

Consolidação da memória e estresse pós-traumático

Memory consolidation and posttraumatic stress disorder

João Quevedo^a, Gustavo Feier^a, Fabiano R Agostinho^a, Márcio R Martins^a e Rafael Roesler^{a,b,c}

^aLaboratório de Neurotoxicologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma, SC, Brasil. ^bLaboratório de Neurociência Pré-Clínica da Faculdade de Farmácia. Universidade Luterana do Brasil. Canoas, RS, Brasil. ^cGENOTOX, Centro de Biotecnologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil

Resumo Vários estudos em humanos e animais têm demonstrado que a formação da memória é facilitada por um sistema modulatório endógeno, mediado pela liberação de hormônios de estresse e pela ativação da amígdala cerebral. Esse sistema é adaptativo em termos evolutivos, permitindo o reforço de memórias importantes para a sobrevivência. Em condições de estresse emocional, esse mesmo sistema pode levar à formação de memórias vívidas e duradouras, características do TEPT. O entendimento dos mecanismos da consolidação da memória pode contribuir para o tratamento do TEPT.

Descritores Modulação da memória. Amígdala. Transtorno de estresse pós-traumático.

Abstract Extensive evidence from animal and human studies has shown that memory formation is enhanced by an endogenous modulatory system mediated by stress hormones and activation of the amygdala. This system is an evolutionarily adaptive method of enhancing important memories. Under emotional stress, this system is activated promoting the formation of vivid, long lasting traumatic memories, which are the hallmark of PTSD. The understanding of the mechanisms underlying memory modulation might lead to an improved ability to assess and treat PTSD.

Keywords Memory modulation. Amygdala. Posttraumatic stress disorder.

Introdução

Um indivíduo que vivenciou, presenciou ou tomou conhecimento de um fato traumático pode desenvolver quadros clínicos psiquiátricos como Reação Aguda ao Estresse (RAE), Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) e/ou Alteração Permanente de Personalidade Após Experiência Catastrófica.^{1,2}

Segundo a última edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, DSM IV³, o estabelecimento do diagnóstico de TEPT acontece quando: a pessoa vivenciou, testemunhou ou foi confrontada com um ou mais eventos que envolveram morte ou ferimento grave, reais ou ameaçados, ou uma ameaça à integridade física, própria ou de outros; o evento traumático deve ser persistentemente revivenciado na forma de imagens, pensamentos, percepções, sonhos ou recordações angustiantes, intensa reatividade psicológica ou fisiológica podem também estar presente à lembrança do evento; esquiva persistente de estímu-

los associados com o trauma e entorpecimento da resposta devem estar presentes desde o trauma; sintomas persistentes de excitabilidade aumentada devem estar presentes desde o trauma; a duração deve ser de pelo menos quatro semanas; e a perturbação causa sofrimentos clinicamente significativo no funcionamento social ou ocupacional, ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.^{1,2}

O TEPT, a RAE e a Alteração Permanente de Personalidade Após Experiência Catastrófica se desenvolvem após a ocorrência de um estressor – princípio essencial para a existência destes transtornos. Diferentes variáveis têm sido propostas como fatores de desenvolvimento do TEPT, incluindo características específicas do meio, da natureza e da intensidade do estressor e da pessoa, quanto a sua vulnerabilidade e inabilidade para modular uma reação inicial. Foi sugerido que o TEPT envolve uma série de diferentes estados transicionais e que uma modificação progressiva da

fenomenologia do transtorno ocorre com o passar do tempo.^{4,5}

São evidentes as alterações fisiológicas e neuroquímicas que estão relacionadas à reação aguda ao estresse e ao Transtorno de Estresse Pós-traumático. Apesar da resposta ao estresse poder facilitar a sobrevivência, pode também resultar na formação de redes neuronais que facilitam memórias intrusivas e sintomas associados de hipervigilância: resposta de sobressalto exagerada, labilidade afetiva, ansiedade, disforia e hiperreatividade do sistema nervoso autônomo. Essa rede neuronal pode ser ativada por estímulos sensoriais externos ou internos, como estímulos cognitivos, afetivos ou somáticos. O entendimento da neurobiologia da consolidação de memórias traumáticas pode prover indicações dos substratos neurais envolvidos no TEPT.⁶

