



ACESSO LIVRE

EDITADO POR

Wen-Jun Gao,
Universidade Drexel, Estados Unidos

REVISADOS PELA

Anthony Burgos-Robles,
A Universidade do Texas em San Antonio,
Estados Unidos

Galo Milagroso,
Universidade de Granada, Espanha

*CORRESPONDÊNCIA

Federico Bermúdez-Rattoni
✉ fbermude@ifc.unam.mx

RECEBIDO em 20 de novembro de 2022

ACEITO em 07 de fevereiro de 2023

PUBLICADO em 21 de fevereiro de 2023

CITAÇÃO

Osorio-Gómez D, Miranda MI,
Guzman-Ramos K e Bermudez-Rattoni F
(2023) Experiências transformadoras:
Neurobiologia da atualização/edição da memória.

Front. Syst. Neurosci. 17:1103770. doi: 10.3389/
fnsys.2023.1103770

DIREITO AUTOREAL

© 2023 Osorio-Gomez, Miranda, Guzman-
Ramos e Bermudez-Rattoni. Este é um artigo de acesso
aberto distribuído sob os termos da [Creative Commons
Attribution](#)

[Licença \(CC BY\)](#). O uso, distribuição ou reprodução
em outros fóruns é permitido, desde que o(s) autor(es)
original(ais) e o(s) proprietário(s) dos direitos
autorais sejam creditados e que a publicação original
nesta revista seja citada, de acordo com a prática
acadêmica aceita.

Não é permitido uso, distribuição ou reprodução
que não esteja em conformidade com estes
termos.

Experiências transformadoras: Neurobiologia da atualização/ edição de memória

Daniel Osório-Gómez¹, Maria Isabel Miranda²,
Kioko Guzman - Ramos³ e Federico Bermudez - Rattoni^{1*}

¹Divisão de Neurociências, Instituto de Fisiologia Celular, Universidade Nacional Autónoma do México,
Cidade do México, México, ²Departamento de Neurobiologia Comportamental e Cognitiva, Instituto de
Neurobiologia, Universidade Nacional Autónoma do México, Juriquilla, México, ³Divisão de Ciências
Biológica e Saúde, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Autónoma Metropolitana,
Lerma de Villada, México

A memória de longo prazo é alcançada através de um processo de consolidação onde mudanças estruturais e moleculares integram informações em uma memória estável. No entanto, as condições ambientais mudam constantemente e os organismos devem adaptar o seu comportamento, atualizando as suas memórias, proporcionando flexibilidade dinâmica para respostas adaptativas. Consequentemente, novas estimulações/experiências podem ser integradas durante a recuperação da memória; onde as memórias consolidadas são atualizadas por um processo dinâmico após o aparecimento de um erro de previsão ou pela exposição a novas informações, gerando memórias editadas. Esta revisão discutirá os sistemas neurobiológicos envolvidos na atualização da memória, incluindo memória de reconhecimento e memórias emocionais. Neste sentido, iremos rever as experiências salientes e emocionais que promovem a passagem gradual do desprazer para o prazer (ou vice-versa), conduzindo a respostas hedônicas ou aversivas, ao longo da atualização da memória. Por fim, discutiremos evidências relativas à atualização da memória e sua potencial implicação clínica na dependência de drogas, fobias e pós-

transtorno de estresse traumático.

PALAVRAS-CHAVE

memória de reconhecimento, aprendizagem associativa, mudança de valência, novidade e familiaridade, reconsolidação

1. Introdução

Os organismos, incluindo os humanos, prosperam em ambientes complexos e heterogêneos, modificando o seu comportamento, aumentando as probabilidades de sobrevivência e reprodução. Assim, a memória é um mecanismo indispensável que integra o conhecimento e direciona o comportamento futuro. A informação integrada é preservada em diferentes estágios nos quais a memória é codificada, integrada e recuperada (Squire, 2009). Os organismos geralmente coletam informações sobre abrigos, fontes de alimento, reconhecimento e localização de parceiros e situações perigosas. Contudo, as condições ambientais não são fixas e os ambientes mudam constantemente; portanto, os organismos devem adaptar o seu comportamento modificando as informações previamente integradas. Consequentemente, a memória também é um processo dinâmico que fornece flexibilidade para resposta adaptativa durante mudanças ambientais sustentadas. Essa flexibilidade aumenta a sobrevivência, atualizando e editando as informações integradas e redirecionando o comportamento de acordo com eventos flutuantes.

A memória integra diversas experiências em intervalos diferentes; portanto, a memória poderia ser classificada dependendo da duração e participação de estruturas e circuitos cerebrais distintos, resultando em diferentes sistemas de memória. A memória é classificada de acordo com sua duração em memória de curto prazo (STM) e memória de longo prazo (LTM).

(Atkinson e Shiffrin, 1968; Norris, 2017). STM diz respeito à manutenção de informações durante curtos períodos e envolve a modificação covalente de proteínas existentes, alterando temporariamente a força das conexões sinápticas pré-existentes, enquanto LTM envolve alterações morfológicas e fisiológicas persistentes produzidas pela síntese de proteínas de novo, facilitando a retenção de informações por muito tempo. -períodos duradouros, até mesmo uma vida inteira (Goelet et al., 1986; McGaugh, 2000; Dudai, 2004; Kandel, 2012). A memória também é classificada pelo tipo de informação integrada e dividida em duas categorias: declarativa e não declarativa (Squire, 2004). A memória não declarativa, também chamada de memória implícita, integra informações adquiridas por meio da repetição, como hábitos ou habilidades motoras e condicionamento (Squire, 2004; Ferbinteanu, 2019). A memória declarativa é evocada conscientemente e subdividida em memória semântica e episódica; a memória semântica diz respeito a informações associadas a fatos, enquanto a memória episódica está relacionada a eventos vivenciados (Squire, 2009; Nadel e Hardt, 2011). A memória episódica organiza informações associadas a "onde", "o quê" e "quando" um evento ocorreu (Tulving, 2002), facilitando o julgamento se uma experiência recente foi previamente vivenciada ou encontrada e a identificação de modalidades de informação específicas, incluindo rostos, lugares, sons, objetos ou mudanças contextuais. Recentemente, os componentes emocionais ampliaram a definição destas classificações, uma vez que todos estes tipos de memórias podem ser integrados em diferentes estados emocionais, aumentando assim a sua força e duração.

A memória passa por diferentes etapas: codificação, consolidação, recuperação e reconsolidação (Sara, 2000; Abel e Lattal, 2001; Dudai, 2004; Rodríguez-Ortiz e Bermúdez-Rattoni, 2017). A codificação é um processo dependente da atenção onde a informação é adquirida (McGaugh, 2000). Então, a informação é processada - através da síntese de proteínas - em um mecanismo de estabilização dependente do tempo que requer modificações na conectividade sináptica dentro de circuitos locais e de sistemas para integração LTM (McGaugh, 2013, 2000; Bisaz et al., 2014). A recuperação da memória refere-se ao processo pelo qual pistas interoceptivas e exteroceptivas selecionam e reativam informações integradas nos sistemas de memória, resultando em um resultado comportamental (Ben-Yakov et al., 2015; Frankland et al., 2019). Após a recuperação, o LTM pode passar por processos de desestabilização e reestabilização, conjuntamente referidos como reconsolidação. Tal como a consolidação, a reconsolidação é um evento dependente do tempo que pode ser afetado por tratamentos amnésicos (Nader et al., 2000). No entanto, a resposta comportamental é uma condição dispensável durante a recuperação da memória para desencadear a reconsolidação, uma vez que a inibição farmacológica da expressão da memória não afeta a reconsolidação da memória (Rodríguez-Ortiz et al., 2012; Balderas et al., 2013; Santoyo-Zedillo et al., 2012; Balderas et al., 2013; Santoyo-Zedillo et al., 2014). Nesta revisão, apresentaremos evidências que sugerem que a reconsolidação é iniciada sempre que a informação é atualizada, argumentando que a atualização da informação, e não a recuperação, é o fator crucial que desencadeia o processo de reconsolidação (Lee et al., 2017; Rodríguez-Ortiz e Bermúdez-Rattoni, 2017). Além disso, memórias reativadas podem ser desestabilizadas após a ocorrência de um erro de predição quando novas informações relativas ao conhecimento prévio são apresentadas. Depois, o LTM passa

um processo semelhante à consolidação conhecido como reconsolidação/atualização (Nader et al., 2000; Sara, 2000), onde a memória é aprimorada, reestabilizada, prejudicada ou modificada; é nesta fase que ocorre a atualização da memória (ver Figura 1; Sara, 2000; Lee et al., 2017; Rodríguez-Ortiz e Bermúdez-Rattoni, 2017). Neste trabalho, focaremos na edição da memória de reconhecimento (Squire e Zola, 1996; Tulving, 2002; Bermúdez-Rattoni, 2004; Balderas et al., 2015; Morici et al., 2015) e na modificação de valência (características positivas ou negativas do estímulo vivenciado) (Popik et al., 2020), gerando atualização de memória.

