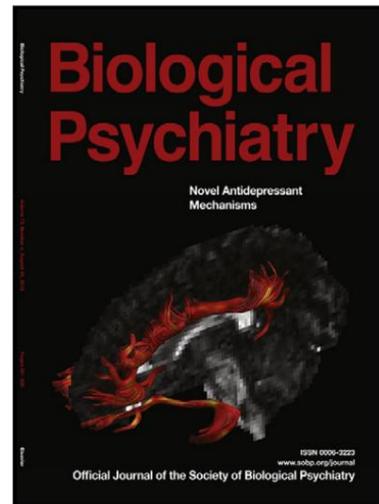


Manuscrito aceito pelo autor

Reconsolidação da memória humana: mecanismos cerebrais e relevância clínica

Lars Schwabe, Karim Nader, Jens C. Pruessner



www.elsevier.com/locate/bps

— S0006-3223(14)00161-9
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.008>
Referência: BPS12162

Aparecer em: Psiquiatria Biológica

Como citar este artigo: Lars Schwabe, Karim Nader, Jens C. Pruessner, Reconsolidation of memória humana: mecanismos cerebrais e relevância clínica, Psiquiatria Biológica, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.008>

Este é um arquivo PDF de um manuscrito não editado que foi aceito para publicação. Como um serviço aos nossos clientes, estamos fornecendo esta versão inicial do manuscrito. O o manuscrito passará por edição de texto, composição tipográfica e revisão da prova resultante prova antes de ser publicada em sua forma citável final. Observe que durante o erros no processo de produção podem ser descobertos, o que pode afetar o conteúdo, e todos isenções de responsabilidade legais que se aplicam à revista são pertinentes.

**Reconsolidação da memória humana:
mecanismos cerebrais e relevância clínica**

Lars Schwabe^a, Karim Naderb^b, e Jens C. Pruessnerb, c.

^a Departamento de Psicologia Cognitiva, Ruhr-University Bochum, Universitaetsstrasse 150,
44780 Bochum, Alemanha;

^b Departamento de Psicologia, Universidade McGill, 1205 Avenue Docteur Penfield, Montreal
QC H3A 1B1, Canadá;

^c Instituto de Saúde Mental Douglas e Departamento de Psiquiatria, Universidade McGill, 6875
Boulevard LaSalle, Montreal QC H4H 1R3, Canadá

Tipo de artigo: revisão convidada

Número de palavras: resumo – 163

corpo do artigo – 3962

Figuras: 1

Tabelas: 0

Material complementar: 0

Palavras-chave: reconsolidação de memória, memória de medo, memória episódica, amígdala,
hipocampo, TEPT, dependência de drogas

Autor correspondente:

Lars Schwabe, PhD
Ruhr-University Bochum
Departamento de Psicologia Cognitiva
44780 Bochum, Alemanha E-
Mail: Lars.Schwabe@ruhr-uni-bochum.de Telefone:
+49-234-3229324 Fax:
+49-234-3214308

Abstrato

Os processos de formação e armazenamento da memória são complexos e altamente dinâmicos. Uma vez as memórias são consolidadas, não são necessariamente fixas, mas podem ser alteradas muito depois armazenar. Em particular, memórias aparentemente estáveis podem reentrar num estado instável quando são recuperados, dos quais devem ser reestabilizados durante um processo conhecido como reconsolidação. Durante a reconsolidação, as memórias ficam novamente suscetíveis a modificações, proporcionando assim uma oportunidade de atualizar memórias aparentemente estáveis. Embora as demonstrações iniciais de memória reconsolidação veio principalmente de estudos em animais, a evidência de reconsolidação em humanos é agora acumulando também. Aqui revisamos os avanços recentes em nossa compreensão do ser humano reconsolidação da memória. Depois de um resumo das descobertas sobre a reconsolidação do medo humano e memória episódica, nos concentramos particularmente em dados recentes de neuroimagem que fornecem os primeiros insights sobre como os processos de reconsolidação são implementados no cérebro humano. Finalmente, nós discutir as implicações das modificações de memória durante a reconsolidação para o tratamento de transtornos mentais, como transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e dependência de drogas.

Processos aberrantes de memória são uma marca registrada de muitos transtornos mentais. Um dos mais exemplos proeminentes que ilustram o papel das memórias disfuncionais na psicopatologia são encontrado no transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), onde os indivíduos experimentam memórias por meio de pesadelos, flashbacks ou lembranças intrusivas de um evento traumático (1). No entanto, memórias desadaptativas também são comuns em outros transtornos. Pacientes com pânico transtorno obsessivo-compulsivo, por exemplo, muitas vezes mostram uma tendência de memória para informações relacionadas com ameaças (2). Além disso, a toxicodependência tem sido interpretada como uma usurpação de sistemas de memória associativa subjacentes à aprendizagem relacionada à recompensa (3). Alterando tal memórias disfuncionais é um passo crucial no tratamento bem sucedido destas e de outras doenças mentais, distúrbios.

Durante mais de um século, assumiu-se geralmente que as memórias recentemente adquiridas eram inicialmente em um estado dinâmico e lábil por um curto período de tempo, após o qual a memória é fixada ou consolidado. As memórias consolidadas eram consideradas persistentes e insensíveis a perturbação (4). No entanto, esta visão clássica de consolidação foi desafiada ao longo dos últimos 15 anos acumulando evidências que mostram que a recuperação (ou reativação) de dados consolidados as memórias retornam as memórias a um estado lábil novamente. Essas memórias reativadas precisam então ser passar por um processo de reestabilização, denominado *reconsolidação*, para serem preservados (por comentários, veja (5, 6)). Durante a reconsolidação, as memórias podem ser fortalecidas, enfraquecidas ou atualizado (Figura 1), proporcionando assim uma oportunidade de modificar memórias aparentemente estáveis, mesmo para memórias que têm décadas de idade.

Importante!

Nesta revisão, nos concentramos na reconsolidação da memória em humanos e, em particular, na como os processos de reconsolidação são implementados no cérebro humano. Depois de uma breve (e revisão reconhecidamente seletiva) dos achados de reconsolidação mais importantes em animais (ver (5, 6) para revisões mais abrangentes de reconsolidação em animais), primeiro resumimos os dados sobre processos de reconsolidação no medo humano e na memória episódica. Em seguida, nos concentramos nos recentes

estudos de neuroimagem que fornecem informações sobre os processos neurais subjacentes à reconsolidação no cérebro humano. Finalmente, discutimos a relevância potencial da reconsolidação de memória manipulações no tratamento de transtornos mentais, como TEPT e dependência de drogas.