Modulação da memória

Entre as décadas de 60 e 80, muito interesse foi gerado em torno dos efeitos amnésicos induzidos pela administração sistêmica ou intracerebral de uma variedade de antibióticos, os quais demonstraram a necessidade de síntese protéica para a consolidação, nas primeiras horas que se seguiam após a aquisição.⁷⁻¹²

Posteriormente, foi demonstrado que os níveis de RNAm hipocampais, proteínas e síntese de glicoproteínas apresentavam dois picos após a aquisição de novas memórias: o primeiro em cerca de uma hora e o segundo entre três e seis horas após a memorização, em ratos^{10,11} e em pintos.¹³ Os dois picos são essenciais para a formação da memória de longa duração (MLD). Inibidores da síntese protéica administrados ao tempo de cada pico provocam amnésia. Então, tornou-se claro que a memória de curta duração (MCD) não requer síntese protéica.^{8,13-15}

Não houve nenhum modelo dominante para formação da memória nos anos 50 e 60. As hipóteses variavam de limitadas (cada memória induz a síntese de uma proteína específica) a especulativas (uma variedade de circuitos reverberatórios manter os traços de memória). Uma análise séria dos mecanismos celulares/moleculares não parecia promissora.

Nos anos 60 e 70, muitos laboratórios envolvidos no estudo da memória tomaram duas diferentes direções. Alguns tentaram identificar, usualmente através de estudos com lesões, aquelas estruturas cerebrais envolvidas em diferentes tipos de memórias. Os resultados foram importantes e levaram a definição das memórias declarativa e procedural, as quais são processadas por diferentes estruturas cerebrais.¹⁶

A descrição de Scoville & Milner¹⁷ da perda de memória do paciente H.M., que teve a porção anterior de seus lobos temporais removida cirurgicamente por Scoville, para o tratamento de epilepsia, demonstrou o papel crucial dessa região na formação da memória. A perda foi, inicialmente, e por muitos anos, atribuída à lesão hipocampal.

Entretanto, estudos recentes de ressonância nuclear magnética demonstraram que a perda anatômica de H.M. compreendeu muito da amígdala e do córtex entorrinal, além da metade do complexo hipocampal (giro denteado, hipocampo e subículo).¹⁸ Então, em princípio, a amnésia de H.M. pode ser

atribuída a perda de qualquer uma dessas estruturas, ou da perda combinada de algumas delas.

Estudos com lesões em primatas demonstraram que o hipocampo e os córtices ento- e perirrinal são todos cruciais para a formação de memórias declarativas.¹⁹ A necessidade do hipocampo e suas conexões estarem intactos para a formação de memórias declarativas em animais, foi particularmente bem estudado em tarefas que se utilizam dicas espaciais²⁰ e/ou dicas sequenciais, como o *delayed matching-to-sample*,^{16,19} e para memórias contextuais,^{21,22} incluindo a esQUIVA inibitória e suas variantes,²³⁻²⁵ além do *contextual fear*,^{26,27} o qual foi chamado inicialmente de “*any-way avoidance*”.²⁶ Os estudos com lesões forneceram importantes informações anatômicas, mas foram pouco claros quanto aos mecanismos celulares envolvidos.²⁸

Os laboratórios dedicados à farmacologia da memória, entre os anos 60 e 80, empenharam-se na análise da modulação da memória, ou seja, o efeito de drogas, hormônios, neurotransmissores e neuromoduladores na consolidação da memória. Foi rapidamente compreendido que substâncias moduladoras podiam influenciar os mecanismos básicos do processamento da memória.²⁹ Dessa forma, o estudo da modulação foi considerado uma abordagem útil, muito embora indireta, para a investigação dos mecanismos da formação da memória. Infelizmente, esses estudos não foram combinados com os estudos de lesões, pois foram realizados por grupos distintos de cientistas.