2. Atualizando memória

2.1. Reconhecimento e memória contextual

As informações integradas nas memórias não são fixas e são constantemente atualizadas devido às mudanças ambientais. Memórias declarativas e não declarativas são suscetíveis de atualização e edição de memória; a informação integrada prevê os seguintes eventos. Então, uma discrepância entre a expectativa e a realidade induz a desestabilização da memória. As memórias declarativas, tal como as memórias de reconhecimento, integram dois processos distintos: familiaridade e recordação (Brown e Aggleton, 2001; Merkow et al., 2015). A familiaridade concebe se um evento já foi vivenciado (Mandler, 1980), e o processo de recordação integra as características específicas do evento (valência qualitativa)

(Evans e Wilding, 2012). A lembrança geralmente está associada à recuperação consciente dos detalhes contextuais em que ocorreu um estímulo (Yonelinas et al., 2010) e requer a funcionalidade integral de diversas estruturas cerebrais, incluindo a formação do hipocampo e estruturas pré-frontais, perirriniais, entorrinais, insulares e pós-rinais. córtices (Brown e Aggleton, 2001; Yonelinas, 2002; Evans e Wilding, 2012; Bermúdez-Rattoni, 2014; Merkow et al., 2015). Nossa compreensão dos mecanismos neurobiológicos relacionados à memória declarativa, particularmente à memória de reconhecimento, foi obtida principalmente através da avaliação de paradigmas de exploração espontânea de objetos. O reconhecimento de novos objetos (NOR) é baseado na tendência inata de um animal de explorar novos estímulos, onde os animais discriminam entre um objeto previamente codificado e um novo (familiaridade) (Ennaceur, 2010). Outro paradigma amplamente empregado é a memória de localização de objetos (OLM). Nesta tarefa, os organismos identificam um objeto familiar em uma nova distribuição contextual (lembrança) (Ennaceur e Delacour, 1988). Ambos os paradigmas envolvem várias sessões comportamentais; inicialmente, os animais são manuseados e habituados a um campo aberto vazio ou arena de exploração. Em seguida, os animais exploram livremente um ou dois novos objetos idênticos durante a fase de amostragem; ao longo da sessão de teste, os animais são reintroduzidos na arena de exploração. A memória de reconhecimento é avaliada apresentando um objeto novo diferente ou alterando a configuração contextual, NOR e OLM, respectivamente (Ennaceur e Delacour, 1988; Moreno-Castilla et al., 2018). A novidade exige atenção, motivação e processos de memória (Bastin et al., 2019). Assim, a NOR alude que um estímulo nunca foi encontrado (Kafkas e Montaldi, 2018), enquanto uma posição/localização inesperada dos elementos familiares é denominada novidade contextual, como no OLM (Ranganath e Rainer, 2003; Kafkas e Montaldi, 2018; Bastin et al., 2019). NOR (Kelly et al., 2003; Akirav e Maroun, 2006; Rossato et al., 2007;

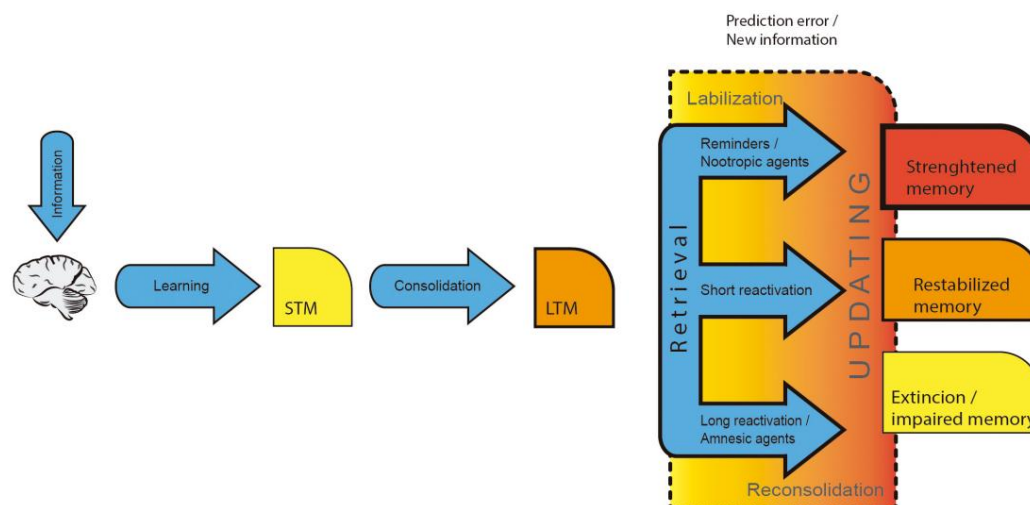


FIGURA 1

Estágios da memória de longo prazo. As informações exteroceptivas e interoceptivas são codificadas durante o aprendizado e posteriormente estabilizadas na memória de longo prazo por meio da consolidação da memória. As memórias integradas são recuperadas durante a recuperação quando são reativadas e expressas. Além disso, a atualização da memória ocorre apenas quando novas informações são integradas aos traços de memória previamente formados.

Balderas et al., 2013, 2015; Santoyo-Zedillo et al., 2014) e OLM (Villain et al., 2016; Kwapis et al., 2020; Wright et al., 2020) são suscetíveis de atualização quando novas informações (novo objeto ou nova configuração) são apresentadas durante reativação/recuperação e é avaliado em uma sessão de teste.

2.2. Atualização NOR e OLM

A memória de reconhecimento relacionada a objetos é suscetível a modificação e edição. As evidências sugerem que a memória NOR só é atualizada quando ocorre um erro de previsão. Num experimento de atualização da NOR, os animais exploraram igualmente dois objetos idênticos durante a fase de amostragem e depois, durante a fase de reativação, os animais foram expostos a situações diferentes. Um grupo de ratos explorou os mesmos objetos da fase de amostragem (sem erro de previsão). Em contraste, outro grupo explorou um novo par de objetos novos (informação totalmente nova), e um terceiro grupo explorou uma cópia do objeto familiar com um objeto novo (erro de previsão). Para atualização do OLM, uma conformação contextual diferente induz um erro de previsão. A administração de anisomicina, um inibidor da síntese proteica, no córtex perirrinal (Balderas et al., 2013) ou no hipocampo (Rossato et al., 2007; Choi et al., 2010; Huff et al., 2022) promove amnésia retrógrada, prejudicando a atualização do objeto e da memória contextual apenas no grupo de erros de previsão. Para ilustrar isso, em um protocolo de atualização OLM, os roedores preferiram explorar os objetos comutados devido a uma nova configuração contextual durante a sessão de reativação. No entanto, se os roedores atualizaram com sucesso as informações alteradas, mostraram uma preferência semelhante por todos os objetos, na sessão de teste, quando reexpostos à mesma configuração contextual, devido à familiaridade contextual. No entanto, a administração de anisomicina no hipocampo impede a atualização da memória porque os roedores identificam o arranjo contextual familiar como novo (Kwapis et al., 2020; Huff et al., 2022). A memória de reconhecimento registra diferentes estruturas para atualizar as memórias integradas dependendo da sessão de previsão de erro. Quando ocorre um erro de previsão

nos objetos esperados, o córtex perirrinal está principalmente envolvido; entretanto, quando o erro de previsão ocorre no contexto esperado, o córtex perirrinal e o hipocampo dorsal estão implicados (Balderas et al., 2008; Winters et al., 2011).