Reconsolidação da memória: nada está escrito em pedra

A ideia de que as memórias podem reentrar num estado vulnerável após serem recuperadas não é de todo nova. Já na década de 1960 foi demonstrado que o choque eletroconvulsivo um tratamento amnésico resulta em perda de memória se administrado imediatamente após a recuperação ou reintegração de um memória de evitação passiva aparentemente robusta (7, 8). Descobertas semelhantes foram relatadas no anos seguintes (9, 10). Esses dados foram interpretados como evidência de uma distinção entre traços de memória inativos e invulneráveis conectados ao cérebro e traços de memória ativos que são aberto à interrupção, independentemente do tempo desde a codificação (11). O que foi inicialmente chamado 'amnésia dependente de estímulo' (9, 10) e mais tarde referida como 'reconsolidação' (12, 13), no entanto, foi considerado por muitos como uma anomalia. O Zeigler parecia favorecer a visão de uma processo de estabilização unidirecional durante o qual as memórias progridem gradualmente de instáveis tornar-se estável e, assim, tornar-se fixo e resistente à mudança (14, 15). Esta visão de consolidação dominou a neurociência da memória por mais algumas décadas.

Foi apenas no final do século passado que o fenómeno da reconsolidação foi redescoberto mostrando efeitos amnésicos de intervenções farmacológicas após reativação de memórias aparentemente estáveis (revisado em (16)). Em 2000, a reconsolidação foi finalmente voltou aos holofotes da pesquisa sobre memória por um estudo que demonstrou uma reconsolidação processo na amígdala (lateral e basal) para memória auditiva de medo consolidada, um bem tarefa descrita no nível de sistemas de análise (17). Neste estudo, ratos foram injetados no amígdala com o inibidor da síntese proteica anisomicina, um agente amnésico, depois de terem sido

lembrou de uma sessão de condicionamento que ocorreu 24 horas ou 2 semanas antes. Ratos tratados com anisomicina mostrou memória de curto prazo pós-reativação intacta, mas pós-reativação prejudicada reativação da memória de longo prazo. É importante ressaltar que os animais que não foram lembrados do sessão de condicionamento antes da administração de anisomicina tinham memória intacta. Isso foi sugestivo da noção de que foi de fato a reativação que tornou a memória do medo lábil novamente. Além disso, se o tratamento com anisomicina for adiado 6 horas após a reativação, não teve efeito na memória, sugerindo que a instabilidade induzida pela reativação também foi transitório. Pouco depois deste estudo seminal, outros estudos utilizando injeções sistêmicas de anisomicina mostraram efeitos semelhantes (18), mas acrescentaram que a síntese de proteína de novo também é necessária no hipocampo após reativação de uma memória de medo contextual dependente do hipocampo (19). Além do nível de análise comportamental, há também evidências de um processo celular semelhante ao reconsolidação. Em particular, foi demonstrado que a reativação sináptica por pulsos de teste desestabiliza vias que sofreram potenciação tardia de longo prazo (L-LTP) (20). Em Além disso, foi demonstrado que o bloqueio de reconsolidação reverte as alterações moleculares induzidas pela aprendizagem (21), demonstrando a especificidade do seu comprometimento.

Até o momento, a maioria dos estudos sobre reconsolidação foram realizados em animais (5, 6, 22, 23). Embora estes estudos em animais tenham fornecido informações importantes sobre os mecanismos envolvidos na reconsolidação e como estes diferem daqueles subjacentes à consolidação (18, 24), a fim de avaliar a relevância prática da reconsolidação, seja no **Estudo em humanos!** sala de aula ou na clínica, é crucial demonstrar a reconsolidação em humanos. Primeiro moderno evidências de reconsolidação em humanos surgiram alguns anos após o renascimento do interesse em reconsolidação de um estudo mostrando que o aprendizado de uma nova sequência motora após a reativação de uma sequência previamente aprendida reduziu a memória subsequente para a sequência original (25). Nos últimos anos, no entanto, assistimos a uma acumulação de dados que demonstram reconsolidação na memória humana e o crescimento nos estudos de reconsolidação humana é exponencial (23, 26). Analisaremos brevemente as descobertas sobre a reconsolidação do medo humano

e memória episódica, antes de nos concentrarmos nos processos subjacentes no cérebro humano como revelado por estudos recentes de neuroimagem.

Reconsolidação da memória do medo humano

Com base nas descobertas em roedores que demonstram que a memória condicionada do medo pode ser alterada quando reativado (17), os pesquisadores procuraram direcionar a reconsolidação da memória do medo também em humanos. Um primeiro estudo sobre a reconsolidação da memória do medo humano (27) capitalizou a papel bem conhecido dos receptores adrenérgicos para a memória emocional (28). Neste estudo, saudáveis os participantes foram primeiro condicionados pelo medo e o medo foi reativado por uma única apresentação de um estímulo condicionado 24 horas depois. Pouco antes da reativação, os participantes receberam o betabloqueador propranolol, bloqueando os receptores beta-adrenérgicos durante o proposto janela de reconsolidação. Bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos durante e após a reativação prejudicou a memória do medo 24 horas depois e evitou o retorno do medo em uma reintegração protocolo. É importante ressaltar que o propranolol sem reativação não alterou a memória do medo, mostrando que a reativação era necessária para tornar a memória do medo novamente vulnerável. Propranolol pode perturbar a reconsolidação da memória do medo, mesmo quando a aquisição do medo é farmacologicamente melhorado. Além disso, o efeito do betabloqueador permanece se for administrado após a reativação, descartando assim a possibilidade de que o propranolol afete o medo reativação em vez de reconsolidação (29). Usando um paradigma de medo instruído, foi mostrado que o propranolol também reduz o sentimento subjetivo de ansiedade de um evento aversivo que foi na verdade nunca experimentei (30). Há, no entanto, evidências de que a recuperação por si só não é suficiente para iniciar a reconsolidação das memórias de medo. Por temer a labilização da memória para ocorrer, novas informações devem ser apresentadas durante a reativação (31, 32). Além disso, enquanto propranolol durante a reconsolidação altera medidas específicas de medo, como o susto resposta, não parece afetar a memória declarativa do medo ou outro condicionamento

Schwabe *et al.*

7

parâmetros como condutância da pele (27, 33). Estas últimas e questões metodológicas específicas, como o fato de que o propranolol era frequentemente administrado antes da reativação da memória, aumentou algum ceticismo sobre se os efeitos observados do propranolol podem de fato ser atribuídos a processos de reconsolidação alterados ((34); mas ver (35) para uma resposta).