Após o sucesso dos estudos iniciais usando “estimulantes” para aumentar a consolidação da memória, as drogas passaram a ser administradas imediatamente após o treino, para evitar confusão de efeitos na aquisição, performance ou evocação.³⁰ Por essa razão, um modelo denominado esQUIVA inibitória (ou passiva) tornou-se o paradigma de aprendizado mais utilizado nesse tipo de estudo.^{13,15,24,30-34}

Como é rapidamente aprendida, a esQUIVA inibitória permite a determinação precisa do momento após o aprendizado, no qual os tratamentos afetam a consolidação da memória, algo difícil de discernir em tarefas que requerem muitos procedimentos.³¹ Em humanos, a esQUIVA inibitória representa uma forma de memória constantemente utilizada e necessária para a sobrevivência, pois evita, por exemplo, que coloquemos os dedos em uma tomada elétrica, que atravessemos a rua sem olhar para os lados ou que andemos por lugares perigosos.

Os estudos farmacológicos proveram muitos achados de valor clínico no que diz respeito à modulação dos estágios iniciais da consolidação da memória, além da evocação dela. A consolidação da memória é regulada pela adrenalina circulante, noradrenalina, ACTH e fragmentos de ACTH, vasopressina, ocitocina, glicocorticóides^{13,33-45} e opióides endógenos, sendo a β -endorfina o mais importante.^{46,47} Esses agentes atuam através de influências no complexo basolateral do núcleo amigdalóide^{33,34,42,43,48} e, no caso dos opióides, talvez também no septo medial.^{46,47}

O efeito amnésico dos opióides, incluindo a morfina, justifica o seu uso como medicação pré-anestésica. A compreensão do

modo de ação da picrotoxina (bloqueador do canal de Cl⁻ do receptor γ -aminobutírico do tipo A - GABA_A) levou a uma importante reinterpretação dos resultados iniciais nos quais ela era usada com um mero “estimulador central” para aumentar a consolidação da memória.³⁰ Após o entendimento de que a picrotoxina age através do sistema GABA_A, tornou-se claro que esses receptores são os responsáveis pelo maior sistema de modulação inibitória da consolidação da memória.^{24,49} Esse é, talvez, o mecanismo modulatório mais importante da fase inicial da consolidação, que determina rapidamente se o processo será completado.⁵⁰

Estudos com microinfusão do agonista GABAérgico muscimol ou de picrotoxina no septo medial, amígdala ou hipocampo,^{49,51} demonstraram que mecanismos GABAérgicos atuam como reguladores precoces da evolução da formação da memória nestas três regiões.⁵⁰ Por exemplo, parece claro que memória da esquiiva inibitória^{24,32,52-54} e o aprendizado espacial em um labirinto aquático²⁰ são feitos no hipocampo e nas suas conexões com o neocórtex. A descoberta farmacológica do papel dos receptores GABAérgicos na memória ajudou a elucidar os efeitos dos barbitúricos, álcoois e benzodiazepínicos, os quais agem pela potencialização dos receptores GABA_A.⁵⁵

Estado de alerta,⁵⁶ ansiedade e estresse³¹ têm sido implicados como importantes moduladores das fases iniciais da formação da memória^{30,33,39} e evocação.^{46,57} Há evidências^{27,46,58,59} de que alguns aspectos neurohumorais e hormonais, presentes no momento da consolidação (β -endorfina cerebral, hormônios do estresse), devem ser repetidos no momento da evocação, para que seja mais efetiva. Experiências traumáticas, por exemplo, são usualmente melhor lembradas em situações estressantes (para esclarecimentos adicionais, ver Izquierdo 1984, 1989; Bruins Slot & Colpaert, 1999).