Portanto, as memórias são reativadas e desestabilizadas após um erro de previsão durante a recuperação da memória para integrar informações atualizadas. Outra característica da recuperação da memória é a expressão comportamental. No entanto, a expressão da memória não é essencial para edição e atualização da memória. A inibição farmacológica do córtex perirrinal pela administração de muscimol – um agonista do receptor GABA – antes da sessão de reativação/recuperação dificulta a expressão da memória de reconhecimento, deixando intacta a desestabilização e atualização da memória (Balderas et al., 2013). A administração de muscimol prejudicou a expressão da memória durante a sessão de reativação/recuperação, uma vez que os ratos não mostraram preferência pelo objeto novo, indicando que não conseguiam diferenciar entre objetos novos e familiares. No entanto, na sessão de teste, os ratos mostraram preferência por um objeto novo, revelando que a memória original relacionada ao objeto estava intacta, apesar da inibição da expressão da memória. Além disso, a administração de um inibidor da síntese proteica após a sessão de reativação/recuperação promove amnésia retrógrada relacionada ao objeto, uma vez que os ratos não conseguiram diferenciar entre o objeto familiar e o novo durante a sessão de teste. A administração combinada de muscimol (antes da sessão de reativação/recuperação) e um inibidor da síntese proteica (após a sessão de reativação/recuperação) dentro do córtex perirrinal inibe a expressão da memória durante a sessão de reativação/recuperação e induz amnésia relacionada a objetos (Balderas et al., 2015, 2013; ver Figura 2). Da mesma forma, a administração de CNQX (antes da sessão de reativação/recuperação), um antagonista do receptor AMPA, no córtex perirrinal interfere na expressão da memória, observada como uma falha no reconhecimento do novo objeto durante a fase de reativação, mas mantendo a memória original relacionada ao objeto; enquanto a inibição dos receptores N-metil D-aspartato (NMDA) (após sessão de reativação/recuperação) com APV ou MK-801 deixa a expressão de NOR intacta, mas gera amnésia retrógrada (Winters et al., 2009; Santoyo-Zedillo et al., 2014). Por outro lado, farmacológico

o bloqueio dos receptores muscarínicos ou a inibição da degradação proteica no hipocampo evita a desestabilização da memória de reconhecimento durante a recuperação, interrompendo o efeito amnésico induzido pela administração de um estímulo inibidor da síntese proteica (Choi et al., 2010; Huff et al., 2022). Em conjunto, estes resultados indicam que a desestabilização e atualização da NOR são processos independentes da expressão da memória durante a recuperação (Figura 2). Embora a atualização da memória de reconhecimento seja geralmente avaliada pela administração de agentes amnésicos, a atualização da memória também pode ser avaliada pelo seu aprimoramento durante a sessão de reativação. Por exemplo, uma administração sistêmica de nicotina durante a sessão de reativação da NOR promove melhor desempenho durante o LTM (Tian et al., 2015), indicando que o fortalecimento da memória também é uma espécie de atualização da memória (Figura 1). Assim, as discrepâncias entre o esperado e o vivenciado promovem a desestabilização da memória de reconhecimento e posterior integração da informação atualizada, possibilitando a edição e modificação das memórias existentes.

O erro de previsão é comumente associado à dopamina quando ocorre uma discrepância entre as recompensas esperadas e recebidas (Schultz, 2016). No entanto, a atividade dopaminérgica também está envolvida em outros processos cognitivos além das recompensas. A dopamina é um neurotransmissor modulador associado à regulação da saliência perceptiva. Este processo de memória modula a integração de estímulos imperceptíveis em uma memória relevante, facilitando a transição da novidade para a familiaridade sem melhorar a percepção sensorial inicial na memória de reconhecimento (Gil-Lievana et al., 2022; Osorio-Gómez et al., 2022). Nesse sentido, a funcionalidade integral das entradas dopaminérgicas da área tegmental ventral e do locus coeruleus é necessária para a detecção de novidades, comparando as informações apresentadas com memórias previamente integradas (Lisman e Grace, 2005; Lisman et al., 2011). Assim, foi postulado que a dopamina é um mecanismo geral para processamento preditivo; esta atividade sinaliza o erro de previsão e a diferença entre o valor esperado das consequências e o valor recebido (Diederen e Fletcher, 2021).

A atividade dopaminérgica no hipocampo e nos córtices insular e perirrinal promove a consolidação e persistência da familiaridade na memória de reconhecimento. Contudo, as evidências relacionadas à atividade catecolaminérgica durante a atualização da NOR são limitadas. O bloqueio farmacológico dos receptores D1/D5 através da administração de SCH 23390 no hipocampo evita a amnésia causada pela administração de um inibidor da síntese proteica durante a sessão de reativação; estes resultados sugerem que os receptores D1/D5 estão envolvidos no processo de desestabilização induzido pelo novo estímulo apresentado durante a fase de reativação (Rossato et al., 2015; Gonzalez et al., 2021). Recentemente, demonstramos que a inibição optogenética das projeções catecolaminérgicas que chegam ao hipocampo CA1 dorsal, provenientes do locus coeruleus, mas não da área tegmental ventral, impede a atualização da memória de localização de objetos. Significativamente, o bloqueio farmacológico dos receptores β -adrenérgicos do hipocampo com propranolol dificulta a expressão da memória sem alterar a atualização da memória, enquanto o bloqueio dos receptores D1/D5, pela administração de SCH 23390, prejudica a expressão e atualização da memória (Gálvez-Márquez et al., 2022).

Estes resultados sugerem que a atividade dopaminérgica decorrente do locus coeruleus modula tanto a expressão quanto a atualização da memória quando novas informações contextuais são apresentadas. Mais dados ainda são necessários para compreender o envolvimento da dopamina e da noradrenalina na transição da novidade para a familiaridade em

memória de reconhecimento. No entanto, a transição gradual da novidade para a familiaridade geralmente requer várias exposições ao novo estímulo, facilitando a aprendizagem de novas informações (Henson e Gagnepain, 2010) e mudanças na plasticidade neural (Lisman et al., 2011). Este processo sugere que cada apresentação induz a atualização progressiva da memória através de processos de reconsolidação até que a familiarização completa seja alcançada (Rodríguez-Ortiz et al., 2005).

2.3. Memória de reconhecimento de sabor

A detecção de novidades é crucial, uma vez que foi sugerido que a transição novidade-familiaridade modula o desempenho geral da memória de reconhecimento (Parker et al., 1998). A memória de reconhecimento é avaliada através de diferentes estratégias; no entanto, também foi estimado através de paradigmas relacionados com a evolução, como a memória de reconhecimento do sabor, referida como a capacidade de identificar um sabor particular e a sua relação com as consequências pós-ingestivas (Bermúdez-Rattoni, 2004). Os organismos diferenciam entre alimentos novos e familiares, reduzindo a ingestão de alimentos potencialmente prejudiciais. Esse comportamento é conhecido como neofobia gustativa; se o estímulo saboroso não estiver associado a consequências pós-ingestivas positivas/negativas, o sabor torna-se familiar, promovendo a atenuação da neofobia, observada como um aumento gradual da ingestão do estímulo (Domjan, 1976). Assim, a detecção de novidades induz uma resposta comportamental máxima que é gradualmente diminuída após as apresentações seguintes, sugerindo que a memória de reconhecimento do sabor é progressivamente atualizada até que a familiarização completa seja alcançada (Rodríguez-Ortiz et al., 2005). Assim, a neofobia e sua atenuação avaliam o reconhecimento de eventos de memória necessários para a transição de gostos novos para gostos familiares (Osorio-Gómez et al., 2018). Além disso, a neofobia e a sua atenuação são vulneráveis a lesões perirrinal e hipocámpicas (Morillas et al., 2017), tal como os défices observados na NOR. Esta evidência sugere que a atenuação da neofobia emprega estruturas cerebrais envolvidas em memórias declarativas (Moron et al., 2002; Manrique et al., 2009; Grau-Perales et al., 2019).