Uma forma alternativa de modificar as memórias de medo durante a reconsolidação é a combinação de reativação do medo e aprendizagem de extinção, conforme demonstrado por roedores anteriores estudos (36). Há a primeira evidência de que este procedimento pode realmente ser bem-sucedido: Participantes que passaram por treinamento de extinção 10 minutos após a reativação de um o medo condicionado previamente adquirido não mostrou recuperação do medo em uma sessão de reextinção 24 horas e até um ano depois (37). Estudos posteriores replicaram que a extinção pós-reativação impede o retorno do medo e que o bloqueio do medo é específico do estímulo reativado (38-40). Outros, no entanto, não encontraram nenhuma indicação de que um único lembrete antes da extinção o treinamento pode diminuir a memória do medo (41-43). Estas discrepâncias podem, pelo menos em parte, dever-se a diferenças procedimentais, por exemplo, nos estímulos condicionados, os esquemas de reforço durante a aquisição do medo, ou o uso de classificações online de expectativa dos EUA (44). Assim, embora o protocolo de extinção tem a vantagem de ser não invasivo e seguro, a robustez de seu efeitos em humanos não estão claros neste momento.

Reconsolidação da memória episódica humana

A maleabilidade das memórias episódicas muito depois da codificação ter sido amplamente aceita em psicologia cognitiva (45, 46). No entanto, o papel dos processos de reconsolidação no a modificação de traços episódicos de memória de longo prazo foi abordada apenas recentemente. Em Em um elegante conjunto de experimentos (47), os participantes aprenderam uma lista de objetos no primeiro dia. Vinte-quatro horas depois, metade dos sujeitos recebeu um lembrete e então todos os sujeitos aprenderam um

segunda lista de objetos. A memória da lista original foi testada novamente 24 horas depois.

Os resultados mostraram que apenas os participantes que foram lembrados da primeira lista antes de uma nova aprendizagem

incorporou objetos da segunda lista na memória da primeira lista. Este efeito foi

encontrado no teste no terceiro dia, mas não imediatamente após o novo aprendizado, sugerindo que o

modificação da memória era dependente da reativação e que era dependente do tempo,

estava em funcionamento um processo semelhante ao de consolidação. Efeitos semelhantes foram relatados para associados pareados

memória (48) ou mais material relacionado à vida real, como um filme de um ataque terrorista (49).

Estudos de acompanhamento sugeriram que o contexto espacial desencadeia a reconsolidação de episódios episódicos.

memórias (50) e demonstrou ainda que as mudanças observadas de memória após

a reativação foi devida à atualização da memória original e não à confusão de origem (51).

veja também (49).

Novo aprendizado após a reativação pode não apenas atualizar, mas também prejudicar os existentes.

memórias episódicas (49, 52, 53). Curiosamente, além da memória para material artificial **Importante**

aprendidas em laboratório, também as memórias autobiográficas das pessoas podem ser suscetíveis de prejudicar

efeitos de novas aprendizagens durante a reconsolidação (54), sublinhando a relevância desta

fenômeno para a memória na vida cotidiana. **No entanto, se a reativação da memória não for seguida**

imediatamente ao aprender material interferente, pode servir para fortalecer memórias episódicas

Importante!!

(55). **Experiências estressantes após a reativação da memória também podem afetar a retenção subsequente.**

No entanto, a direção destes efeitos não é totalmente clara, uma vez que alguns estudos demonstraram uma melhoria (56,

57) e outros prejudicaram a memória (58) quando os participantes ficaram estressados após a recuperação, o que

pode ser devido a diferenças no material de aprendizagem ou no intervalo de reativação da aprendizagem.

Além dessas modificações comportamentais de reconsolidação da memória episódica e em linha

com os primeiros experimentos em animais (7, 8), evidências recentes mostram que o choque eletroconvulsivo após

a reativação da memória pode interferir na reconsolidação de memórias episódicas humanas

(59). Além disso, manipulações farmacológicas também foram utilizadas para modificar a memória durante

reconsolidação. Por exemplo, o bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos pelo propranolol antes da recuperação de imagens neutras e emocionais previamente aprendidas reduziu o sentimento subjetivo de lembrança vívida que geralmente está associado a memórias emocionais (60). A glicose ou um agonista GABAérgico após a reativação, entretanto, aumentou a retenção posterior de associações pareadas (57, 61). Em suma, já existem evidências contundentes de que as memórias episódicas podem ser actualizados, fortalecidos ou enfraquecidos após a sua recuperação, ou seja, durante a reconsolidação.

Reconsolidação no cérebro humano

Como é representada a reconsolidação do medo ou das memórias episódicas no cérebro humano? O primeiro estudo que abordou esta questão empregou a memória superior para emoções relativas para informações neutras (62). Está bem estabelecido que esse aprimoramento da memória emocional é devido à atividade noradrenérgica relacionada à excitação na amígdala (63, 64) e tem sido demonstraram que a administração do antagonista dos receptores beta-adrenérgicos propranolol em breve após a aprendizagem bloqueia a maior consolidação do material emocional (65). Para testar se o propranolol também pode interferir na reconsolidação de memórias emocionais, disseram os participantes foram apresentadas pela primeira vez imagens neutras e emocionalmente excitantes. No dia seguinte, a memória para essas imagens foi reativada (ou não) após os participantes terem ingerido propranolol ou um placebo. O desempenho da memória de reconhecimento foi testado novamente 24 horas depois. Criticamente, a atividade cerebral foi registrada usando ressonância magnética funcional (fMRI), tanto durante reativação e durante o teste de memória. Os dados comportamentais mostraram que o propranolol realmente aboliu o aprimoramento da memória emocional quando foi administrado antes da memória reativação. Propranolol sem reativação ou reativação sem propranolol, entretanto, não teve efeito na força das memórias emocionais. A neuroimagem revelou que a memória reativação foi associada à ativação significativa do hipocampo e da amígdala, áreas que são conhecidos por desempenhar um papel fundamental na formação e recuperação da memória emocional (28, 64).

É importante ressaltar que os grupos placebo+reativação e propranolol+reativação não diferiram em atividade cerebral durante a reativação, sugerindo que o betabloqueador sozinho não interferiu a reativação dos traços de memória; embora não se possa descartar que a droga alterou outros parâmetros de reativação além daqueles que são detectáveis por fMRI. Durante o teste de memória 24 horas depois, os participantes que receberam propranolol antes da reativação mostraram aumento da ativação do hipocampo e da amígdala, indicando que essas estruturas precisavam ser mais fortemente ativadas para permitir a memória correta ('acertos') para estímulos emocionais.

