1, há poucas lesões (emaranhados fibrilares de proteína Tau e placas de β -amiloide) localizadas na área entorrinal. Este estágio pode durar vários anos e nele a doença é assintomática. No estágio 2, aumenta o número de lesões na área entorrinal e aparecem algumas lesões no hipocampo e numa região que o liga com a área entorrinal, chamada subículo. Aparecem os primeiros sintomas. Este estágio dura de 1 a 3 anos. Nos seguintes estágios, 3 e 4, aumentam as áreas lesadas, formando-se entre elas verdadeiras “ilhas” de tecido normal, que passam a funcionar isoladas das áreas envolvidas. Na clínica observam-se também “ilhas” de memórias intactas. Estes estágios duram entre 2 e 5 anos. O estágio 5 corresponde à fase avançada da doença; as lesões se multiplicam, aparecem também em outras regiões cerebrais (córtex pré-frontal, frontal, parietal) e o detrimento cognitivo se intensifica. Este estágio dura de 2 a 3 anos. No estágio 6 ou terminal, não há mais “ilhas” nem anatômicas nem mnemônicas, e a cognição desaparece quase por completo.

Essas lesões, se extremamente abundantes nas áreas mencionadas, têm sido consideradas patognomônicas da doença de Alzheimer (Hyman et al., 1990). Porém, lesões similares, e com localização semelhante, observam-se na demência que acompanha a doença de Parkinson e, ainda, em indivíduos muito idosos sem patologia cognitiva definida. De fato, placas amiloides e emaranhados fibrilares se observam, em pequena quantidade, em pessoas perfeitamente normais, a partir dos 20 ou 30 anos. Seu número aumenta com a idade, tanto em humanos como em cães e primatas; sem atingir, porém, a profusão dessas lesões – característica da doença de Alzheimer. Não há correlação entre a ocorrência dessas lesões e qualquer sintomatologia em cães e primatas. Alguns autores acham que esta doença resulta do exagero de um quadro histológico normal, e não na simples aparição das chamadas lesões características da doença.

Há dois grandes subgrupos de pacientes com doença de Alzheimer: aqueles que apresentam prejuízo entre os 50-60 anos, e aqueles em que a doença se manifesta a partir dos 65-70 anos. A primeira forma costuma ter um curso mais rápido. O primeiro caso descrito por Alois Alzheimer, descobridor da doença, era uma mulher de 51 anos. Ambas as formas da doença se acompanham de alterações cromossômicas diferentes, o que indica que obedecem a pelo menos dois transtornos genômicos distintos. Porém, estudos em numerosos gêmeos univitelinos, cuja carga genética é idêntica, demonstraram que muitas vezes só um dos dois manifesta a doença. Isso indica que, além dos fatores genéticos, há também outras causas ou fatores desencadeantes da doença. Estes podem ser tóxicos, ambientais, psiquiátricos ou até medicamentosos: não há evidências em favor de um ou outro fator.

Na síndrome de Down, há alterações cromossômicas semelhantes às da doença de Alzheimer na sua variedade pré-senil. Os portadores de síndrome

de Down frequentemente morrem relativamente cedo (por volta dos 40 anos), muitas vezes com um quadro demencial semelhante ao da doença de Alzheimer e com lesões cerebrais do mesmo tipo.

As lesões vasculares múltiplas podem consistir em pequenas áreas de enfarte e em lesões desmielinizantes secundárias à interrupção da irrigação sanguínea local. Observam-se essas lesões também nos quadros demenciais secundários a politraumatismo craniano, comum nos boxeadores **demência pugilística**) e ao uso reiterado e excessivo de álcool ou cocaína. Numa proporção elevada de alcoolistas, desenvolve-se uma síndrome denominada **demência alcoólica** que alguns consideram secundária à síndrome neurológica de Wernicke-Korsakoff. É característica dessa síndrome a “confabulação” ou a dissimulação das falhas da memória por invenções. Na demência alcoólica, parece desempenhar um papel o efeito tóxico do próprio etanol sobre os neurônios, além das lesões vasculares. Das demais drogas de abuso, cabe destacar os opioides. Estes podem causar, no uso crônico, uma síndrome demencial pelo menos em parte devida a efeitos tóxicos da droga.

Na demência alcoólica, parece desempenhar um papel o efeito tóxico do próprio etanol sobre os neurônios, além das lesões vasculares.

Não têm sido relatadas de forma fidedigna demências causadas pela maconha e seus componentes; estes produzem, no entanto, quadros de amnésia aguda ou subaguda de gravidade variável. O uso reiterado e intenso da cocaína em suas diversas formas, entre elas principalmente o “crack”, pode causar uma síndrome pré-frontal (ver mais adiante), seguida ou não de demência.

Na **doença de Pick**, também de índole hereditária, há um quadro demencial às vezes semelhante ao de Alzheimer, mas faltam as lesões neurofibrilares e as placas amiloides. Há, porém, outro tipo de alteração histológica, que consiste na aparição assimétrica, nos lobos temporais e frontais, na autópsia, de células inchadas, não funcionantes, que apresentam coloração pálida. Nesta doença, as lesões características predominam no hemisfério esquerdo.

A **doença de Creutzfeld-Jakob** tem uma evolução semelhante qualitativamente à doença de Alzheimer, mas em vez de se desenvolver ao longo de anos, o faz em poucos meses. Nesta doença, o quadro que leva à morte neuronal é a expressão de uma proteína constituinte da membrana, o **prion**, com uma configuração espacial alterada. A função dessa proteína é basicamente desconhecida; sua ausência, em camundongos, leva a uma hipersensibilidade a agentes epileptogênicos (Walz et al., 1999). A doença de Creutzfeld-Jakob se caracteriza por lesões disseminadas de tipo espongiiforme: literalmente, áreas normalmente povoadas por neurônios convertem-se, por sua morte, em vastos vacúolos. Doenças semelhantes, de características patológicas similares, mas sintomatologia variada, existem no gado bovino (doença da “vaca louca”) e ovino (*scrapies*). Não há nenhuma evidência concreta de que o quadro de Creutzfeld-Jakob humano seja causado por contágio dessas doenças do gado, seja através da ingestão de carne ou de outra maneira.

A **doença de Parkinson** ou a **síndrome de imunodeficiência adquirida** (SIDA) podem levar a um quadro demencial. Os mecanismos das duas demências não são bem conhecidos. No Parkinson, é possível que a disfunção cognitiva seja devida à função afetada do núcleo caudato na aquisição de memórias (ver Capítulo 3); porém, chama a atenção o fato de que, se isso

fosse assim, os sintomas não tinham por que ocorrer tão tarde no desenvolvimento da doença como de fato ocorre, nem se manifestar por uma amnésia retrógrada. Na SIDA (conhecida no Brasil por sua sigla em inglês, *AIDS*), as lesões cerebrais são múltiplas e generalizadas, e a evolução do quadro amnésico é rápida.