Outro paradigma de reconhecimento de sabor amplamente utilizado é a aversão ao sabor condicionado (CTA). Ao contrário da neofobia e da sua atenuação, onde não há consequências pós-ingestivas evidentes, na CTA, o novo sabor está associado ao mal-estar gástrico, impedindo os animais de consumirem o sabor em eventos futuros (Garcia et al., 1955; Bermúdez - Rattoni, 2004). Consequentemente, a memória aversiva de reconhecimento de sabores é essencial para rejeitar sabores associados a doenças. Essa memória também requer atualização e tem sido avaliada promovendo o fortalecimento do CTA por meio de diversas sessões de treinamento (Rodríguez-Ortiz et al., 2012) ou alterando a consequência esperada como na extinção (García-Delatorre et al., 2010) ou na inibição latente (Rodríguez -Ortiz et al., 2005). A memória de reconhecimento gustativo compreende dois aspectos: familiaridade e relação com consequências pós-ingestivas. Portanto, a memória de reconhecimento do paladar integra as informações relacionadas às características específicas do paladar, como identidade, intensidade ou valência (Breslin, 2013; Wang et al., 2018). Cooperativamente, a familiaridade integra a informação para lembrar se um sabor já foi experimentado anteriormente. A este respeito, os resultados mostram que estímulos novos e familiares induzem a ativação gradativa de diversas regiões cerebrais (Kafkas e Montaldi, 2014). A exposição a novos sabores promove atividade catecolaminérgica em diversas estruturas cerebrais

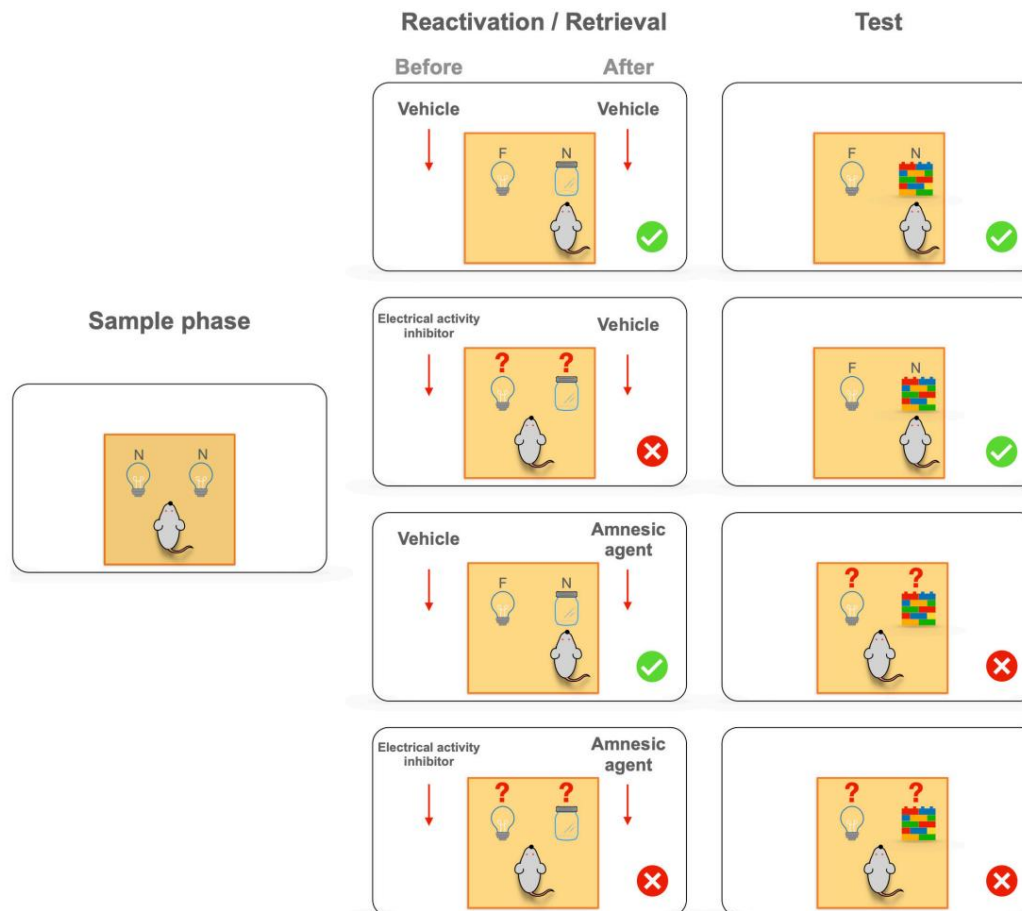


FIGURA 2

A expressão da memória não é essencial para edição e atualização da memória. A administração de um bloqueador de expressão (um agonista do receptor GABA ou um antagonista do receptor AMPA) antes da sessão de reativação/recuperação prejudica a memória de reconhecimento, uma vez que os ratos não conseguiram diferenciar entre os objetos novos (N) e familiares (F). No entanto, os ratos mostraram preferência por um objeto novo na sessão de teste, revelando que a memória original relacionada ao objeto permaneceu intacta apesar da inibição da expressão da memória. Além disso, a administração de um agente amnésico (um inibidor da síntese protéica) após a sessão de reativação/recuperação promove amnésia retrógrada relacionada ao objeto, uma vez que os ratos não conseguiram diferenciar entre os objetos familiares e novos durante a sessão de teste. A administração combinada de um bloqueador de expressão (antes da sessão de reativação/recuperação) e um agente amnésico (após a sessão de reativação/recuperação) embota a expressão da memória durante a sessão de reativação/recuperação e induz amnésia relacionada ao objeto (Baseado em Balderas et al., 2015).

(Royet et al., 1983; Dunn e Everitt, 1987; Steketee et al., 1989; Bassareo et al., 2002), incluindo a amígdala (Guzmán-Ramos et al., 2012) e o córtex insular (Guzmán-Ramos et al., 2012) e o córtex insular (Guzmán-Ramos et al., 2012) al., 2010; Moreno-Castilla et al., 2016; Osorio-Gómez et al., 2021). Quando o sabor se torna familiar, a resposta catecolaminérgica é reduzida no núcleo accumbens (De Luca, 2014), na amígdala (Osorio-Gómez et al., 2017, 2016) e no córtex insular (Osorio-Gómez et al., 2017). Da mesma forma, a exposição a um novo sabor eleva os níveis colinérgicos extracelulares no córtex insular (Miranda et al., 2000; Rodríguez-García e Miranda, 2016); depois que o estímulo gustativo se torna familiar, esses níveis colinérgicos diminuem e estão inversamente relacionados ao consumo do estímulo gustativo familiar (Miranda et al., 2000).

Consequentemente, a detecção de novidades induz uma resposta máxima que diminui gradativamente após as apresentações seguintes, sugerindo que a atenuação da neofobia pode ser avaliada a partir de uma perspectiva de reconsolidação e atualização; toda vez que os animais são expostos ao estímulo gustativo, a memória de reconhecimento é reativada até que a familiarização completa seja alcançada, promovendo a desestabilização da memória e facilitando a integração de novas informações

(familiaridade) para atualização de memória (Rodríguez-Ortiz et al., 2005).