A simples exposição a uma nova situação ou ambiente, sem estresse, pode também ter profundos efeitos modulatórios. Quando ocorre em uma hora após o treino ou menos, é amnésica⁶⁰ e bloqueia a potenciação de longa duração (LTP) hipocampal, um modelo de plasticidade sináptica associado aos processos celulares e moleculares que medeiam a memória.⁶¹ Quando ocorre entre zero e duas horas antes do teste, a exposição à novidade facilita a evocação.^{27,62}

Os efeitos da novidade são bloqueados pela administração sistêmica dos antagonistas opióides, naloxone ou naltrexone, o que indica que opióides endógenos estão envolvidos no processo.⁶² E por AP5 e pelo inibidor da Ca²⁺-calmodulina quinase II (CaMKII), KN62, indica-se que os receptores glutamatérgicos do tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) e a CaMKII são necessários para a habituação à novidade.^{27,77}

Na fase inicial da consolidação, os sistemas modulatórios provavelmente regulam processos de plasticidade neural, dependentes da ativação de receptores NMDA no hipocampo, na amígdala e em outras áreas cerebrais.^{24,63-70} Entre três e seis horas após a aquisição, mecanismos β -adrenérgicos, 5HT-1_A e D₁/D₅-dopaminérgicos na região CA1, córtex entorrinal e córtex parietal posterior – mas não na amígdala, regulam o armazenamento da memória de longa duração, através da regulação

da adenilato ciclase e, portanto, indiretamente da atividade da proteína quinase dependente de AMPc (PKA).^{71,72}

A via de sinalização da proteína quinase, ativada por mitógeno (MAPK), também está envolvida na consolidação inicial e tardia da memória no hipocampo, na amígdala e em áreas corticais.⁷³⁻⁷⁶ Esses sistemas também regulam a formação da STM separadamente da LTM e, freqüentemente, em direções opostas. O sistema dopaminérgico, por exemplo, bloqueia a STM da esquiiva inibitória e, ao mesmo tempo, facilita a LTM.⁷⁷

O estudo da memória emocional em humanos

Não há dúvida de que a memória para eventos com componente emocional é melhor do que a para eventos neutros. Isso é claramente adaptativo, porque estímulos emocionais, sejam prazerosos ou aversivos, são geralmente mais importantes para a sobrevivência das espécies. Evidências indicam que as memórias emocionais estabelecem-se através da amígdala e são mais resistentes à extinção e ao esquecimento.^{6,78} Esses achados são consistentes, com a hipótese de que as respostas emocionais influenciam a memória, pelo menos em parte, através da amígdala, modulando o armazenamento da memória de longa duração.^{48,52} Durante e imediatamente após situações emocionalmente intensas ou estressantes, vários sistemas fisiológicos são ativados, incluindo a liberação de inúmeros hormônios.⁷⁹

Há fortes evidências de que a amígdala está envolvida na modulação da memória emocional de longa duração em estudos utilizando animais e humanos.^{33,80} Em animais, foi demonstrado que a amígdala regula os mecanismos de plasticidade sináptica, responsáveis pela formação da memória em outras áreas cerebrais, como o hipocampo e o córtex entorrinal.^{33,81,82} Estudos em humanos, utilizando β -bloqueadores, em voluntários saudáveis ou pacientes com lesões de amígdala, demonstraram redução da influência das emoções na memória.^{83,84} Além disso, utilizando métodos de imagem em estudos com humanos, mostrou-se que a evocação de três semanas de material emocional foi altamente correlacionável com ativação da amígdala direita, observada na tomografia por emissão de pósitrons (PET).⁴³

Conclusão

Com base no que conhecemos hoje a respeito da modulação da memória emocional, é possível afirmar que um grande número de estudos convergem, apoiando o ponto de vista de que a memória relacionada a eventos emocionais é modulada por um sistema regulador endógeno mediado, ao menos em parte, por hormônios de estresse e pela amígdala cerebral. Acredita-se que esse sistema seja evolutivamente adaptativo, reforçando memórias na proporção de sua importância para a sobrevivência.⁸⁵

Em condições de estresse emocional extremo, a operação desse sistema adaptativo pode possibilitar a formação de memórias fortes e intrusas, características do TEPT. O avanço no conhecimento das bases biológicas da modulação da memória será fundamental para que haja avanços terapêuticos na prevenção e no tratamento de memórias traumáticas.