As demências de Parkinson e a SIDA são quadros secundários à evolução das próprias doenças; já as doenças de Pick e Creutzfeld-Jakob são em si próprios quadros demenciais.

As **demências de origem vascular por microinfartos** podem ocorrer sozinhas ou, mais habitualmente, sobrepondo seus efeitos a uma doença de outro tipo, principalmente a de Alzheimer. Quando ocorrem sozinhas, os primeiros sintomas das demências por microinfartos podem ser muito

variados, dependendo da localização das lesões. Seu curso depende da evolução das lesões ou da ocorrência de novos microinfartos. As drogas usadas no tratamento de seu quadro amnésico são as mesmas usadas na doença de Alzheimer (ver mais adiante), e são só paliativas. Para as demências de origem vascular o importante realmente é a prevenção da saúde

cardiovascular. O fumo é um fator particularmente agravante, pelo efeito vasoconstritor da nicotina.

Nas demências ocorre perda das funções cerebrais, incluindo as mentais e, dentro destas, das funções cognitivas, especialmente a memória. Embora esta última seja a mais grave desde o ponto de vista da manutenção da personalidade ou da individualidade do sujeito, muitas vezes não constitui o sintoma mais saliente nem o motivo primário de queixa dos pacientes, à exceção da doença de Alzheimer, na qual depois de seus primeiros estágios a amnésia é o sintoma mais destacado.

A destruição da memória segue um curso próprio e mais ou menos característico nos diversos tipos de demência. Isso é consequência direta da evolução da patologia de cada uma delas. A evolução da síndrome amnésica é insidiosa na demência por microinfartos, muito intensa, mas lenta (anos) na doença de Alzheimer, muito lenta e não inexorável na doença de Parkinson, e muito rápida (meses) na doença de Creutzfeld-Jakob ou às vezes nos quadros pré-frontais, incluindo a doença de Pick.

A destruição da memória segue um curso próprio e mais ou menos característico nos diversos tipos de demência.

Em alguns quadros demenciais predomina, no início, **uma disfunção da memória de trabalho**. Esta é de difícil detecção e se manifesta por uma diminuição da capacidade de filtrar informação, fazendo com que o sujeito pareça muitas vezes desorientado, com dificuldade em concentrar o que denomina “sua atenção” naquilo que está acontecendo, e com tendência a confundir o que percebe ou o que recorda. A disfunção da memória de trabalho está associada a lesões do córtex pré-frontal.

É comum que esse déficit venha associado a uma **dificuldade tanto para formar** quanto para **evocar** memórias, predominantemente de longa duração. Na maioria dos casos de demência, o indivíduo mantém certo grau de funcionamento da memória de curta duração; consegue seguir o rumo de uma conversa e participar dela, fazer tarefas simples, percorrer distâncias curtas, sabendo aonde se dirige (ir ao armazém), etc. Com o avanço da severidade das demências, ocorre uma perda mais pronunciada, e o paciente esquece do

rosto de seus filhos; do caminho correto desde sua cama até o banheiro; esquece de conhecimentos elementares de sua profissão, ou até qual era a sua profissão.

Demência pré-frontal e demência nas fases finais da doença de Parkinson

Cada tipo de demência tem uma patologia própria, que não é o caso analisar aqui. Encontram-se alterações pré-frontais quando há comprometimento da memória de trabalho, do hipocampo e do córtex temporal e, às vezes, parietal quando estão alterados os demais tipos de memória. Existe um quadro chamado de “síndrome pré-frontal”, caracterizado pela falta de autocontrole ou de “freio” moral, conceitual ou verbal. Muitas vezes, esse quadro é resultado de abuso prolongado e excessivo de drogas que estimulam sinapses dopaminérgicas no córtex pré-frontal, como a cocaína. Outras, é devido a lesões vasculares ou de outro tipo de um dos lobos pré-frontais ou de ambos. A síndrome pré-frontal pode evoluir para uma verdadeira demência, que se denomina **demência pré-frontal**.

A doença de Parkinson apresenta, além da perda celular na substância negra que explica os transtornos motores e do tônus muscular, lesões corticais que explicam o estado demencial que muitas vezes acompanha os estágios finais da doença (pelo menos em cerca de 50% dos casos).

Como nas demais demências (vide a seguir), o tratamento do dano cognitivo é sintomático na demência pré-frontal e na parkinsoniana.

Sobre drogas paliativas, curativas, efetivas e ineficazes

Cabe apontar aqui, no entanto, um motivo de confusão importante que permeia boa parte da literatura referente à doença de Alzheimer. Na década de 1980, a descoberta de lesões e consequente hipoatividade do núcleo basal de Meynert, sede do maior sistema modulador colinérgico do cérebro, em pacientes com doença de Alzheimer, levou a uma “hipótese colinérgica”

desta patologia. Essa hipótese postulava que a acetilcolina era o “principal neurotransmissor envolvido na memória”. Porém, na segunda metade dessa mesma década, foram descobertos déficits semelhantes nos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico central. Paralelamente, foi determinado que o sistema hipocampal é a região mais importante tanto para a formação como para a evocação das memórias declarativas, e foram estabelecidos os mecanismos correspondentes. Também foi demonstrado que as lesões características da doença de Alzheimer aparecem inicialmente no córtex entorrinal e no hipocampo e, mais tarde, em outras regiões do córtex, principalmente pré-frontal, parietal e occipital associativa (Hyman et al., 1990). Isso relegou a “hipótese colinérgica” a um papel, no máximo, secundário na patogenia da doença de Alzheimer e das demências em geral. Porém, esse papel, embora secundário, é importante do ponto de vista modulatório, e realmente a acetilcolina modula positivamente as funções mnemônicas em geral. De fato, drogas que estimulam essa função são utilizadas no tratamento paliativo das demências: tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina.

Foi determinado que o sistema hipocampal é a região mais importante tanto para a formação como para a evocação das memórias declarativas.

Só agora, nos últimos 10 ou 15 anos, começaram a aparecer outras drogas para uso terapêutico nas demências: derivados de agonistas sobre receptores glutamatérgicos AMPA, ou moduladores dos mesmos, chamados ampaquinas. Estas e a memantina, que age sobre receptores NMDA, são consideradas um pouco superiores aos agentes colinérgicos, mas ainda estão muito longe do desejável: não possuem efeitos preventivos, e são úteis só durante poucas semanas, porque a morte neuronal prossegue inexorável, mesmo na sua presença, e vai tirando os possíveis substratos celulares de seu efeito benéfico.