A administração de um inibidor da síntese protéica no córtex insular durante as sessões iniciais de recuperação da atenuação da neofobia dificulta a reconsolidação e atualização da memória, gerando o sabor familiar que é novamente reconhecido como novo. Porém, quando o estímulo é familiar, a memória não fica mais vulnerável ao efeito amnésico (Rodríguez-Ortiz et al., 2005). Da mesma forma, a administração de um antagonista do receptor muscarínico dentro do córtex insular antes de uma segunda sessão de familiarização do paladar retarda a atenuação da neofobia, e o sabor é novamente reconhecido como novo (Gutiérrez et al., 2003), impedindo a atualização da memória.

Em relação à atividade catecolaminérgica, a ativação optogenética da área tegmental ventral aumenta a resposta neofóbica. No entanto, a estimulação optogenética dos terminais dopaminérgicos que chegam ao córtex insular poupa a neofobia (Gil-Lievana et al., 2022). Além disso, a manipulação farmacológica dos receptores dopaminérgicos no núcleo accumbens (concha) ou na amígdala prejudica a atualização da memória de reconhecimento do paladar.

O bloqueio dos receptores D1/D5 em ambas as estruturas exacerba a resposta neofóbica mesmo quando o estímulo está se tornando familiar

(segunda exposição ao estímulo), mas a atenuação da neofobia só é prejudicada após o bloqueio dos receptores D1/D5 da amígdala.

No entanto, a ativação dos receptores D1/D5 na amígdala diminui a resposta neofóbica e impede a atenuação da atualização da neofobia (Grau-Perales et al., 2020). Portanto, a atividade dopaminérgica requer modulação da resposta neofóbica e sua atualização durante a atenuação da neofobia.

Assim como o reconhecimento de objetos, a atualização da memória de reconhecimento de sabor só ocorre quando novas informações são agregadas. A apresentação gradual de novas informações ocorre durante a transição romance-familiar, mas também, novas informações são incorporadas quando as características aprendidas do estímulo (valência) são alteradas. Nesse sentido, a memória de reconhecimento do paladar fica novamente vulnerável à atualização quando um estímulo familiar passa a estar associado a consequências pós-ingestivas, como mal-estar gástrico, gerando uma clara aversão ao paladar mesmo após ter ocorrido a atenuação completa da neofobia, indicando atualização da memória (Rodríguez-Ortiz e outros, 2005). A inibição da síntese proteica poupa a atualização da memória quando o estímulo é familiar, uma vez que nenhuma informação nova é adicionada.

No entanto, novas informações são integradas quando o sabor familiar é agora seguido de mal-estar gástrico, tornando a memória novamente vulnerável ao efeito amnésico da inibição da síntese proteica, impedindo a incorporação de informações atualizadas, ou seja, aversão ao sabor (Rodríguez-Ortiz et al., 2005). A memória de aversão ao sabor é atualizada através do fortalecimento. A administração de um inibidor da síntese proteica no córtex insular ou na amígdala central prejudica o fortalecimento da memória aversiva durante sessões repetidas de treinamento (García-DeLaTorre et al., 2009). Porém, quando o sabor se torna fortemente familiar e aversivo, devido a diversas tentativas de condicionamento, a memória deixa de ser vulnerável à desestabilização e à atualização da memória (García-DeLaTorre et al., 2009).

A atualização da memória de aversão ao sabor é um processo independente da expressão da memória. O bloqueio dos receptores dopaminérgicos D1 na amígdala poupa a expressão da memória, mas impede a atualização da aversão ao sabor (Osorio-Gómez et al., 2016).

Além disso, o bloqueio farmacológico dos receptores AMPA na amígdala (García-Delatorre et al., 2014) prejudica a resposta aversiva condicionada, mas poupa a atualização da memória, enquanto a inibição da síntese proteica (Rodríguez-Ortiz et al., 2012) ou o bloqueio de NMDA (García-Delatorre et al., 2014) dentro do córtex insular dificulta a atualização da memória sem interferir na expressão da memória. Nesse sentido, há uma interação funcional entre a amígdala e o córtex insular para o estabelecimento da aversão ao paladar (Escobar e Bermúdez-Rattoni, 2000; Guzmán-Ramos et al., 2010; Osorio-Gómez et al., 2019) e expressão da memória e atualização (Osorio-Gómez et al., 2017). Através de manipulações farmacológicas, análise comportamental e microdiálise em ratos em movimento livre, observamos que a administração de um antagonista do receptor AMPA na amígdala prejudica a expressão da memória gustativa aversiva e previne a liberação de norepinefrina e dopamina no córtex insular. Em contraste, o bloqueio dos receptores NMDA na amígdala poupa a expressão do paladar aversivo, mas impede alterações nos níveis glutamatérgicos no córtex insular (Osorio-Gómez et al., 2017). Estes resultados sugerem que a amígdala modula a expressão da memória regulando a atividade catecolaminérgica no córtex. Isto foi confirmado uma vez que o bloqueio dos receptores D1 e γ -adrenérgicos no córtex insular prejudica a expressão da memória gustativa aversiva (Osorio-Gómez et al., 2017). No entanto, os glutamatérgicos

a atividade via ativação do receptor NMDA na amígdala e no córtex insular é necessária para o fortalecimento da memória através da atualização (García-DeLaTorre et al., 2009; García-Delatorre et al., 2010; Osorio-Gómez et al., 2016).

A atualização da memória acontece após o aparecimento de um erro de predição, induzindo a desestabilização da memória para integrar as novas informações à memória previamente formada. Este processo acontece durante a extinção, quando os animais esperam que o sabor seja seguido de doença. Porém, quando o paladar não é acompanhado de mal-estar gástrico, esse evento promove a extinção da memória, atualizando as informações gustativas. A inibição da síntese proteica no hipocampo ou no córtex insular dificulta a extinção da memória, uma vez que os animais ainda reconhecem o sabor como aversivo, embora o sabor já não esteja associado ao mal-estar gástrico, sugerindo que a nova informação não está integrada no traço de memória (García-Delatorre et al., 2010). Independentemente disso, a atualização da memória induz a desestabilização da memória através da ativação do sistema ubiquitina-proteassoma; a inativação farmacológica desse sistema prejudica a atualização da memória, evitando a desestabilização e a posterior integração de novas informações (Rodríguez-Ortiz et al., 2011).

Ao todo, se novas informações forem apresentadas durante as sessões de recuperação, as memórias são desestabilizadas, promovendo a integração das informações atualizadas. A memória de reconhecimento gustativo pode ser atualizada familiarizando o estímulo gustativo quando não ocorrem consequências pós-ingestivas, durante sessões de fortalecimento da memória ou quando há modificação nas características aprendidas do estímulo (valência).

3. Valência emocional na atualização da memória

3.1. Integração de informações interoceptivas e exteroceptivas

Várias evidências indicam que o córtex insular traduz e integra sinais externos em estados interoceptivos que regulam uma ampla gama de processos fisiológicos e cognitivos (Craig, 2009). Consequentemente, o córtex insular poderia ser postulado como um centro integrativo devido às vastas conexões recíprocas que existem entre ele e uma extensa rede de estruturas corticais e subcorticais.

estruturas (Saper, 1982; Craig, 2009; Nguyen et al., 2016; Benarroch, 2019). Assim, como a área insular é responsável pelo processamento interoceptivo de informações multissensoriais, esta região poderia desempenhar um papel vital no extenso processamento de estados internos envolvidos na atualização da memória (Gu et al., 2013). Esta hipótese poderia ser sustentada com o papel estabelecido do córtex insular na

processamento da dor (Starr et al., 2009; Lu et al., 2016) e estados afetivos negativos como ansiedade (Paulus e Stein, 2006). De acordo com pesquisas recentes, o córtex insular participa na mediação de vários processos relacionados ao desejo e à procura de drogas (Contreras et al., 2007; Naqvi e Bechara, 2009; Moschak et al., 2018) através da regulação positiva da sinalização opioidérgica, levando a uma função subcortical alterada e atividade a jusante (Pina et al., 2020).