Referências

1. Davidson JRT, Foa EB. Diagnostic issues in posttraumatic stress disorder: Considerations for the DSM IV. *J Abnorm Psychol* 1991;100:346-51.
2. Davidson JRT, Hughes DL, Blazer DG, George LK. Posttraumatic stress disorder in community: an epidemiological study. *Psychol Med* 1991;21:713-20.
3. DSM-IV. Critérios diagnósticos do DSM-IV. 4a. Edição. Porto Alegre: Artes Medicas; 1994.
4. McFarlane AC. Clinical treatment of posttraumatic stress disorder: conceptual challenges raised by recent research. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:940-53.
5. McFarlane AC. Traumatic stress in the 21st century. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:896-902.
6. Cahill L. The neurobiology of emotionally influenced memory. *Ann N Y Acad Sci* 1995;125:238-45.
7. Cherkin A. Kinetics of memory consolidation: role of amnesic treatment parameters. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969;63:1094-101.
8. Agranoff BW, Davis RE, Brink JJ. Memory fixation in the goldfish. *Proc Natl Acad Sci USA* 1965;54:788-93.
9. Flexner LB, Flexner JB, Roberts RB. Memory in mice analyzed with antibiotics. *Science* 1967;154:1323-30.
10. Matthies H. Plasticity in the nervous system: an approach to memory research. In: Ajmone-Marsan C, Matthies H, editors. *Neuronal plasticity and memory formation*. New York: Raven Press; 1982. p. 1-15.
11. Matthies H. In search of the cellular mechanisms of memory. *Prog Neurobiol* 1989;32:277-349.
12. Quevedo J, Vianna MRM, Roesler R, de-Paris F, Izquierdo I, Rose SPR. Two time windows for anisomycin-induced amnesia for inhibitory avoidance training in rats: protection from amnesia by pretaining but not pre-exposure to the task apparatus. *Learn Mem* 1999;6:600-7.
13. Rose SPR. Cell-adhesion molecules, glucocorticoids and long-term memory formation. *Trends Neurosci* 1995;18:502-6.
14. Frey U, Schollmeier K, Reymann KG, Seidenbecher T. Asymptotic hippocampal long-term potentiation in rats does not preclude additional potentiation at later phases. *Neuroscience* 1995;67:799-807.
15. Rose SPR. Time-dependent biochemical and cellular processes in memory formation. In: McGaugh JL, Bermúdez-Rattoni F, Prado-Alcalá RA, editors. *Plasticity in the central nervous system: learning and memory*. Mahwah: Erlbaum; 1995. p. 67-82.
16. Squire LR. Memory and the hippocampus; a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychol Rev* 1992;99:195-221.
17. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampus lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1957;20:11-21.
18. Corkin S, Amaral DG, Gonzalez RG, Johnson KA, Hyman BT. H.M.'s medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 1997;17:3964-79.
19. Zola-Morgan S, Squire LR, Clower RP, Rempel NL. Damage to the perirhinal cortex exacerbates memory impairment following lesions to the hippocampal formation. *J Neurosci* 1993;13:251-65.
20. Morris RGM, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1986;297:681-3.
21. Eichenbaum H. The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behav Brain Res* 1999;103:123-33.
22. Eichenbaum H, Schoenbaum G, Young G, Bunsey M. Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:13500-7.
23. Lorenzini CA, Baldi E, Bucherelli C, Sacchetti B, Tassoni G. Role of dorsal hippocampus in acquisition, consolidation and retrieval of rat's passive avoidance response: a tetrodotoxin functional inactivation study. *Brain Res* 1996;730:32-9.
24. Izquierdo I, Medina JH. Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiol Learn Mem* 1997;68:285-316.
25. Izquierdo I, Medina JH, Vianna MRM, Izquierdo LA, Barros DM. Separate mechanisms for short-and long-term memory. *Behav Brain Res* 1999;103:1-11.
26. Izquierdo I, Beamish DG, Anisman H. Effect of an inhibitor of dopamine-beta-hydroxylase on the acquisition and retention of four different avoidance tasks in mice. *Psychopharmacology* 1979;63:173-8.
27. Izquierdo I, Quevedo J, Izquierdo LA, Vianna MRM, Szapiro G, Barros DM, et al. What can go wrong when memory fails: the main biochemical events underlying consolidation and retrieval in rats. In: Archer T, Palomo T, Beninger R, editors. *Neurodegenerative disorders and their treatment*. Madrid: Complutense; 2000.
28. Izquierdo I, Medina JH. On brain lesions, the milkman and Sigismunda. *Trends Neurosci* 1998;21:423-6.
29. Bär PR, Jolles J, Oestreicher AB, Zwiers H, van Someren H, Schotman P, Gispen WH. Phosphorylation of synaptic membrane constituents: target of modulation by behaviourally active neuropeptides. In: Ajmone-Marsan C, Matthies H, editors. *Neuronal plasticity and memory formation*. New York: Raven Press; 1982. p. 123-36.
30. McGaugh JL. Time-dependent processes in memory storage. *Science* 1966;153:1351-8.
31. Gold PE. The use of avoidance training in studies of modulation of memory storage. *Behav Neural Biol* 1986;46:87-98.
32. Izquierdo I, Medina JH. The biochemistry of memory and its regulation by modulatory processes. *Psychobiology* 1997;25:1-9.
33. McGaugh JL. (2000). Memory – A century of consolidation. *Science* 287: 248-251.
34. McGaugh JL, Izquierdo I. The contribution of pharmacology to research on the mechanisms of memory formation. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:208-10.
35. De Wied D. Influence of anterior pituitary on avoidance learning and escape behavior. *Am J Physiol* 1964;207:255-9.
36. De Wied D. From stress hormones to neuropeptides. In: Burbach JPH, De Wied D, editors. *Brain functions of neuropeptides*. Carnforth: Parthenon; 1993.
37. Gold PE, van Buskirk R. Facilitation of time-dependent memory processes with posttrial epinephrine injections. *Behav Biol* 1975;13:145-53.
38. Gold PE, van Buskirk R. Enhancement and impairment of memory processes with posttrial injections of adrenocorticotrophic hormones. *Behav Biol* 1976;16:387-400.
39. McGaugh JL. Hormonal influences on memory. *Ann Rev Psychol* 1983;34:229-41.
40. Bohus B. Humoral modulation of learning and memory processes: physiological significance of brain and peripheral mechanisms. In: Delacour J, editor. *The memory systems of the brain*. Singapore: World Scientific; 1994. p. 337-64.
41. Rose SPR. God's organism? The chick as a model system for memory studies. *Learn Mem* 2000;7:1-17.
42. Roozendaal B, McGaugh JL. Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol Learn Mem* 1996;65:1-8.
43. McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B. Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci* 1996;26:13508-14.
44. Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL. Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term storage: a critical involvement of the amygdala. *Biol Psychiat* 1999;46:1140-52.