Bom parte dos déficits de memória são resultado de anomalias gênicas: este é claramente o caso de vários tipos de déficits de aprendizado e outros tipos de insuficiência cognitiva congênita e de muitas demências, sobretudo a de Alzheimer. É de se esperar que, no futuro próximo, apareçam métodos preventivos dessas doenças. Note-se que a palavra “gênica” não

necessariamente quer dizer “hereditária”. Todos os genes são herdados; mas ao longo da vida a capacidade de muitos deles de expressar diferentes mRNAs pode mudar. Certos genes se expressam só a partir de certa idade: a puberdade, por exemplo, a idade adulta ou a velhice. A doença de Alzheimer é um exemplo característico desta última. Outros se expressam demais ou de menos, como consequência da ação dos mais diversos agentes, desde variações no clima até drogas ou outras substâncias da mais variada índole.

“Drogas que melhoram a memória”

Hoje em dia há muito interesse no desenvolvimento de drogas que aumentem a capacidade de memória das pessoas em idade escolar ou universitária.

Até agora, não foi encontrada nenhuma droga que “melhore” a memória em pessoas normais e que seja realmente útil. Em nosso laboratório, ao longo dos anos, estudamos várias centenas de drogas que eventualmente podem facilitar a formação ou a evocação de memórias para algumas tarefas de aprendizado em ratos e camundongos, administradas por via oral, intraperitoneal, subcutânea, intracerebroventricular ou diretamente nas mais diversas estruturas cerebrais. Nenhuma delas serve para o uso em humanos, quer por seus efeitos colaterais tóxicos ou indutores de dependência, quer porque a única via pela qual são efetivas é a intracerebral, que é inaplicável no ser humano.

O metilfenidato (ritalina), a anfetamina e a nicotina encontram-se entre essas drogas. O primeiro é um estimulante central que é utilizado para combater a síndrome de déficit de atenção em crianças e adultos. Tem sido até agora impossível estabelecer se sua ação favorável sobre a formação de memórias declarativas nesses pacientes é um efeito próprio ou simplesmente reflete a melhora no nível ou na focalização de atenção que a droga produz. Em adultos sadios, ministrada 12 horas depois da formação de uma memória trivial, aumenta sua persistência (Izquierdo et al., 2008). Os dados sobre o efeito do metilfenidato sobre memória fora desse período restrito após o aprendizado, ou em pessoas sem transtorno de déficit da atenção não são conclusivos. Certamente não justificam o uso recreativo desta droga para “melhorar a memória”, comum entre alguns na Inglaterra e nos Estados Unidos. Esse uso é tão injustificado como o dos extratos de *ginkgo biloba*,

planta popular no Oriente e que tem fama, nunca provada, de também “melhorar a memória”. Estudos detalhados sobre os extratos desta planta não endossam essa suposição.

A vasopressina, a adrenalina, a ACTH e derivados, a anfetamina, a cocaína e a nicotina melhoram a formação de memórias declarativas de longa duração dentro de uma margem muito estreita de tempo e de dosagem; fora do tempo útil (minutos após a aquisição) são inúteis, abaixo da dose efetiva não têm efeitos sobre a memória, e acima dessa dose a deprimem e causam até dano cerebral. Isso, mais a gravidade de seus efeitos secundários (hipertensão arterial) e o potencial de dependência de várias dessas drogas, impedem sua utilização terapêutica nas amnésias de qualquer tipo, e principalmente nas demências.

Na verdade, o estudo exaustivo dos mecanismos da memória e seus moduladores (Izquierdo et al., 2006; ver Capítulos 3 a 5), levou a maioria dos pesquisadores da área ao convencimento de que **em cada momento, para cada indivíduo, dadas suas circunstâncias emocionais e anímicas, a memória está sempre trabalhando perto do máximo de sua capacidade.** Quando determinado indivíduo apresenta falhas da memória, em condições padrão de saúde, o problema se deve a cansaço, saturação do(s) sistema(s), desatenção, influência negativa de alguma via modulatória ou hiper ou hiposecreção de algum hormônio. Uma vez corrigido o problema, segundos ou minutos depois, ou, se necessário, depois de um sono reparador, o indivíduo voltará ao normal. Se o problema for devido a estresse ou alta ansiedade (por exemplo, aprendizado num cárcere ou em alguma sala de aula ou outro ambiente que para o indivíduo é traumático), será corrigido pela mudança de situação ou ambiente.

Em cada momento, para cada indivíduo, dadas suas circunstâncias emocionais e anímicas, a memória está sempre trabalhando perto do máximo de sua capacidade.

A crença popular, muito difundida pela mídia, de que “o cérebro não utiliza mais do que 10% de sua capacidade instalada” é uma inverdade. Isso nunca foi sequer estudado, e não haveria forma alguma de demonstrá-lo. A verdade é que o cérebro, e em particular sua função mnemônica, funciona

sempre ao máximo de eficiência e rendimento possíveis. Age como uma máquina altamente sofisticada, complexa e regulável, como os carros da Fórmula 1. Em condições ótimas, são excelentes. Em condições menos do que ótimas (falta de habilidade do piloto, excesso de temperatura, uma leve torção de alguma peça, chuva) seu rendimento cai. Não porque o motor esteja mal desenhado; mas justamente por ser tão sofisticado e de delicado equilíbrio, feito para funcionar muito bem sob condições apropriadas.

Fora das demências mencionadas, a mais comum é a **alcoólica**, cuja sintomatologia confunde-se com a de Alzheimer, mas se deve a lesões vasculares disseminadas causadas pelos efeitos reiterados do álcool em excesso, e pode começar muito mais cedo, já aos 20 ou 30 anos. Existe também a demência **traumática** (também chamada **pugilística** ou “**dos lutadores de boxe**”).

Prevenção e tratamento

Para as demências, em geral não há ainda tratamento específico, fora da dos alcoolistas (que consiste na abstinência dessa droga) e a da traumática, que consiste na interrupção da exposição aos golpes. Claramente nem sempre é possível uma reversão total dos sintomas em ambos os casos. Usam-se, como mencionado anteriormente, drogas estimulantes dos neurônios colinérgicos (principalmente donepezilo, rivastigmina e galantamina; a tacrina usa-se pouco hoje em dia pelos efeitos secundários de hipermotilidade gastrointestinal) e memantina ou ampaquinas, estimulantes de receptores glutamatérgicos de tipo AMPA. Às vezes, se empregam também outras drogas estimulantes, mas sempre de forma empírica e sem nenhuma base real que justifique seu uso. Como já foi dito, as tentativas bem controladas feitas com alguns produtos de índole vegetal (*gingko biloba* e semelhantes) nunca deram resultados visíveis. Este é um terreno que ainda aguarda algum *breakthrough* terapêutico que parece estar ainda longe. As drogas atualmente em uso são (pouco) eficazes durante alguns meses, quando

vão morrendo aos poucos os neurônios que deveriam ser seus alvos de ação, e como quer e comandar um ataque quando já não há mais soldados de infantaria.