Assim, o córtex insular parece estar envolvido na integração de informações multimodais, incluindo informações interoceptivas e contextuais.

Nesse sentido, a informação contextual é essencial para diversos processos de aprendizagem e memória. Num paradigma contextual mais direto, o modelo de preferência de lugar condicionado, onde os roedores são treinados para associar um estímulo recompensador a pistas contextuais, a memória pode ser desestabilizada quando os ratos são reexpostos ao contexto de treino sem o estímulo recompensador (Milekic et al., 2006; Gil-Lievana et al., 2020). Esta desestabilização torna a memória vulnerável à perturbação através do bloqueio dos receptores NMDA no córtex insular, induzindo amnésia e facilitando a associação de novas pistas contextuais com um estímulo gratificante (Gil-Lievana et al., 2020). Curiosamente, a memória pode ser reestabilizada quando nenhum agente amnésico é administrado; assim, a memória contextual original é mantida e compete com a nova associação contextual, mesmo após testes de extinção (ver [Figura 3](#)). Além disso, informações contextuais são gradativamente incorporadas por meio de mecanismos de atualização dependentes da síntese proteica. A administração de um inibidor da síntese proteica no hipocampo prejudica a atualização da memória em animais parcialmente treinados, enquanto a mesma manipulação em animais bem treinados poupa a memória espacial (Rodríguez-Ortiz et al., 2008). Esse comprometimento da memória só é observado após nova codificação da memória no momento da desestabilização da memória, incluindo fortalecimento, atualização ou extinção da memória (Morris et al., 2006; Rodríguez-Ortiz et al., 2008).

3.2. Experiências importantes

Durante a aprendizagem e a recuperação da memória, circuitos neurais específicos transduzem experiências salientes (por exemplo, recompensadoras e aversivas como valência emocional) em sinais neurais instrutivos integrados aos circuitos de memória (Schultz, 2015). Portanto, o processamento de experiências salientes e emocionais durante a aprendizagem e a memória é um fenômeno de várias etapas iniciado pela formação de uma associação entre um determinado estímulo e uma consequência positiva ou negativa relacionada sempre que os estímulos e o contexto são semelhantes. Após a aprendizagem, a experiência é seguida pelo desenvolvimento ou aumento da atenção, motivação e/ou antecipação, gerando uma previsão do evento e definida por alguns como um “estado de prontidão para uma consequência” (Kring e Barch, 2014; Rizvi et al., 2016). Além disso, há feedback baseado nas consequências e na aprendizagem durante a recuperação da memória, onde uma sequência adequada de eventos é necessária para uma integração equilibrada entre o valor esperado de um determinado estímulo e a consequência prevista (por exemplo, atualização). A fase consumatória do processamento de recompensa ou evitação aversiva ocorre quando o objetivo é alcançado, levando a uma resposta hedônica (Kring e Barch, 2014; Rizvi et al., 2016) ou aversiva (Ozawa e Johansen, 2018).

Como esperado, vários sistemas que regulam a valência positiva ou negativa durante o processamento emocional/afetivo também interagem durante a aprendizagem associativa, recuperação e atualização. A pesquisa do papel de valência negativa no processamento aversivo durante a aprendizagem e a memória fornece informações sobre a complexidade de numerosas vias de neurotransmissores que impactam simultaneamente durante a memória aversiva versus a memória hedônica. Achados farmacológicos demonstram que a atividade noradrenérgica dentro da amígdala durante experiências de treinamento de excitação aversiva e emocional aumenta a consolidação da memória (Ellis e Kesner, 1983; Liang et al., 1990, 1986; Hatfield e McGaugh, 1999). Sabe-se que experiências aversivas produzem uma onda de noradrenalina na amígdala (Quirarte et al., 1998; Guzmán-Ramos et al., 2012;

Osorio-Gómez et al., 2016). Este surto noradrenérgico promove aprendizagem associativa aversiva e memória ao ativar os receptores γ -adrenérgicos (Uematsu et al., 2017). A resposta noradrenérgica surge do locus coeruleus, que se projeta para o hipocampo, amígdala e córtex insular, provocando liberação de noradrenalina (Guzmán-Ramos et al., 2012, 2010; Robertson et al., 2013; McCall et al., 2017; Osorio-Gómez et al., 2021, 2016). Particularmente, a modulação noradrenérgica da atividade amigdalar promove associação aversiva, uma vez que recebe informações nociceptivas (Bernard et al., 1993, 1992; Bester et al., 1997), melhorando a aprendizagem associativa induzida pela dor (Watabe et al., 2013; Han et al., 2013; Han et al., 2013; Han et al., 2013; al., 2015; Sato et al., 2015) e respostas relacionadas à ansiedade (Galvez et al., 1996; Quirarte et al., 1998). Consequentemente, argumenta-se que o estresse impacta vários estágios de consolidação e atualização da memória durante experiências complexas, onde uma valência emocional induz mudanças no estado alostático (por exemplo, modulação interoceptiva e nociceptiva) que forma as crescentes mudanças motivacionais no comportamento aprendido e atualizado. Em humanos saudáveis, o antagonista do receptor γ -adrenérgico propranolol bloqueia a reconsolidação da memória em um teste de condicionamento do medo (Kindt et al., 2009) e dura pelo menos 1 mês resistindo à reintegração do medo (Lonergan et al., 2013).