45. Setlow B, Roozendaal B, McGaugh JL. Involvement of a basolateral amygdala complex-nucleus accumbens pathway in glucocorticoid-induced modulation of memory consolidation. *Eur J Neurosci* 2000;12:367-75.
46. Izquierdo I. Different forms of posttraining memory processing. *Behav Neural Biol* 1989;51:171-202.
47. Izquierdo I. Opioids and memory. In: Stone TW, editor. *Aspects of synaptic transmission*. London: Taylor and Francis; 1991. p. 164-80.
48. Cahill L, McGaugh JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci* 1998;11:294-9.
49. Izquierdo I, da Cunha C, Rosat R, Ferreira MBC, Jerusalinsky D, Medina JH. Neurotransmitter receptors involved in memory processing by the amygdala, medial septum and hippocampus of rats. *Behav Neural Biol* 1992;58:16-25.
50. Brioni JD. Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Drug Develop Res* 1993;28:3-27.
51. Brioni JD, Decker MW, Gamboa L, Izquierdo I, McGaugh JL. Muscimol injections in the medial septum impair spatial learning. *Brain Res* 1990;522:227-34.
52. Bianchin M, Mello e Souza T, Medina JH, Izquierdo I. The amygdala is involved in the modulation of long-term memory, but not in working, short-and long-term memory. *Neurobiol Learn Mem* 1999;71:127-31.
53. Barros DM, Izquierdo LA, Sant'Anna MK, Quevedo J, Medina JH, McGaugh JL, Izquierdo I. Stimulators of the camp cascade reverse the amnesia induced by intra-amygdala but not intra-hippocampal KN-62 administration. *Neurobiol Learn Mem* 1999;71:94-103.
54. Izquierdo I, Izquierdo LA, Barros DM, Mello e Souza T, de Souza MM, Quevedo J, Rodrigues C, Sant'Anna MK, Madruga M, Medina JH. Differential involvement of cortical receptor mechanisms in working, short-and long-term memory. *Behav Pharmacol* 1998;9:241-427.
55. Izquierdo I, Medina JH. GABA_A receptor modulation of memory: the role of endogenous benzodiazepines. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:260-5.
56. Cahill L, McGaugh JL. Amygdaloid complex lesions differentially affect retention of tasks using appetitive and aversive reinforcement. *Behav Neurosci* 1990;104:532-43.
57. De Quervain DJ, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 1998;394:787-90.
58. Izquierdo I. Endogenous state dependency: memory depends on the relation between the neurohumoral and hormonal states present after training and at the time of testing. In: Lynch G, McGaugh JL, Weinberger NM, editors. *Neurobiology of learning and memory*. New York: Guilford; 1984. p. 333-50.
59. Bruins Slot LA, Colpaert FC. Opiate states of memory: receptor mechanisms. *J Neurosci* 1999;19:10520-9.
60. Izquierdo I, Schroder N, Netto CA, Medina JH. Novelty causes time-dependent retrograde amnesia for one-trial avoidance in rats through NMDA receptor- and CaMKII-dependent mechanisms in hippocampus. *Eur J Neurosci* 1999;11:3323-8.
61. Xu L, Anwyl R, Rowan MJ. Spatial exploration induces a persistent reversal of long-term potentiation in rat hippocampus. *Nature* 1998;394:891-4.
62. Izquierdo I, McGaugh JL. Effect of a novel experience prior to training or testing on retention of an inhibitory avoidance task in mice: involvement of an opioid system. *Behav Neural Biol* 1985;44:228-38.
63. Izquierdo I, Quillfeldt JA, Zanatta MS, Quevedo J, Schaeffer E, Schmitz PK, Medina JH. Sequential involvement of hippocampus and amygdala, entorhinal cortex and parietal cortex in the formation and expression of memory for inhibitory avoidance in rats. *Eur J Neurosci* 1997;9:786-93.
64. Quevedo J, Moretto A, Colvero M, Roesler R, Ferreira MB. The N-methyl-D-aspartate receptor blocker MK-801 prevents the facilitatory effects of naloxone and epinephrine on retention of inhibitory avoidance task in rats. *Behav Pharmacol* 1997;8:471-4.