Outro estudo recente de fMRI examinou os correlatos neurais da atenuação de memórias de medo consolidadas por extinção após reativação (39). Semelhante ao estudo descrito acima (37), os participantes deste estudo foram inicialmente condicionados pelo medo. O medo era então reativado 24 horas depois e os participantes foram submetidos a uma sessão de extinção 10 minutos ou 6 horas após a reativação, ou seja, dentro ou fora da janela de reconsolidação proposta. Temor a memória foi avaliada em um teste de renovação no dia seguinte e em um teste de reintegração 3 dias após a reativação. Corroborando dados comportamentais anteriores (37), treinamento de extinção após a reativação evitou o retorno do medo no grupo de 10 minutos, mas não no grupo de 6 horas. A atividade cerebral durante a renovação mostrou ativação reduzida da amígdala, um local chave do medo aquisição e recuperação (66, 67), em participantes que receberam a sessão de extinção em breve após a reativação da memória do medo em comparação com aqueles que passaram pela sessão de extinção após um atraso de 6 horas. Curiosamente, a atividade da amígdala durante a renovação também foi associada ao retorno do medo durante o teste de reintegração (principalmente no grupo de 6 horas). Avançar evidências indicam que o córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC) desempenha um papel importante na o efeito do treinamento de extinção após a reativação da memória do medo. Em particular, a extinção o treinamento após a reativação da memória do medo diminuiu o envolvimento do vmPFC e também reduziu acoplamento vmPFC-amígdala, o que pode permitir o treinamento de aprendizagem de extinção para mais alterar persistentemente o traço original da memória do medo dentro da amígdala (68).

Enquanto os estudos de fMRI fornecem apenas dados correlacionais, estudos recentes usando a estimulação magnética transcraniana (EMT) permite conclusões sobre áreas cerebrais que desempenham um papel causal na reconsolidação da memória. Um desses estudos examinou modificações nas memórias motoras após reativação (69). Aqui os participantes foram treinados em uma tarefa sequencial de toque de dedo e realizou um teste de memória (sessão de reativação) 30 minutos depois. Durante a reativação, o TMS foi aplicado na área M1 na tentativa de interferir na reconsolidação da memória, ou os participantes receberam estimulação simulada. O desempenho em um teste de memória 24 horas depois mostrou que o TMS durante a reativação reduziu a melhoria da memória motora da reativação para testar significativamente. Este efeito prejudicial na memória motora foi acompanhado por redução ativação da área motora suplementar (SMA), área crítica para o implementação de ações motoras (70). No entanto, as memórias motoras reativadas foram mais provavelmente ainda não totalmente consolidado e o desenho deste estudo não permitiu avaliar se as modificações de memória foram dependentes da reativação. Outro estudo TMS usou um design que contornaram essas deficiências. Neste estudo, o PFC lateral direito, uma área do cérebro que é crucial para a reativação da memória (71), foi estimulado via TMS após a reativação de memórias episódicas. Os resultados deste estudo mostraram que o TMS do PFC melhorou a memória lembre-se 24 horas depois. Criticamente, este efeito de melhoria da memória ocorreu apenas quando a TMS foi precedido pela reativação da memória e quando o TMS foi aplicado logo (<1h) após a reativação (72).

Embora existam diferenças importantes entre esses estudos, por exemplo, com em relação ao tipo de memória testada ou às manipulações utilizadas, em conjunto, esses estudos sugerem a nível geral que durante a reativação são recrutadas mais ou menos as mesmas áreas que são envolvido na formação inicial da memória. Manipulações após a reativação alteram o atividade dessas áreas e essas mudanças estão ligadas a alterações na memória subsequente desempenho.

Mudança de memórias após reativação: perspectivas clínicas e limites

condições

A capacidade de modificar memórias emocionais estabelecidas tem implicações importantes para o tratamento de muitos transtornos mentais, incluindo transtornos de ansiedade, como TEPT, e dependência, conforme demonstrado por estudos clínicos iniciais na década de 1960 (73). No TEPT, a força da memória traumática pode ser considerada o resultado da superconsolidação da memória para o evento traumático devido à ação dos hormônios do estresse, como os glicocorticóides e noradrenalina, que são liberadas em resposta à experiência traumática (74). Esses hormônios são bem conhecidos por promoverem a formação de memórias duradouras (4, 28). Portanto, um abordagem para tratar memórias traumáticas é bloquear a ação dos hormônios do estresse após um ocorreu um evento potencialmente traumático, a fim de interferir na sua consolidação. Há alguma evidência de que esta estratégia pode realmente ser bem sucedida ((75, 76); mas ver também (77)). Para Por exemplo, pacientes tratados com o antagonista dos receptores beta-adrenérgicos propranolol logo após um acidente de veículo tiveram menos probabilidade de desenvolver sintomas de TEPT nos 3 meses seguintes em comparação com pacientes que receberam placebo (75). A formação da memória, no entanto, pode ser modulado apenas dentro de uma janela de tempo relativamente curta após uma experiência durante a qual a maioria indivíduos não têm acesso ao tratamento clínico. É aqui que entra a reconsolidação jogar. Se as memórias forem suscetíveis a modificações novamente após a recuperação, isso pode fornecer uma segunda janela de oportunidade para alterar memórias traumáticas. Os primeiros estudos vêm acompanhando esta abordagem. Pacientes com TEPT crônico, por exemplo, foram solicitados a preparar um relatório pessoal roteiro traumático, abordando a experiência traumática que causou o TEPT (78). Cada paciente então recebeu propranolol ou placebo. Uma semana depois, todos os pacientes foram submetidos a procedimento de imagens psicofisiológicas orientadas por roteiro. Os resultados mostraram que resposta psicofisiológica durante a imagem mental do evento traumático foi significativamente menor em pacientes que receberam propranolol uma semana antes do que em pacientes

que receberam um placebo. Essas descobertas foram replicadas e ampliadas em três estudos de rótulos (79). Embora esses estudos não possuíssem grupos de controle apropriados que seriam necessário concluir que os efeitos observados são devidos a mudanças na reconsolidação da memória, essas descobertas sugerem que as manipulações pós-recuperação podem ser uma ferramenta promissora no tratamento do TEPT mesmo quando o trauma já existe há décadas.