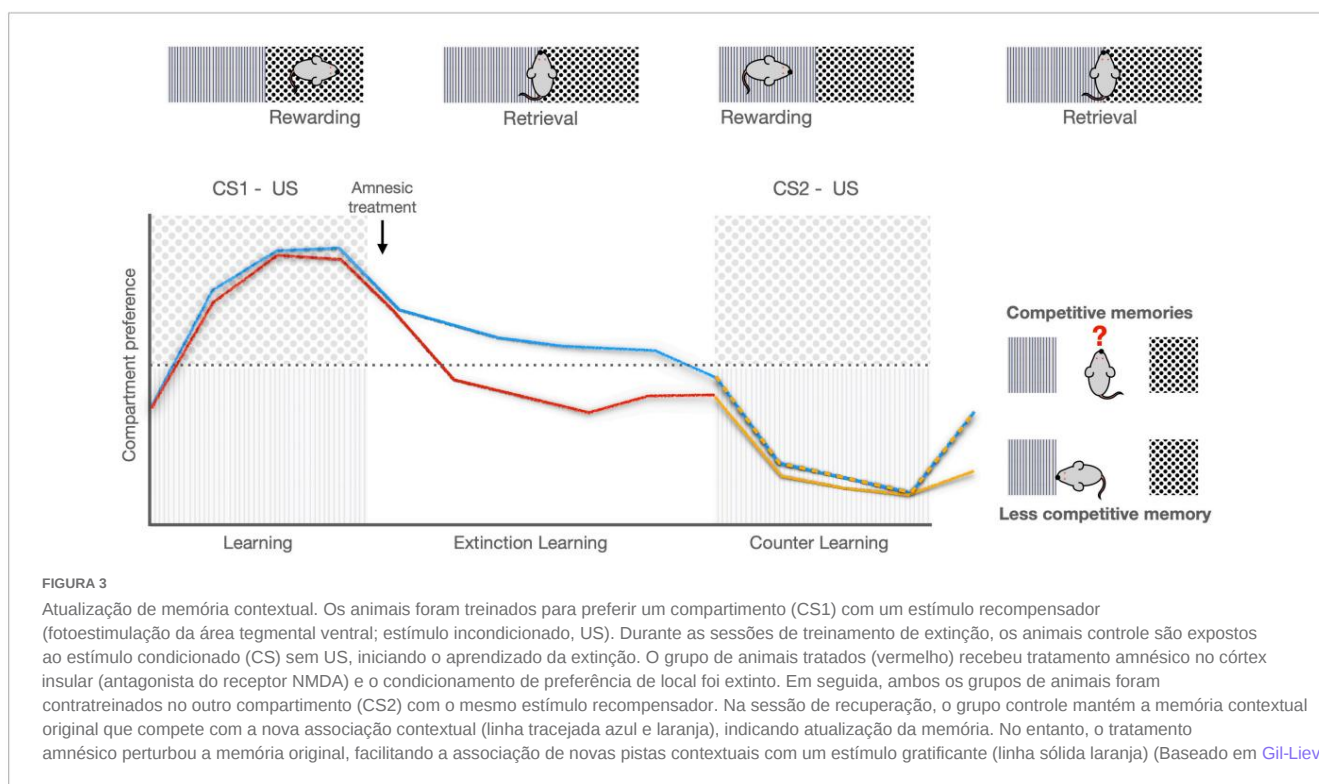
Ver a atualização da memória emocional como um processo que inclui um mecanismo alostático fornece insights críticos sobre como os neurocircuitos desregulados envolvidos nos sistemas motivacionais básicos podem fazer a transição para a fisiopatologia. Descobertas recentes (Xue et al., 2017) demonstram que a administração de propranolol perturba a reconsolidação da memória em ratos e humanos num estudo de distúrbio de nicotina (Lin et al., 2021). Da mesma forma, o propranolol prejudicou a reconsolidação da memória relacionada ao contexto do álcool a longo prazo em um modelo de rato (Wouda et al., 2010). Além disso, algumas evidências sugerem a eficácia dos γ -bloqueadores na redução dos sintomas do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Assim, o bloqueio da reconsolidação da memória com propranolol reduziu a dependência de drogas e vários transtornos de ansiedade/estresse (Brunet et al., 2018; Roulet et al., 2021). Os γ -bloqueadores poderiam prevenir as associações entre estímulos ambientais e os efeitos das drogas autoadministradas com seus respectivos estados emocionais aversivos. Os γ -bloqueadores diminuem os estados aversivos que incluem sinais nociceptivos interoceptivos associados a estados de ansiedade e estresse devido à falta de consumo de substâncias de abuso (Koob e Schukkin, 2019). No total, as evidências indicam a influência da noradrenalina na consolidação e atualização da memória em experiências aversivas patológicas e salientes (Pigeon et al., 2022).

Em relação à atividade glutamatérgica, os estímulos nociceptivos promovem a liberação de glutamato, aumentando a responsividade, potencializando a resposta aversiva e induzindo a associação entre a nociceção e o contexto vivenciado (LeDoux, 2000; Bornhövd et al., 2002; Cardinal et al., 2002; Baliki et al., 2002; Baliki et al., 2006).

Além disso, um estudo recente relata um aumento na calcineurina, uma proteína essencial de plasticidade, na amígdala basolateral durante a atualização (extinção) da memória do medo; esta proteína é modulada através de receptores de glutamato NMDA (Merlo et al., 2014).

Consequentemente, alterações na valência aversiva/negativa podem estar relacionadas a um aumento na atividade glutamatérgica, através dos receptores AMPA (Cheng et al., 2011) e ativação do receptor NMDA, induzindo a plasticidade cambaleando na síntese de novas proteínas (Nader et al., 2000) favorecendo a atualização da memória.

Junto com ele, os corticosteróides ativam projeções do locus coeruleus para a amígdala, promovendo a liberação de norepinefrina (McCall et al., 2017). Assim, o glutamato e



a modulação da norepinefrina na amígdala aumenta a aquisição de memória aversiva e consolida tarefas relacionadas à aversão (Roosendaal e McGaugh, 1996; Roosendaal, 2002) e talvez modula a atualização da memória. Particularmente, a transmissão noradrenérgica e glutamatérgica poderia desempenhar um papel essencial nestas patologias, dando uma função crucial às vias amígdala-corticais. Essas descobertas (veja abaixo) sugerem que a intervenção farmacológica em terapias de exposição a estímulos para comportamentos de dependência e transtornos de ansiedade pode ser potencializada na compreensão dos mecanismos envolvidos durante o novo aprendizado, recuperação e atualização da memória.

Além disso, as evidências emergentes fornecem informações sobre como a modulação aguda dos opioides pode influenciar a consolidação e a atualização da memória. Relatórios recentes destacam a importância do sistema opioide na regulação não apenas de experiências aversivas, mas também de motivação e da sensação de impacto hedônico (por exemplo, “gostar”, o impacto prazeroso/hedônico ou várias expressões de prazer subjetivo induzidas por experiência apetitiva recompensada) (Peciña e Smith, 2010; Baldo, 2016). A este respeito, vários circuitos neurais que se pensa orquestrarem o comportamento alimentar sobrepõem-se aos circuitos de recompensa (Rossi e Stuber, 2018). Alguns relatórios concordam que a neurotransmissão de peptídeos opioides causa uma mudança na valoração do “gradiente hedônico”, variando do desprazer ao prazer, que não se limita ao gosto pelos estímulos (Eippert et al., 2008; Haaker et al., 2017). Além disso, a microestimulação com peptídeos opioides aumenta a motivação para diferentes respostas de busca desencadeadas por estímulos e estímulos de recompensa inatos em roedores (Wassum et al., 2009; Mahler e Berridge, 2012); estes dados podem estar associados a evidências crescentes em modelos animais e estudos humanos sobre o envolvimento de processos de reconsolidação em memórias relacionadas após a sua reativação durante a recaída de uma substância viciante ou após experiências ou patologias traumáticas.

4. Implicações clínicas da atualização da memória

Os transtornos de dependência de drogas e abuso de substâncias estão relacionados às principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo (Ritchie e Roser, 2019; Shield et al., 2020; Roser et al., 2021). Alguns tratamentos atuais envolvem estratégias comportamentais e farmacológicas que reconhecem os processos psicobiológicos subjacentes aos vícios. Estas podem ser consideradas memórias de recompensa desadaptativas, e a modificação ou atualização de tais memórias, especialmente a associação estímulo/reforçador de contexto, tem sido abordada através da manipulação da reconsolidação da memória (Torregrossa e Taylor, 2013; Liu et al., 2019). Evidências cumulativas indicam que o propranolol, um bloqueador β -adrenérgico, pode ser um agente farmacológico valioso para alcançar resultados duradouros que afetam as memórias relacionadas ao medicamento, alterando a estabilidade do traço de memória. Por exemplo, em modelos animais, a administração de propranolol pós-recuperação reduz o comportamento de procura de álcool e prejudica a memória associada ao álcool (Wouda et al., 2010; Schramm et al., 2016). Um efeito semelhante foi observado com cocaína (Bernardi et al., 2006) e memórias associadas à morfina (Robinson e Franklin, 2010). Em estudos humanos, a administração de propranolol após a exposição à cocaína (reconsolidação da memória) diminui o desejo e as respostas fisiológicas durante uma sessão de teste. No entanto, isso não indica apagamento da memória (Saladin et al., 2013). Um pequeno estudo piloto teve resultados semelhantes sobre a gravidade do desejo em pacientes diagnosticados com dependência de substâncias quando a recuperação da memória relacionada à droga ocorreu sob efeitos do propranolol (Loneragan et al., 2016). Um estudo recente encontrou uma diminuição no desejo após a interrupção da reconsolidação do propranolol em fumantes (Lin et al., 2021).

Outro processo explorado para conseguir a modificação da memória relacionada às drogas é a modulação do processo de extinção via

o sistema glutamatérgico. Os agonistas do receptor NMDA (D-serina e D-cicloserina) facilitam a extinção da preferência local condicionada induzida por drogas e reduzem a reintegração (Botreau et al., 2006; Myers e Carlezon, 2012; Hammond et al., 2013).