65. Quevedo J, Vianna M, Zanatta MS, Roesler R, Izquierdo I, Jerusalinsky D, Quillfeldt JA. Involvement of mechanisms dependent on NMDA receptors, nitric oxide and protein kinase A in the hippocampus but not in the caudate nucleus in memory. *Behav Pharmacol* 1997;8:713-7.
66. Roesler R, Kuyven CR, Krueel AV, Quevedo J, Ferreira MB. (). Involvement of hippocampal NMDA receptors in retention of shuttle avoidance conditioning in rats. *Braz J Med Biol Res* 1998;31:1601-4.
67. Roesler R, Vianna M, Sant'Anna MK, Kuyven CR, Krueel AV, Quevedo J, Ferreira MB. Intrahippocampal infusion of the NMDA receptor antagonist AP5 impairs retention of an inhibitory avoidance task: protection from impairment by pretraining or preexposure to the task apparatus. *Neurobiol Learn Mem* 1998;69:87-91.
68. Roesler R, Vianna MR, de Paris F, Quevedo J. Memory-enhancing treatments do not reverse the impairment of inhibitory avoidance retention induced by NMDA receptor blockade. *Neurobiol Learn Mem* 1999;72:252-8.
69. Roesler R, Vianna MR, de Paris F, Quevedo J, Walz R, Bianchin M. Infusions of AP5 into the basolateral amygdala impair the formation, but not the expression, of step-down inhibitory avoidance. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:829-34.
70. Roesler R, Vianna MR, de-Paris F, Rodrigues C, Sant'Anna MK, Quevedo J, Ferreira MB. NMDA receptor antagonism in the basolateral amygdala blocks enhancement of inhibitory avoidance learning in previously trained rats. *Behav Brain Res* 2000;112:99-105.
71. Ardenghi P, Barros DM, Izquierdo LA, Bevilacqua L, Schroder N, Quevedo J, et al. Late and prolonged memory modulation in entorhinal and parietal cortex by drugs acting on the camp/protein kinase. A signaling pathway. *Behav Pharmacol* 1997;8:745-51.
72. Bevilacqua L, Ardenghi P, Schroder N, Bromberg E, Schmitz PK, Schaeffer E, et al. Drugs that influence the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase. A signaling pathway alter memory consolidation when given late after training into rat hippocampus but not amygdala. *Behav Pharmacol* 1997;8:331-8.
73. Walz R, Rockenbach IC, Amaral OB, Quevedo J, Roesler R. MAPK and memory. *Trends Neurosci* 1999;22:495.
74. Walz R, Roesler R, Quevedo J, Rockenbach IC, Amaral OB, Vianna MRM, et al. Dose-dependent impairment of inhibitory avoidance retention in rats by immediate posttraining infusion of a mitogen-activated protein kinase inhibitor into cortical structures. *Behav Brain Res* 1999;105:219-33.
75. Walz R, Roesler R, Barros DM, de Souza MM, Rodrigues C, Sant'Anna MK, et al. Effects of post-training infusions of a mitogen-activated protein kinase inhibitor into the hippocampus or entorhinal cortex on short- and long-term retention of inhibitory avoidance. *Behav Pharmacol* 1999;10:723-30.
76. Walz R, Roesler R, Quevedo J, Sant'Anna MK, Madruga M, Rodrigues C, et al. Time-dependent impairment of inhibitory avoidance retention in rats by posttraining infusion of a mitogen-activated protein kinase inhibitor into cortical and limbic structures. *Neurobiol Learn Mem* 2000;73:11-20.
77. Izquierdo I, Medina JH, Izquierdo LA, Barros DM, de Souza MM, Mello e Souza T. Short-and long-term memory are differentially regulated by monoaminergic systems in rat brain. *Neurobiol Learn Mem* 1998;69:219-24.
78. Ledoux JE. Emotion and the amygdala. In: Davis M. *The amygdala: neurobiological aspects of emotion memory and mental dysfunction*; 1992. p. 339-51. New York: Wiley e Sons.