Estudos pré-clínicos indicam que também a reconsolidação de memórias relacionadas com a droga pode ser interrompido e sugerem que a interrupção da reconsolidação da memória medicamentosa pode representar um estratégia de tratamento para dependência (80). A toxicodependência é uma psicopatologia progressiva que leva ao comportamento compulsivo de consumo de drogas. Mesmo após longos períodos de abstinência de drogas, a recaída é bastante comum (81). Dicas no ambiente que adquiriram uma relação associativa acredita-se que o uso de drogas contribua para o consumo de drogas e para a recaída (80). Existem pelo menos três propriedades de sinais associados a drogas que podem contribuir para o comportamento de consumo de drogas: eles podem adquirir propriedades gratificantes e reforçadoras para si mesmos, eles podem induzir o retomada do comportamento de consumo de drogas (recaída) e aumentam o desejo pela droga (82, 83). Estas associações de drogas-sinal são muito persistentes e resistentes aos protocolos de extinção utilizados para diminuir a força dessas respostas condicionadas em humanos (84) ou animais (85).

Modelos animais de dependência de drogas relataram que os mecanismos neurobiológicos de querer sofrer reconsolidação. Bloquear o desejo pode reduzir a capacidade da substância sinais relacionados para induzir a recaída. Consequentemente, visando a reconsolidação dos mecanismos que o desejo mediato de drogas deve aumentar a probabilidade de abstinência a longo prazo em humanos (80). Por exemplo, a infusão de oligodesoxinucleotídeos antisense zif268 na região basolateral amígdala pouco antes da reativação de um estímulo condicionado previamente adquirido a associação de cocaína aboliu as propriedades reforçadoras desse estímulo relacionado à droga (86). Da mesma forma, o propranolol após a reativação pode perturbar as propriedades reforçadoras de um estímulo condicionado reforçado apetitivamente (87). A tradução dessas descobertas para humanos,

no entanto, tem sido difícil. Foi demonstrado que o estresse pós-reativação ou o propranolol prejudicam o reconsolidação de palavras relacionadas a drogas em viciados em heroína abstinentes (88, 89). Ainda assim, mudanças de desejo ou recaída no uso de drogas não foram relatados nesses estudos. Só muito recentemente foi demonstrado que manipulações de reconsolidação podem alterar comportamentos viciantes em humanos (90). Com base em estudos que mostram a eficácia do treinamento de extinção pós-reativação em reduzindo as memórias de medo (36, 37), os viciados em heroína foram expostos brevemente a substâncias neutras ou heroínicas relacionadas e então recebeu uma interferência do novo paradigma de aprendizagem. Este amnésico intervenção levou à redução do desejo induzido por estímulo e à redução da resposta fisiológica a um a heroína aparece até seis meses depois. No entanto, os grupos de controle não mostraram nenhum efeito. Muitos estudos adicionais são necessários para seguir este inicial para determinar se a reconsolidação modificações serão uma estratégia bem-sucedida para tratar o vício em humanos.

Tanto no TEPT quanto no vício, como em qualquer outro transtorno, as memórias indesejadas precisam ser ser desestabilizados antes que possam ser modificados durante a reconsolidação. Reconsolidação, no entanto, não é um fenômeno universal. Várias condições de contorno foram identificadas sob as quais as memórias que normalmente passariam por reconsolidação não o fazem. Por exemplo, é Foi proposto que memórias mais antigas e mais fortes têm menos probabilidade de serem modificadas após reativação do que os mais jovens e mais fracos (91-94). Se a idade e a força da memória são limites condições para a reconsolidação, isto teria implicações importantes para os processos baseados na reconsolidação. abordagens de tratamento do TEPT. Outras condições de contorno que foram sugeridas são as estrutura do lembrete (95), o contexto em que a reativação ocorre (50), a frequência de reativações de memória (96), ou a presença de novas informações na reativação (31, 32) que visa especificamente memórias existentes (49). No entanto, várias dessas condições de contorno foram encontrados em alguns estudos, mas não em outros (6). Por exemplo, limite de idade e força as condições parecem ser menos relevantes para a reconsolidação de memórias de drogas (86). Além disso, há evidências de que as próprias condições de contorno podem ser transitórias e que eles podem ser superados (93, 97-99). No entanto, entender exatamente quando as memórias

sofrem reconsolidação e quando isso não acontece é crítico para qualquer tentativa de usar manipulações de reconsolidação como estratégia de tratamento de transtornos mentais.

Resumo

A partir da sua redescoberta no final do século passado, a reconsolidação tem sido o tema de intensa investigação científica. Estudos em animais forneceram informações importantes sobre o e base celular de reconsolidação (100). A reconsolidação da memória humana já foi demonstrado repetidamente e em diferentes tarefas. A primeira evidência aponta para um potencial uso de manipulações de reconsolidação no tratamento de distúrbios como PTSD e dependência e, mais recentemente, a neuroimagem tem sido usada para explorar os mecanismos reconsolidação subjacente no cérebro humano. No entanto, uma série de questões importantes permanecem. Todos os indivíduos são igualmente suscetíveis a modificações de memória pós-reativação? E se não, que factores podem explicar as diferenças interindividuais na reconsolidação? Quanto tempo é a janela de reconsolidação e a sua duração pode ser influenciada? Como a natureza do O processo de reconsolidação determina se a memória está enfraquecida, fortalecida ou de outra forma Atualizada? Como o processo de reconsolidação e suas condições de contorno são representados no cérebro humano? As modificações pós-reativação de medo, trauma ou memórias de drogas são realmente duradouro? Estas e outras questões relacionadas precisam ser abordadas para melhorar nossa compreensão do fenómeno da reconsolidação e, em particular, o seu valor no tratamento de aberrantes processos de memória em transtornos mentais.

Conflito de interesses

Todos os autores não relatam interesses financeiros biomédicos ou potenciais conflitos de interesse.