As tentativas bem controladas feitas com alguns produtos de índole vegetal (*ginkgo biloba* e semelhantes) nunca deram resultados visíveis. Este é um terreno que ainda aguarda algum *breakthrough* terapêutico que parece estar ainda longe.

As esperanças radicam na prevenção. A memória é uma função fortemente estimulada pelo uso, como foi comentado no Capítulo 2. A atividade que mais estimula a memória é a leitura: ela requer o emprego simultâneo e em rápida sequência de memórias visuais e de linguagens, estimula paralelamente as memórias visuais (quando pensamos numa árvore, “vemos” uma árvore), estimula as vias dos sentimentos e emoções (não existem, no humano, as memórias “a-emocionais”; em todo momento de nossa vida estamos sob a influência de alguma emoção, grande ou pequena, e de algum estado de ânimo. Toda memória quando se faz ou se evoca envolve e requer a ativação das vias moduladoras dependentes das emoções e dos sentimentos (Capítulo 7).

Principalmente o mecanismo da leitura em si envolve um gigantesco e rapidíssimo *scanning* de todas as palavras que o cérebro conhece e começam com essa letra, seguido por um novo *scanning* cada vez que se lê uma nova letra. Lemos a letra “p” no início de uma palavra e desfilam por nossa cabeça paus, peras, pássaros, pêssegos, perus, pinotes, etc. Milissegundos depois, lemos a letra seguinte, por exemplo um “e”, e fazemos desaparecer panelas e colocamos no seu lugar pedras e perus; lemos, a seguir, um “l” e suprimimos penas e pedestres, e os trocamos por pelos, pelegos e pelotas. Cada vez, a cada letra, desfilam velozmente pelo corte visual primeiro pedras, pêssegos, depois paus, pássaros e panelas e, a seguir, pelos e pelotas. Não há nenhuma atividade nervosa que exija tanto em tão pouco tempo do cérebro, e particularmente da memória, como a leitura. De fato, esta inclui memória visual, verbal e de imagens, entre outras.

Não há nenhuma atividade nervosa que exija tanto em tão pouco tempo do cérebro, e particularmente da memória, como a leitura.

Há estudos demonstrando que as pessoas que mais leem costumam conservar por mais tempo sua memória sadia e até iniciam seus quadros de Alzheimer mais tarde que os não leitores. Atores, professores e escritores costumam estar entre as profissões em que mais se lê. Todos os demais “exercícios para a memória” recomendados pelas revistas e outros órgãos leigos (palavras cruzadas, movimentos repetitivos, jogos, etc.) são muito inferiores para realmente exercitar a memória do que a leitura. São mais práticos para animais de laboratório, que não sabem ler (Jensen, 2006). Vários estudos mostram que a leitura de música é tão efetiva para preservar a memória como a de palavras.

Para os deficientes visuais, a alternativa mais válida é conseguir outros que leiam para eles. Isso fazia Borges, como antes dele Homero e Milton, três escritores geniais, mas cegos, que se “alimentavam” do que liam para eles seus seres queridos. Cegos são ou foram também Ray Charles, Joaquín Rodrigo, Stevie Wonder ou Andrea Bocelli, que nos dão sua música. Nenhum deles padeceu de demência.

Temas variados

Trataremos aqui de vários assuntos importantes sobre Memória que não costumam ser relatados nos textos sobre Memória nem nos de Medicina, Neurologia, Psiquiatria, Psicologia, Neuroquímica ou Neurofisiologia.

Ilhas de memória

Nas doenças cerebrais orgânicas, como já foi mencionado, no meio de uma disfunção generalizada da formação e da evocação de memórias, é comum encontrar "ilhas" de memória excelente. Nos pacientes com doença de Alzheimer ou de Creutzfeld-Jakob é comum encontrar, perdidos no meio de uma conversa com pouco sentido, trechos quase perfeitos em que o sujeito lembra com precisão um conhecimento, uma imagem, ou um trecho de um livro. É comum ver, em bons ambientes universitários, que os ex-colaboradores de determinado professor, que outrora se destacou por sua sabedoria e que agora padece de Alzheimer, vão visitá-lo para lhe dar alento,

e para recolher dele "pérolas" intactas de conhecimentos que se julgavam perdidas. Eu tive ocasião de compartilhar esses momentos, em visitas realizadas a professores famosos e agora doentes, um na Argentina e outro nos Estados Unidos; este último, um Prêmio Nobel de Física, que quando recebeu a notícia do prêmio já estava com Alzheimer, e mal se limitou a

sorrir e dizer “*how nice*” para quem lhe trouxe a notícia. De ambos os mestres aprendi muito no curso dessas visitas. Para começar, ambos se mostraram muito felizes pelo fato de nos ver de novo, embora já não lembrassem bem quem éramos. “Vale mais sentir tua mão no ombro do que esses remédios que me dão que não servem para nada e só causam diarreia”, me disse um deles. O remédio era tacrina; duas semanas depois o tratamento foi interrompido, porque a piora gradativa do quadro fez com que o remédio perdesse o efeito. Ainda assim, por muito tempo depois disso, as mãos no seu ombro continuaram a ter seu valor terapêutico.

Nos pacientes com doença de Alzheimer ou de Creutzfeld-Jakob é comum encontrar, perdidos no meio de uma conversa com pouco sentido, trechos quase perfeitos em que o sujeito lembra com precisão um conhecimento, uma imagem, ou um trecho de um livro.

Já vimos no Capítulo 7 o papel dos afetos e das emoções na regulação das memórias; todos sabemos ou deveríamos saber qual é seu papel na vida como um todo.

Estimulação ambiental

Edward Bennett e seus colaboradores em Berkeley, na década de 1960, introduziram a técnica de submeter animais de laboratório a ambientes “enriquecidos”, cheios de objetos com os quais pudessem brincar, praticar exercícios, efetuar explorações. A famosa roda giratória dos hamsters de estimulação teve sua origem nessa técnica. Desde o início, o grupo de Bennett e, mais tarde, outros (ver Greenough, 1985) encontraram vários efeitos orgânicos desses tratamentos: desde o aumento do número de sinapses no córtex cerebral e no hipocampo, até um aumento real do número de células

perivasculares no *gyrus dentatus* de camundongos estimulados durante os primeiros 25 dias de vida, desde aumento do peso do córtex cerebral, até aumento do consumo de glicose por esse tecido. Um livro recente de Eric Jensen advoga pela aplicação de estímulos semelhantes aos humanos, para exercitar o cérebro (Jensen, 2003).