79. Roozendaal B, Williams C, McGaugh JL. Glucocorticoid receptor activation in the rat nucleus of the solitary tract facilitates memory consolidation: involvement of the basolateral amygdala. *Eur J Neurosci* 1999;11:1317-23.
80. Quevedo J, Sant'Anna MK, Madruga M, Lovato I, de-Paris F, Kapczinski F, et al. Differential effects of emotional arousal in short- and long-term memory in healthy adults. *Neurobiol Learn Mem* 2003;79:132-5.
81. McGaugh JL. Memory consolidation and the amygdala: a systems perspective. *Trends Neurosci* 2002;25:456.
82. Roesler R, Roozendaal B, McGaugh JL. Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of 8-Br-cAMP infused into the entorhinal cortex of rats after training. *Eur J Neurosci* 2002;15:905-10.
83. Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL. B-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 1994;371:702-4.
84. Cahill L, Weinberger NM, Roozendaal B, McGaugh JL. Is the amygdala a locus for "conditioned fear"? Some questions and caveats. *Neuron* 1999;23:227-8.
85. Cahill L. The neurobiology of emotionally influenced memory. Implications for understanding traumatic memory. *Ann N Y Acad Sci* 1997;821:238-46.

Correspondência: João Quevedo

Laboratório de Neurotoxicologia, Universidade do Extremo Sul Catarinense

88806-000 Criciúma, SC, Brasil

Fax: (0xx48)431-2750

E-mail: quevedo1@terra.com.br