Referências

1. Associação AP (2013): *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-V*. Washington, DC: Imprensa Psiquiátrica Americana.
2. Coles ME, Heimberg RG (2002): Vieses de memória nos transtornos de ansiedade: atuais status. *Clin Psychol Rev.*
3. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ (2006): Mecanismos neurais de dependência: o papel de aprendizagem e memória relacionadas à recompensa. *Ann Rev Neurosci.* 29:565-598.
4. McGaugh J (2000): Memória – um século de consolidação. *Ciência.* 287:248-251.
5. Lee JLC (2009): Reconsolidação: mantendo a relevância da memória. *Tendências Neurosci.* 32:413-420.
6. Nader K, Hardt O (2009): Um padrão único para memória: o caso da reconsolidação. *Nat Rev Neurosci.* 10:224-234.
7. Misanin JR, Miller RR, Lewis DJ (1968): Amnésia retrógrada produzida por choque eletroconvulsivo após reativação de traço de memória consolidado. *Ciência.* 160:554-555.
8. Schneider AM, Sherman W (1968): Amnésia: uma função da relação temporal de choque nos pés até choque eletroconvulsivo. *Ciência.* 159:219-221.
9. Lewis DJ, Bregman NJ (1973): Fonte de sinais para amnésia dependente de sinais em ratos. *J. Comp Fisiol Psicol.* 85:421-426.
10. Lewis DJ, Bregman NJ, Mahan J (1972): Amnésia dependente de estímulo em ratos. *J Comp. Fisiol Psicol.* 81:243-247.
11. Lewis DJ (1979): Psicobiologia da memória ativa e inativa. *Touro Psicológico.* 86:1054-1083.
12. Spear N (1973): Recuperação de memória em animais. *Psicol Rev.* 80:163-194.

13. Przybylski J, Sara SJ (1997): Reconsolidação da memória após sua reativação. *Comportamento cerebral Res.* 84:241-246.
14. McGaugh JL (1966): Processos dependentes do tempo no armazenamento de memória. *Ciência.* 153:1351-1359.
15. Glickman S (1961): Processos neurais preservativos e consolidação da memória rastrear *Psychol Bull.* 58:218-233.
16. Sara SJ (2000): Recuperação e reconsolidação: em direção a uma neurobiologia da lembrança. *Aprenda Mem.* 7:73-84.
17. Nader K, Schafe GE, LeDoux JE (2000): Memórias de medo requerem síntese de proteínas em a amígdala para reconsolidação após a recuperação. *Natureza.* 406:722-726.
18. Taubenfeld SM, Milekic MH, Monti B, Alberini CM
memória nova, mas não reativada, requer C/EBP β do hipocampo. *Nat Neurosci.* 4:813-818.
19. Debiec J, LeDoux JE, Nader K (2002): Reconsolidação celular e de sistemas no hipocampo. *Neurônio.* 36:527-538.
20. Fonseca R, Nagerl UV, Bonhoeffer T (2006): A atividade neuronal determina a proteína dependência de síntese de potenciação a longo prazo. *Nat Neurosci.* 9:478-480.
21. Rose JK, Rankin CH (2006): O bloqueio da reconsolidação da memória reverte a memória alterações associadas na expressão do receptor de glutamato. *J Neurosci.* 26:11582-11587.
22. Dudai Y (2012): O engrama inquieto: as consolidações nunca terminam *Annu Rev Psychol.* 35:227-247.
23. Finnie PSB, Nader K (2012): O papel dos mecanismos de metaplasticidade na regulação desestabilização e reconsolidação da memória. *Neurosci Biobehav Rev.*
24. Lee JLC, Everitt BJ, Thomas KL (2004): Processos celulares independentes para consolidação e reconsolidação da memória do hipocampo. *Ciência.* 304:839-843.
25. Walker MP, Brakefield T, Hobson JA, Stickgold R (2003): Estágios dissociáveis de consolidação e reconsolidação da memória humana. *Natureza.* 425:616-620.

26. Besnard A, Caboche J, Laroche S (2012): Reconsolidação da memória: uma década de debate. *Prog Neurobiol.* 99:61-80.
27. Kindt M, Soeter M, Vervliet B (2009): Além da extinção: apagando o medo humano respostas e evitando o retorno do medo. *Nat Neurosci.* 12:256-258.
28. McGaugh JL (2004): A amígdala modula a consolidação de memórias de experiências emocionalmente excitantes. *Annu Rev Neurosci.* 27:1-28.
29. Soeter M, Kindt M (2012): Estimulação do sistema noradrenérgico durante a memória a formação prejudica a aprendizagem da extinção, mas não a interrupção da reconsolidação. *Neuropsicofarmacologia.* 37:1204-1215.
30. Soeter M, Kindt M (2012): Apagando o medo de um evento de ameaça imaginado. *Psiconeuroendocrinologia.* 37:1769-1779.
31. Sevenster D, Beckers T, Kindt M (2013): O erro de previsão governa farmacologicamente amnésia induzida por medo aprendido. *Ciência.* 339:830-833.
32. Sevenster D, Beckers T, Kindt M (2012): A recuperação por si só não é suficiente para desencadear reconsolidação da memória do medo humano. *Neurobiol Aprenda Mem.* 97:338-345.
33. Soeter M, Kindt M (2010): Dissociando sistemas de resposta: apagando o medo da memória. *Neurobiol Aprenda Mem.*
34. Schiller D, Phelps EA (2011): A reconsolidação ocorre em humanos? *Comportamento Frontal Neurosci.* 5:1-12.
35. Brunet A, Ashbaugh AR, Saumier D, Nelson M, Pitman RK, Tremblay J, et al. (2011): A reconsolidação ocorre em humanos: uma resposta. *Front Behav Neurosci.* 5:74.
36. Monfils MH, Cowansage KK, Klann E, LeDoux JE (2009): Extinção-reconsolidação limites: chave para a atenuação persistente de memórias de medo. *Ciência.* 324:951-955.
37. Schiller D, Monfils MH, Raio CM, Johnson DC, LeDoux JE, Phelps EA (2010): Prevenir o retorno do medo em humanos usando mecanismos de atualização de reconsolidação. *Natureza.* 463:49-53.