Esses trabalhos partiram do princípio geralmente aceito de que um meio cheio de estímulos que exigem atenção e respostas ajuda no desenvolvimento da capacidade mental. O método se aplica cotidianamente em creches, jardins de infância, escolas primárias e secundárias de todo o mundo. Na década de 1960, em boa parte devido aos trabalhos de Bennett e seu grupo, “apareceram as cores” e o “*design*” nas salas de aula como adjunto educativo importante. Aprende-se melhor a tabuada por meio de fichas ou desenhos coloridos do que no quadro negro (que há algumas décadas passou a ser verde) e de giz chamado branco, que na verdade era cinza (e foi substituído por “pincéis atômicos”). É certamente mais agradável aprender numa sala decorada com cores vivas do que num ambiente cinzento e severo.

Aprende-se melhor e com mais agrado, mas não necessariamente mais: o rendimento escolar na escola primária de 2010, na maioria dos países, não é muito maior do que, digamos, em 1935; o que se ganhou em alegria e motivação perdeu-se nas hoje inúmeras oportunidades de distração, quando não em estéreis trabalhos de doutrinação ideológico, ainda abundante em muitos países do mundo, inclusive após a queda do Muro de Berlim. Claro que bem pior seriam as coisas se hoje, neste mundo onde os estímulos sobram, o aprendizado escolar ficasse relegado aos tons escuros e opacos de antigamente: ninguém aprenderia.

De qualquer maneira, o uso de ambientes enriquecidos em humanos não aumentou “a capacidade de memória” ou “a capacidade mental” das crianças nem dos adultos: estimativas do rendimento escolar indicam que este ficou estável, nas boas escolas, ao longo dos últimos 60 anos. Onde essa técnica revelou seu enorme poder, no entanto, foi no tratamento de crianças ou adolescentes com graves lesões cerebrais.

A estimulação constante, paciente e acompanhada de carinho tem conseguido recuperar de forma notável déficits gravíssimos. Há casos de crianças com graves lesões cerebrais perinatais ou adquiridas nos primeiros anos de vida que, tratadas com métodos de ambiente enriquecido e estimulação sensorial repetida e feita com afeto, chegam a ter um desempenho escolar igual ou superior à média. Em muitos casos, ocorre uma regressão

simples ou quase completa dos quadros patológicos, por regeneração sináptica profusa e generalizada. A regeneração obtinge, ao usurpação de funções do hemisfério lesado, pelo hemisfério sadio, através de novas conexões subcorticais. Efeitos muito semelhantes foram obtidos em animais experimentais por Carlos Alexandre Netto e seus colaboradores, em Porto

Alegre (procurar publicações sobre este tema na internet através do EntrezPubmed ou outros acessos ao Medline).

Há casos de crianças com graves lesões cerebrais perinatais ou adquiridas nos primeiros anos de vida que chegam a ter um desempenho escolar igual ou superior à média.

Em todos esses casos, a única explicação possível para as melhoras é uma estimulação do crescimento e da ramificação de axônios e dendritos, e a formação de novas sinapses, substituindo as desaparecidas; ainda que estas tenham sido do lado oposto (contralaterais). A imensa maioria dos neurônios é incapaz de reprodução, à exceção de algumas células do *gyrus dentatus* e do cerebelo. Nos primatas, a reprodução neuronal (neurogênese) é limitada e ocorre basicamente nos primeiros anos de vida. Pode ser estimulada pela ocorrência de pequenas lesões em neurônios vizinhos. Nunca é suficiente em número nem em velocidade como para dar conta da formação de memórias ou da recuperação de lesões. Em roedores pode ser estimulada pelo exercício.

As memórias infantis que aparentemente se perdem

É provável que os primeiros tipos de memória que aparecem durante o desenvolvimento, tanto humano como animal, sejam a memória de trabalho e a memória de curta duração. De fato, não há evidências de que as crianças de poucos dias de idade possam formar outro tipo de memória. Choram quando seus reflexos gástrico-cerebrais lhes informam que passaram 1-4 horas da última ingestão de leite (memória de curta duração); discriminam estímulos simples, reagindo de maneira diferenciada a uma carícia e a um ruído ou uma dor (memória de trabalho). Nada indica que lembrem muitas coisas de um dia para outro; passam a diferenciar as pessoas só a partir de algumas semanas ou meses de idade. Começam a sorrir em resposta a coisas ou pessoas que lhes são agradáveis depois dos 2-3 meses de idade.

Mas, sem dúvida, tão logo começam a formar memórias de maior

duração, os animais e as pessoas passam a desenvolver uma vida cognitiva de crescente complexidade e de muito valor futuro. Isso acontece de forma clara depois dos primeiros dias de vida. Saber diferenciar a mãe das demais pessoas é importante e marca para toda a vida. Aprender a diferenciar o pai de outros homens, coisa que ocorre alguns dias ou semanas mais tarde, é também da maior importância para seu futuro.

Nos animais e nos seres humanos de poucos meses ou anos, as percepções e as memórias não se traduzem em metáforas verbais; isto é, em linguagem, já que as palavras não são outra coisa senão metáforas. A isso me referi em detalhe no livro *Tempo e Tolerância* (Porto Alegre, Sulina/UFRGS, 1998). Quando uma criança de um ano vê uma árvore, vê o objeto em particular e não o interpreta em termos do significado genérico da palavra árvore, porque não a conhece e não pode entendê-la. Leva, como sabemos, um certo tempo ensinar a uma criança pequena que seu pai e não qualquer ser humano masculino merece ser chamado “pai”; muito mais tempo leva, e requer uma maior maturação cerebral, lhe explicar que “aquilo” que tem tronco e folhas se denomina “árvore”.

As crianças começam a entender que as conexões entre palavras expressam coisas diferentes do que cada palavra por separado depois dos 9-18 meses como mínimo. O uso coerente e habitual de frases aparece só mais tarde. Pode-se considerar a fase entre os 18 e os 36 meses como mista; para algumas coisas, a criança usa conhecimentos diretos, para outras começa a metaforizá-los usando a linguagem. O uso contínuo, natural, habitual e apropriado da linguagem raras vezes começa antes dos 3 anos.

Assim, toda a vida dos seres humanos se desenvolve fora da linguagem, num mundo pré-linguístico, até os 3 anos, aproximadamente. As memórias feitas antes disso são como as dos animais: uma árvore é “essa” árvore e não tem nome, assim como não o tem para um gato ou um camundongo; não há símbolos que possam distingui-la de outras árvores. Não é possível entender esse idioma para quem possui outro, assim como não é possível entender o chinês para alguém educado em inglês, a menos que possa aprendê-lo.

É, assim, inviável “traduzir” essas memórias infantis em termos de linguagem e trazê-las à tona. Faltam elementos e não há como estabelecer uma ligação entre o que foi captado e armazenado em termos de imagens e sensações e sua expressão numa língua qualquer.

Por isso, as pessoas não conseguem evocar as memórias da primeira infância. Alguns poucos conseguem se lembrar, de maneira exprimível em

palavras, episódios simples de quando tinham 2 anos. A maioria não consegue fazê-lo com memórias anteriores aos 3 ou 4 anos; em muitos casos, até isso requer um longo trabalho psicoterapêutico. As primeiras memórias foram adquiridas numa linguagem direta e não metafórica, a mesma usada pelos animais, que Pavlov denominou “o primeiro sistema de sinais”. As posteriores aos 3-4 anos foram adquiridas e instantaneamente traduzidas ao “segundo sistema de sinais”: a linguagem.

É talvez possível explicar isso através de uma metáfora: é como se nos primeiros anos de vida nossa língua tivesse sido o chinês, depois tivesse havido uma transição ao português, e o aprendizado deste último idioma nos tivesse feito esquecer o anterior. Torna-se impossível transpor aquelas coisas que só aprendemos em chinês para um mundo que ignora totalmente essa língua.

Há hoje em dia um consenso sobre esse fato de que o “divisor de águas” das mais antigas memórias infantis, as intraduzíveis, é a aparição da linguagem na vida das pessoas. É óbvio que participam também outros fatores, como a maturação cerebral, o acúmulo prévio de memórias, etc. Mas a linha divisória é claramente a linguagem.

Há hoje em dia um consenso sobre esse fato de que o “divisor de águas” das mais antigas memórias infantis, as intraduzíveis, é a aparição da linguagem na vida das pessoas.

É bom lembrar, no entanto, que boa parte daquelas memórias pré-linguísticas e hoje intraduzíveis são as mais importantes de nossa vida. Porém, não há a menor dúvida de que, embora codificadas numa linguagem inacessível para os adultos, as memórias importantes da primeira infância ficam gravadas para sempre e permeiam de maneira inconsciente a recordação ou a percepção de muitas outras memórias posteriores, dado seu enorme valor afetivo. A srceem de quase toda nossa vida afetiva está nessas

memórias antigas e inconscientes que adquirimos quando muito pequenos. Há demonstrações de que o choro dos seios maternos é uma memória inconsciente-chave para toda nossa vida afetiva posterior. Foi muito antes de saber língua alguma que aprendemos o que é a fome, o que se faz para saciá-la, quem é a mãe, quem é o pai, o que é a dor e como responder a ela, o que é

o prazer num sentido genérico, quem são os avós, quem são os demais, quem é de confiar e quem não é, o que é a luz, o que é um animal e o que o diferencia das pessoas, etc.

Aliás, tem-se escrito bastante sobre a arte de saber em quem se pode confiar e em quem não. A opinião mais generalizada é que isso é um aspecto da cognição em que as crianças menores são mestres, as crianças de 4 a 10 anos são ainda bastante boas, os adolescentes são péssimos, os adultos também são péssimos e, além disso, exagerados; e os velhos ocasionalmente recuperam a sabedoria perdida na infância.

Sonhos, delírios, criatividade

Há um século, Freud estudou intensamente o possível significado dos sonhos, e popularizou extraordinariamente esse trabalho.

Recentemente, muitos estudos têm verificado que os sonhos nada mais são, na verdade, que misturas de memórias existentes no cérebro, de maneira altamente influenciada pelos acontecimentos do dia ou dias anteriores e as previsões para o dia ou dias seguintes. Não há nenhum indício objetivo que nos permita intuir que signifiquem alguma coisa além disso; só temos as hipóteses de Freud. O cérebro produz sonhos quando no estágio mais profundo do sono, e a lógica que então utiliza certamente não é a mais aquela que utiliza na vigília. Cobra mais atualidade do que nunca, então, e seria muito interessante re-estudar e ampliar, com as técnicas neuropsicológicas e neurofisiológicas hoje disponíveis, aqueles achados seminais do fundador da Psicanálise. Não é impossível que, assim como ocorreu com os postulados de Santiago Ramón y Cajal no final do século XIX sobre a índole morfológica das memórias, ou os de Ivan Petrovich Pavlov, nos anos de 1920, sobre os reflexos condicionados e sobre a extinção, os dados mais modernos venham a referendar as interpretações dos sonhos feitas por Freud, pelo menos em muitos aspectos.

Os **delírios** são parecidos aos sonhos em sua estrutura: são misturas aparentemente extravagantes de memórias. No caso dos delírios, soma-se às memórias aquilo que está sendo percebido. Delírios assolam os pacientes esquizofrênicos, cuja srcem está, como vimos no capítulo anterior, em falhas grosseiras do “gerenciador de informações” do córtex pré-frontal (Egan et al., 2001) e suas conexões com outras áreas do córtex. Delírios ocorrem

também no **delirium** síndrome muitas vezes de srcem tóxica em que a falha predominante é na memória de curta duração. Ignora-se se essa falha tem relação com a geração de misturas extravagantes de memórias.

A **criatividade** tem sido definida por Jaime Vaz Brasil como a conjunção de duas ou mais memórias. Não se cria a partir do nada: cria-se a partir do que se sabe, e o que sabemos está em nossas memórias. Não creio que exista alguma definição possível para o ato criativo. Alguma vez escrevi que ele se assemelha a tropeçar com alguma coisa (no livro, já mencionado, *Tempo e Tolerância*), e que bem-aventurados são aqueles que se dão conta disso e a partir daí elaboram algo novo: um quadro, um poema, um conto, uma partitura musical. Mas os componentes dessas obras constam do que está em nossas memórias. Muitas vezes se acrescenta algo novo a elas, como ocorre nos delírios. De fato, nos últimos 100 anos, os produtos da criação humana em pintura, escultura, música e literatura têm se assemelhado bastante mais aos delírios que às muito mais formais criações de épocas anteriores. Comparemos Miró com Velásquez, ou Schoenberg com Beethoven, ou Ferreira Gullar com Cesário Verde. Mas o certo é que a “loucura” inerente à criação artística sempre existiu. Isso que muitos denominam “loucura” nada mais é do que a arte combinatória levada a novos extremos. O artista faz algo novo, algo que será uma composição de memórias, mas que não é igual à soma de suas partes.