38. Oyarzun JP, Lopez-Barroso D, Fuentemilla L, Cucurell D, Pedraza C, Rodriguez-Fornells A, et al. (2012): Atualizando memórias de medo com treinamento de extinção durante reconsolidação: um estudo humano utilizando estímulos auditivos aversivos. *PLoS Um.* 7:e38849.
39. Agren T, Engman J, Frick A, Björkstrand J, Larsson EM, Furmark T, et al. (2012): A interrupção da reconsolidação apaga um traço de memória do medo na amígdala humana. *Ciência.* 337:1550-1552.
40. Agren T, Furmark T, Eriksson E, Fredrikson M (2012): Reconsolidação do medo humano e diferenças alélicas em genes serotoninérgicos e dopaminérgicos. *Psiquiatria Transl.* 2:e76.
41. Soeter M, Kindt M (2011): Perturbando a reconsolidação: farmacológica e manipulações comportamentais. *Aprenda Mem.* 18:357-366.
42. Kindt M, Soeter M (2013): Reconsolidação em um estudo de condicionamento do medo humano: um teste de extinção como mecanismo de atualização. *Biol Psicol.* 92:43-50.
43. Golkar A, Bellander M, Olsson A, Ohman A (2012): As memórias de medo são apagáveis? - reconsolidação do medo aprendido com estímulos relevantes e irrelevantes para o medo. *Comportamento Frontal Neurosci.* 6:80.
- [PubMed] 44. Warren NT, Anderson KM, Kwon C, Bosshardt L, Jovanovic T, Bradley B, et al. (em imprensa): Extinção do medo humano e retorno do medo usando mecanismos de atualização de reconsolidação: A contribuição das classificações de expectativa on-line. *Neurobiol Aprenda Mem.*
45. Loftus EF (2005): Plantando desinformação na mente humana: uma investigação de 30 anos da maleabilidade da memória. *Aprenda Mem.* 12:361-366.
46. Fischhoff B (1975): A retrospectiva não é igual à previsão: o efeito do resultado conhecimento sobre julgamento. *J Exp Psychol: Hum Percept Perform.* 1:288-299.
47. Hupbach A, Gomez R, Hardt O, Nadel L (2007): Reconsolidação de episódios memórias: um lembrete sutil desencadeia a integração de novas informações. *Aprenda Mem.* 14:47-53.

48. Forcato C, Rodriguez ML, Pedreira ME, Maldonado H (2010): Reconsolidação em o ser humano abre a memória declarativa para a entrada de novas informações. *Neurobiol Aprenda Mem.* 93:77-84.
49. Chan JC, LaPaglia JA (2013): Prejudicando a memória declarativa existente em humanos. *Processo Natl Acad Sci EUA* 110:9309-9313.
50. Hupbach A, Hardt O, Gomez R, Nadel L (2008): A dinâmica da memória: contexto-atualização dependente. *Aprenda Mem.* 15:574-579.
51. Hupbach A, Gomez R, Nadel L (2009): Reconsolidação de memória episódica: atualização ou confusão de origem? *Memória* 17:502-510.
52. Strange BA, Kroes MC, Fan JE, Dolan RJ (2010): A emoção causa esquecimento direcionado de memórias estabelecidas. *Front Behav Neurosci.* 4:175.
53. Forcato C, Burgos VL, Argibay PF, Molina VA, Pedreira ME, Maldonado H (2007): Reconsolidação da memória declarativa em humanos. *Aprenda Mem.* 14:295-303.
54. Schwabe L, Wolf OT (2009): Nova aprendizagem episódica interfere na reconsolidação de memórias autobiográficas. *PLoS Um.* 4:e7519.
55. Forcato C, Rodriguez ML, Pedreira ME (2011): Labilização-reconsolidação repetida processos fortalecem a memória declarativa em humanos. *PLoS Um.* 6:e23305.
56. Cocoz V, Maldonado H, Delorenzi A (2011): O aprimoramento da reconsolidação com um estressor leve naturalista melhora a expressão de uma memória declarativa em humanos. *Neurociência.* 185:61-72.
57. Cocoz V, Sandoval AV, Stehberg J, Delorenzi A (2013): A dinâmica temporal de melhorando uma memória declarativa humana durante a reconsolidação. *Neurociência.* 246:397-408.
58. Schwabe L, Wolf OT (2010): O estresse prejudica a reconsolidação da autobiografia recordações. *Neurobiol Aprenda Mem.* 94:153-157.

59. Kroes MCW, Tendolkar I, van Wingen GA, van Waarde JA, Strange BA, Fernandez G (2014): Um procedimento de terapia eletroconvulsiva prejudica a reconsolidação de episódios memórias em humanos. *Nat Neurosci.* 17:204-206.
60. Schwabe L, Nader K, Pruessner JC (2013): Bloqueio beta-adrenérgico durante a reativação reduz o sentimento subjetivo de lembrança associado a episódios emocionais recordações. *Biol Psicol.* 92:227-232.
61. Rodriguez ML, Campos J, Forcato C, Leiquarda R, Maldonado H, Molina VA, et al. (2013): Melhorando a memória declarativa em humanos: o efeito do clonazepam em reconsolidação. *Neurofarmacologia.* 64:432-442.
62. Schwabe L, Nader K, Wolf OT, Beaudry T, Pruessner JC (2012): Assinatura neural de deficiências de reconsolidação pelo propranolol em humanos. *Biol Psiquiatria.* 71:380-386.
63. Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL (1995): A amígdala e memória emocional. *Natureza.* 377:295-296.
64. Cahill L, McGaugh JL (1998): Mecanismos de excitação emocional e duradoura memória declarativa. *Tendências Neurosci.* 21:294-299.
65. Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL (1994): ativação beta-adrenérgica e memória para eventos emocionais. *Natureza.* 371:702-704.
66. LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA (1998): A amígdala humana ativação durante a aquisição e extinção do medo condicionado: um estudo de fMRI de ensaio misto. *Neurônio.* 20:937-945.
67. Büchel C, Morris J, Dolan RJ, Friston KJ (1998): Sistemas cerebrais mediando aversivos condicionamento: um estudo de fMRI relacionado a eventos. *Neurônio.* 20:947-957.
68. Schiller D, Kanen JW, LeDoux JE, Monfils MH, Phelps EA (2013): Extinção durante a reconsolidação da memória de ameaça diminui o envolvimento do córtex pré-frontal. *Proc Nacional Acad Esqui nos EUA.* 110:20040-20045.