O certo é que esse mundo globalizado e impessoal de hoje, onde têm mais poder dez obscuros funcionários de uma entidade financeira com sede em Nova York do que os mais de 200 reis ou presidentes do planeta, não começou ontem. Metternich, Felipe II, Alexandre, o Grande, e seus estados de ânimo mandavam mais em suas épocas do que a soma total de seus súditos, a imensa maioria dos quais não os conheciam sequer pelo nome. Sempre houve, nos criadores, a necessidade visceral de combater a massificação, de *épater le bourgeois* (assustar o burguês), para ver se desse choque resultava alguma coisa melhor. Foram *épatantes* as sinfonias do “Papai” Haydn, com seus súbitos ataques de percussão, ou as sinfonias e os últimos quartetos de Beethoven, com suas formas cambiantes e suas ocasionais dissonâncias;

muito mais do que isso a sociedade formal de sua época não lhes permitia, foi *épauvé* e já alucinatória a ópera, em que cantam guerreiros, moribundos, amantes, rainhas da noite, reis e duendes, princesas e fadas em cenários estranhos, feitos de fazenda e papelão. Nisso, foram precursoras dos muito mais alucinatórios musicais de Hollywood, até chegar aos paroxismos

dos shows de rock de hoje, em que música, cenografias, efeitos especiais e luzes se unem num todo já completamente delirante, muitas vezes incrementado por drogas. Geralmente o artista é um ser que se irrita com a uniformidade e a massificação cultural ou estética da sociedade que o rodeia. Mistura suas memórias e cria suas obras para se refugiar ou para se afastar de uma realidade com a qual não compactua.

No fundo, pensando bem, o homem comum do início do século XXI, rico ou pobre, muitas vezes deambulando solitário e preocupado pelas ruas, não faz nada muito diferente. Sem suas memórias, não seria ninguém; e sem chamá-las, evocá-las e misturá-las ou falsificá-las, não poderia viver.

Talvez no início do século XXI todos sejamos um pouco artistas porque precisamos disso para viver.

Referências

- Alheid, G.S., de Olmos, J.S., Beltramino, C.A. (1995). Amygdala and extended amygdala. Em G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System*, p. 495-572. New York, Academic Press.
- Baddeley, A. (1997) *Human Memory, Theory and Practice*. Boston, Allyn & Bacon.
- Ballarini F, Moncada D, Martinez MC, Alen N, Viola H. (2009). Behavioral tagging is a general mechanism of long-term memory formation *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 106, 14599-14604.
- Barros, D.M., Izquierdo, L.A., Mello e Souza, T., Ardenghi, P.G., Pereira, P., Medina, J.H., Izquierdo, I. (2000). Molecular signalling pathways in the cerebral cortex are required for retrieval of one-trial avoidance learning in rats *Behavioural Brain Research*, 114, 183-192.
- Barros, D.M., Mello e Souza, T., De David, T., Choi, H., Aguzzoli, A., Madche, C., Ardenghi, P., Medina, J.H., Izquierdo, I. (2001). Simultaneous modulation of retrieval by dopaminergic D1, b-noradrenergic, serotonergic 1A and cholinergic muscarinic receptors in cortical structures of the rat *Behavioural Brain Research*, 124, 1-7.
- Bekinschtein, P., Cammarota, M., Katche, C., Slipczuk, L., Goldin, A., Rossato, J., Izquierdo, I., Medina, J.H. (2008) BDNF is Essential to Promote Persistence of Long-Term Memory Storage *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 5, 2711-2716.
- Bennett, E.L., Diamond, M.C., Krech, D., Rosenzweig, M. (1964). Chemical and anatomical plasticity of brain. *Science*, 146, 610-619.
- Cahill, L. & McGaugh, J.L. (1998). Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends in Neurosciences*, 11, 294-299.
- Cammarota, M., Bevilaqua, L.R., Ardenghi, P., Paratcha, G., Levi de Stein, M., Izquierdo, I., Medina, J.H. (2000). Learning-associated activation of nuclear MAPK, CREB, and Elk-1 along with Fos production, in the rat hippocampus after a one-trial avoidance learning, abolition by NMDA receptor blockade. *Research Molecular Brain Research*, 76, 36-46.
- Carew, T.J. (1996). Molecular enhancement of memory formation *Neuron*, 16, 5-8.
- Danion, J.M., Meulemans, T., Kauffmann-Muller, F., Vermaat, H. (2001). Intact implicit learning in

schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 944-948.

Dudai, Y., Rosenblum, K., Meiri, N., Miskin, R., Schul, R. (1995). Correlates of taste and taste-aversion learning in the rodent brain. Em J.L. McGaugh, F. Bermúdez-Rattoni & R.A. Prado-Alcala (Eds.), *Neurobiology of Learning and Memory*, p. 161-170. Mahwah, Lawrence Erlbaum.

Eckel-Mahan, K.L., Phan, T., Han, S., Wang, H., Chan, G.C., Scheiner, Z.S., Storm, D.R. (2008). Circadian oscillation of hippocampal MAPK activity and cAmp: implications for memory persistence. *Nature Neuroscience* 11, 1074-82.

Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachova, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., Goldman, D., Weinberger, D.R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 98, 6917-6922.

Forcato, C., Rodríguez, M.L., Pedreira, M.E., Maldonado, H. (2010). Reconsolidation in humans opens up declarative memory to the entrance of new information. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93, 77-84.

Frey, S., Frey, J.U. (2008). 'Synaptic tagging' and 'cross-tagging' and related associative reinforcement processes of functional plasticity as the cellular basis for memory formation. *Progress in Brain Research* 169, 117-143.

Goldman-Rakic, P. (1996). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 93, 13473-13480.

Greenough, W.T. (1985). The possible role of experience-dependent synaptogenesis, or synapses on demand. Em N.M. Weinberger, J.L. McGaugh & G. Lynch (Eds.), *Memory systems of the Brain, Animal and Human Cognitive Processes*, p. 77-103. New York, Guilford Press.

Hyman, B.T., van Hoesen, G.W., Damasio, A.D. (1990). Memory-related neural systems in Alzheimer's disease, an anatomic study. *Neurology*, 40, 1721-1730.

Izquierdo, I. (1984). Endogenous state dependency, memory depends on the relation between the neurohumoral and hormonal states present after training and at the time of testing. Em G. Lynch, J.L. McGaugh, & N.M. Weinberger, *Neurobiology of Learning and Memory*, p. 333-350. New York, Guilford.