69. Censor N, Dayan E, Cohen LG (2013): Circuito neuronal córtico-subcortical associado à reconsolidação de memórias processuais humanas. *Córtex*. na imprensa.
70. Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG (1997): Estimulação sobre o A área motora suplementar humana interfere na organização de elementos futuros em seqüências motoras complexas. *Cérebro*. 120:1587-1602.
71. Diekelmann S, Büchel C, Born J, Rasch B (2011): Lábil ou estável: oposição conseqüências para a memória quando reativada durante a vigília e o sono. *Nat Neurosci*. 14:381-386.
72. Sandrini M, Censor N, Mishoe J, Cohen LG (2013): Papel causal do córtex pré-frontal em fortalecimento de memórias episódicas por meio da reconsolidação. *Curr Biol*. 23:2181-2184.
73. Rubin RD, Fried R, Franks CM (1968): Novas aplicações da ECT. In: Rubin RD, Franks CM, editores. *Avanços na Terapia Comportamental*. Nova York: Academic Press.
74. Pitman RK (1989): Transtorno de estresse pós-traumático, hormônios e memória. *Biol Psiquiatria*. 26:221-223.
75. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, et al. (2002): Estudo piloto de prevenção secundária de transtorno de estresse pós-traumático com propranolol. *Biol Psiquiatria*. 51:189-142.
76. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, Averland B, Lestavel P, Brunet A, et al. (2003): Tratamento imediato com propranolol diminui transtorno de estresse pós-traumático em dois meses após trauma. *Biol Psiquiatria*. 54:947-949.
- [PubMed] 77. McGhee L, Maani CV, Garza TH, DeSocio PA, Gaylord KM, Black IH efeito do propranolol no transtorno de estresse pós-traumático em militares queimados. *J Burn Care Res*. 30:92-97.
78. Brunet A, Orr SP, Tremblay J, Robertson K, Nader K, Pitman RK (2008): Efeito de propranolol pós-recuperação na resposta psicofisiológica durante subseqüentes Imagens traumáticas no transtorno de estresse pós-traumático. *J Psiquiatria Res*. 42:503-506.

79. Brunet A, Poudja J, Tremblay J, Bui E, Thomas E, Orr SP, et al. (2011): Trauma a reativação sob a influência do propranolol diminui os sintomas de estresse pós-traumático e transtorno: 3 ensaios abertos. *J Clin Psicofarmacol.* 31:547-550.
80. Taylor JR, Olausson P, Qiunn JJ, Torregrossa MM
mecanismos de reconsolidação para combater o impacto dos sinais de drogas na dependência. *Neurofarmacologia.* 56:186-195.
81. Gawin FH, Kleber HD (1986): Sintomatologia de abstinência e diagnóstico psiquiátrico em usuários de cocaína. Observações clínicas. *Psiquiatria Arch Gen.* 43:107-113.
82. de Wit H, Stewart J (1981): Restabelecimento da resposta reforçada pela cocaína no rato. *Psicofarmacologia (Berl).* 75:134-143.
83. Robbins TW, Cador M, Taylor JR, Everitt BJ (1989): Interações límbico-estriatal em processos relacionados à recompensa. *Neurosci Biobehav Rev.*
84. Conklin CA, Tiffany ST (2002): Aplicando pesquisa e teoria sobre extinção a sinais tratamentos de dependência de exposição. *Vício.* 97:155-167.
85. Crombag HS, Shaham Y (2002): Renovação da procura de drogas por pistas contextuais após extinção prolongada em ratos. *Comportamento Neurosci.* 116:169-173.
86. Lee JLC, Di Ciano P, Thomas KL, Everitt BJ
memórias de drogas reduzem o comportamento de busca de cocaína. *Neurônio.* 47:795-801.
87. Milton AL, Lee JLC, Everitt BJ (2008): Reconsolidação de memórias apetitivas para tanto o reforço neutro quanto o reforço medicamentoso dependem de receptores {beta}-adrenérgicos. *Aprenda Mem.* 15:88-92.
88. Zhao LY, Sun LL, Shi J, Li P, Zhang Y, Lu L (2011): Efeitos do receptor γ -adrenérgico bloqueio na reconsolidação da memória relacionada às drogas em viciados em heroína abstinentes. *Droga Álcool Depend.* 118:224-229.

89. Zhao LY, Zhang XL, Shi J, Epstein DH, Lu L (2009): Estresse psicossocial após a reativação da memória relacionada às drogas prejudica a recordação posterior em viciados em heroína abstinentes. *Psicofarmacologia*. 203:599-608.
90. Xue YX, Luo YX, Wu P, Shi HS, Xue LF, Chen C, et al. (2012): Uma recuperação de memória procedimento de extinção para prevenir o desejo por drogas e a recaída. *Ciência*. 336:241-245.
91. Milekic M, Alberini CM (2002): Requisito graduado temporalmente para síntese de proteínas após a reativação da memória. *Neurônio*. 36:521-525.
92. Suzuki A, Josselyn SA, Frankland PW, Masushige S, Silva AJ, Kida S (2004): A reconsolidação e extinção da memória têm assinaturas temporais e bioquímicas distintas. *J. Neurosci*. 24:4787-4795.
93. Wang SH, de Oliveira Alvares L, Nader K (2009): Mecanismos celulares e de sistemas da força da memória como uma restrição na reconsolidação do medo auditivo. *Nat Neurosci*. 12:905-912.
94. Wichert S, Wolf OT, Schwabe L (2011): Reativação, interferência e reconsolidação: as memórias recentes e remotas são igualmente suscetíveis? *Comportamento Neurosci*. 125:699-704.
95. Forcato C, Argibay PF, Pedreira ME, Maldonado H (2009): Reconsolidação humana nem sempre ocorre quando uma memória é recuperada: a relevância da estrutura do lembrete. *Neurobiol Aprenda Mem*. 91:50-57.
96. Wichert S, Wolf OT, Schwabe L (2013): Mudança de memórias após reativação: um oportunidade de tempo? *Neurobiol Aprenda Mem*. 99:38-49.
97. Wichert S, Wolf OT, Schwabe L (2013): A atualização de memórias episódicas depende de a força do novo aprendizado após a reativação da memória. *Comportamento Neurosci*. 127:331-338.
98. Bustos SG, Giachero M, Maldonado H, Molina VA (2010): O estresse anterior atenua a suscetibilidade ao efeito disruptivo do midazolam na reconsolidação da memória do medo: influência da administração de D-cicloserina pré-reativação. *Neuropsicofarmacologia*. 35:1097-1108.

Schwabe *et al.*

25

99. Winters BD, Tucci MC, DaCosta-Furtado M (2009): Objeto mais antigo e mais forte

as memórias são desestabilizadas seletivamente pela reativação na presença de novas informações.

Aprenda Mem. 16:545-553.

100. Tronson NC, Taylor JR (2007): Mecanismos moleculares de reconsolidação de memória.

Nat Rev Neurosci. 8:262-275.

Accepted manuscript

Figura 1: O conceito de reconsolidação

Logo após de aprender, uma memória está em um estado ativo até que se consolide. A recuperação de uma memória consolidada transforma a memória de um estado ativo para um estado inativo novamente, do estado inativo para que precisa ser esfaqueado novamente. O processo durante o qual as memórias ativadas são estabilizadas novamente é chamado de reconsolidação. Durante a reconsolidação, o memorando ativo é vulnerável a modificações.