Izquierdo, I. (1989). Different forms of posttraining memory processing. *Behavioral and Neural Biology*, 51, 171-202.

Izquierdo, I. (2010) *A Arte de Esquecer*, Rio de Janeiro, Vieira & Lent.

Izquierdo, I., Barros, D.M., Mello e Souza, T., de Souza, M.M., Izquierdo, L.A., Medina, J.H. (1998). Mechanisms for memory types differ. *Nature*, 393: 635-636.

Izquierdo, I., Bevilaqua, L., Rossato, J.I., Bonini, J.S., Medina, J.H., Cammarota, M. (2006) Different molecular cascades in different sites of the brain control consolidation. *Trends in Neurosciences*, 29, 496-505.

Izquierdo, I., Bevilaqua, L.R., Rossato, J.I., Lima, R.H., Medina, J.H., Cammarota, M. (2008). Age-dependent and age-independent human memory persistence is enhanced by delayed posttraining methylphenidate administration. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 105, 19504-19507.

Izquierdo I., Chaves, M.L.F. (1988). The effect of a non-factual posttraining negative comment on the

recall of verbal information *Journal of Psychiatric Research*, 1988, 22, 165-170.

Izquierdo, I., Medina, J.H. (1997). Memory formation, the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiology of Learning and Memory*, 68, 285-316.

Izquierdo, I., Medina, J.H., Vianna, M.R.M., Izquierdo, L.A., Barros, D.M. (1999). Separate mechanisms for short- and long-term memory. *Behavioural Brain Research*, 103, 1-11.

James, J. (1890). *The Principles of Psychology*. New York, Holt.

Jensen, E. (2006). *Enriching the Brain*. San Francisco, Jossey-Bass.

Kandel, E.R., Squire, L.S. (2000). Neuroscience: breaking down barriers in the study of brain and mind. *Science*, 290: 1113-1120.

McGaugh J.L. (1966). Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 153:1351-1358.

McGaugh, J.L. (2000). Memory – A century of consolidation. *Science*, 287: 248-251.

McGinty, J., editora (1999). Advancing from the ventral striatum to the extended amygdala. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, p. 835.

Miller, C.A., Gavin, C.F., White, J.A., Parrish, R.R., Honasoge, A., Yancey, C.R., Rivera, I.M., Rubio, M.D., Rumbaugh, G., Sweatt, J.D. (2010). Cortical DNA methylation maintains remote memory. *Neuroscience*, 13, 664-666.

Myskiw J.C., Rossato, J.I., Bevilaqua, L.R., Medina, J.H., Izquierdo, I., Cammarota, M. (2008). On the participation of mTOR in recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 89, 338-351.

O'Connell, C., O'Malley, A., Regan, C.M. (1997). Transient learning-induced ultrastructural change in spatially-clustered dentate granule cells of the adult rat hippocampus. *Neuroscience*, 76, 55-62.

Packard M.G., Cahill, L., McGaugh, J.L. (1994). Amygdala modulation of hippocampal dependent and caudate-nucleus dependent memory processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 91: 8477-8481.

Palomo, T., Beninger, R.J., Jiménez-Arriero, M.A., Borrell, J., Archer, T., editores (2007). *Instintos Cognitivos*, volume 4 da série "Avances Neurocientíficos y Realidad Clínica. Madrid: Fundación Cerebro y Mente.

Pavlov, I.P. (1926). *Lectures on conditioned reflexes*, Oxford University Press (re-editado como "Conditioned reflexes" por Dover, New York, 1956).

Piolino, P., Desgranges, B., Eustache, F. (2009) Episodic autobiographical memories over the course of time: cognitive, neuropsychological and neuroimaging findings. *Neuropsychologia*, 47, 2314-2329.

Ramón y Cajal, S. (1893). Neue Darstellung vom histologischen Bau des Centralnervius systems. *Archives of Anatomical Physiology*, 55: 319-428.

Rose, S.P.R. (1995). Cell adhesion molecules, glucocorticoids and memory. *Trends in Neuroscience*, 18: 502-506.

Rossato, J.I., Bevilaqua, L.R.M., Izquierdo, I., Medina, J.H., Cammarota, M. (2009) Dopamine controls persistence of long-term memory storage. *Science*, 325, 1017-1020.

Rossato, J.I., Bevilaqua, L.R.M., Medina, J.H., Izquierdo, I., Cammarota, M. (2006) Retrieval induces

hippocampus-dependent reconsolidation of spatial memory. *Learning & Memory*, 13, 431-440.

Slipczuk, L., Bekinschtein, P., Katzev, C., Cammarota, M., Izquierdo, I., Medina, J.H. (2009) BDNF activates mTOR to regulate GluR1 expression required for memory formation. *PLoS One*, (6), e6007, doi:10.1371/journal.pone.0006007.

Szapiro, G., Izquierdo, L.A., Alonso, M., Barros, D.M., Paratcha, G., Ardenghi, P., Pereira, P., Medina, J.H., Izquierdo, I. (2000). Participation of hippocampal metabotropic glutamate receptors, protein kinase A and mitogen-activated protein kinases in memory retrieval. *Neuroscience*, 99: 1-5.

Tulving, E., Craik, F. (2000) *Handbook of Memory*. Oxford: Oxford University Press.

Vianna, M.R.M., Szapiro, G., McGaugh, J.L., Medina, J.H., Izquierdo, I. (2001). Mechanisms triggered by retrieval initiate extinction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, no prelo.

Walz, R., Amaral, O.B., Rockembach, I.C., Roesler, R., Izquierdo, I., Cavaleiro, E.A., Martins, V.R., Brentani, R.R. (1999). Increased sensitivity to seizures in mice lacking cellular prion protein. *Epilepsia*, 40, 1679-1682.



O **Grupo A** reúne as melhores soluções em Educação para estudantes, profissionais, professores, instituições de ensino e empresas. Além dos selos **Artmed**, **Bookman**, **Pensio**, **Artes Médicas** e **McGraw-Hill**, representamos com exclusividade a **Blackboard** no Brasil, líder mundial no setor de soluções tecnológicas para a Educação.

Também fazem parte do Grupo A iniciativas como a **Revista Pátio**, os portais médicos **MedicinaNET** e **HarrisonBrasil**, os programas de educação continuada do **Secad** e a empresa de produção de conteúdos digitais para o ensino **GSI Online**.

0800 703 3444

sac@grupoa.com.br

Av. Jerônimo de Ornelas, 670

Santana

CEP: 90040-340 • Porto Alegre / RS