Em humanos, a D-cicloserina foi avaliada antes das sessões de extinção, com resultados ruins em indivíduos dependentes de álcool e viciados em cocaína e resultados promissores em fumantes (Santa Ana et al., 2009; Kamboj et al., 2012; Otto et al., 2009; Kamboj et al., 2012; Otto et al., 2019). Estudos clínicos utilizaram terapia de exposição a estímulos baseada na extinção das respostas condicionadas provocadas por estímulos ambientais.

A eficácia desta terapia é limitada num ambiente controlado em laboratório (Franken et al., 1999; Marissen et al., 2007; Germeroth et al., 2017), o que sublinha que a relevância da extinção depende principalmente do contexto, desafiando novas terapias para prevenir recaídas em ambientes naturais.

As memórias emocionais podem ser alteradas através da modulação de informações integradas durante a reconsolidação, abrindo a possibilidade de tratamento de outros tipos de traços de memória desadaptativos que desencadeiam sintomas indesejáveis que afetam a qualidade de vida, como os associados ao TEPT. O propranolol foi avaliado como uma estratégia farmacológica segura para diminuir estes sintomas (Pigeon et al., 2022). Um estudo relatou efeitos positivos após reconsolidação da memória sob administração de propranolol (Brunet et al., 2018). Os indivíduos apresentaram diminuição dos sintomas de TEPT sob a influência do propranolol, mas outros estudos não conseguiram produzir desestabilização dos traços de memória que permitiria a remissão completa ou duradoura (Wood et al., 2015; Roulet et al., 2021). As intervenções psicológicas que visam perturbar as memórias durante a reconsolidação, diminuindo os sintomas intrusivos, mostraram alguns efeitos positivos (Astill Wright et al., 2021); por exemplo, reconsolidação de memória traumática, um tratamento cognitivo-comportamental focado em sintomas de TEPT, expresso como respostas imediatas do tipo fóbica desencadeadas por estímulos ao longo de uma série de sessões de tratamento onde a memória é reativada e desestabilizada com uma narrativa para modificar essa memória (para detalhes sobre o tratamento, ver Gray et al., 2019).

As fobias são consideradas transtornos de ansiedade (American Psychiatric Association [APA], 2013) e são formadas por memórias emocionais aberrantes que têm um impacto profundo e persistente no comportamento. Diferentes abordagens terapêuticas têm explorado a manipulação de processos dependentes da desestabilização da memória (Vavřková et al., 2020). Várias intervenções baseadas na reconsolidação em modelos animais de transtornos de ansiedade utilizaram com sucesso o propranolol (Villain et al., 2016). Uma meta-análise recente indicou que a administração de propranolol reduziu as respostas emocionais provocadas por estímulos em humanos saudáveis. Em contraste, em amostras clínicas de memórias aversivas reativadas sob propranolol, a gravidade dos sintomas foi significativamente reduzida (Pigeon et al., 2022). Este estudo contrasta com outros que relatam uma falta de efeito do propranolol pós-reativação no medo de falar em público (Elsey et al., 2020) e na aracnofobia (Elsey e Kindt, 2021). Devido à heterogeneidade de protocolos e condições ambientais de reativação da memória, tem sido complicado chegar a um consenso claro sobre a eficácia do propranolol como ferramenta de tratamento para qualquer transtorno de ansiedade. Uma questão fundamental é se a extensa evidência compilada em modelos animais pode ser traduzida como parte de um tratamento bem-sucedido de memórias desadaptativas subjacentes a alguns transtornos psiquiátricos, dado o número significativo de fatores de confusão e limitações.

5. Conclusão

A edição e atualização da memória envolvem a integração dinâmica e flexível de informações necessárias para prosperar sob constantes alterações ambientais. Esta atualização de memória modifica as informações previamente integradas, redirecionando a resposta comportamental para um comportamento adaptativo adequado. As memórias são estabelecidas por mecanismos de consolidação que promovem alterações neurais morfológicas e fisiológicas que favorecem a persistência da memória.

Notavelmente, após a aprendizagem, a integração da informação é acompanhada pelo desenvolvimento da previsão e expectativa do evento e das suas consequências. As discrepâncias entre o esperado e o vivenciado promovem a reativação e a desestabilização da memória durante a recuperação, incentivando a integração de novas informações que ajustam as informações anteriormente integradas. A atualização da memória é necessária para uma transição do romance para o familiar, passando gradualmente do desprazer para o prazer, ou quando um estímulo não é mais seguido por uma consequência, como nos ensaios de extinção.

Vários sistemas neurotransmissores têm estado envolvidos na expressão, desestabilização e atualização de memórias; entretanto, o sistema catecolaminérgico está principalmente implicado na expressão e desestabilização da memória, enquanto o sistema glutamatérgico permite a integração da informação atualizada. Após a desestabilização da memória, existe uma janela temporal onde as memórias ficam vulneráveis a interferências. Assim, existe um interesse particular em obter mais conhecimento sobre os mecanismos neurobiológicos envolvidos na desestabilização e atualização da memória. Estudar a base neurobiológica da atualização da memória terá implicações potenciais no tratamento de memórias desadaptativas, como dependência, fobias e TEPT.

Contribuições do autor

DO-G, MM, KG-R e FB-R conceituaram, escreveram, revisaram e editaram o manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Financiamento

Esta pesquisa foi financiada pela DGAPA-PAPIIT 209122, 201420 para MM, Departamento de Ciências da Saúde para KG-R, DGAPA-PAPER N213123 a FB-R e DGAPA-PAPER IA202922 para DO-G.

Agradecimentos

Agradecemos a Jessica G. Norris por sua generosa ajuda na revisão e edição do manuscrito.

Conflito de interesses

Os autores declaram que a pesquisa foi realizada na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que possam ser interpretadas como um potencial conflito de interesses.

Nota do editor

Todas as reivindicações expressas neste artigo são de responsabilidade exclusiva dos autores e não representam necessariamente as de seus afiliados.

Referências

Abel, T. e Lattal, KM (2001). Mecanismos moleculares de aquisição, consolidação e recuperação de memória. *Curr. Opinião. Neurobiol.* 11, 180–187. doi: 10.1016/S0959-4388 (00)00194-X

Akirav, I. e Maroun, M. (2006). O córtex pré-frontal ventromedial é obrigatório para consolidação e reconsolidação da memória de reconhecimento de objetos. *Córtex Cerebral.* 16, 1759–1765. doi: 10.1093/cercor/bhj114

Associação Americana de Psiquiatria [APA] (2013). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5, 5ª Edn. Arlington, VA: Associação Americana de Psiquiatria.

Astill Wright, L., Horstmann, L., Holmes, EA e Bisson, JI (2021). Terapias de consolidação/reconsolidação para a prevenção e tratamento do TEPT e reexperiência: Uma revisão sistemática e meta-análise. *Trad. Psiquiatria* 11:453. doi: 10.1038/s41398-021-01570-w

Atkinson, RC e Shiffrin, RM (1968). "Memória humana: um sistema proposto e seu controle", em *Psicologia da aprendizagem e motivação*, editores KW Spence e JT Spence (Cambridge, MA: Academic Press), 89–195. doi: 10.1016/S0079-7421(08) 60422-3

Balderas, I., Rodriguez-Ortiz, CJ e Bermudez-Rattoni, F. (2013). A recuperação e a reconsolidação da memória de reconhecimento de objetos são processos independentes no córtex perirrinal. *Neurociência* 253, 398–405. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.09.001

Balderas, I., Rodriguez-Ortiz, CJ e Bermudez-Rattoni, F. (2015). Consolidação e reconsolidação da memória de reconhecimento de objetos. *Comporte-se. Cérebro Res.* 285, 213-222. doi: 10.1016/j.bbr.2014.08.049 Balderas, I.,

Rodriguez-Ortiz, CJ, Salgado-Tonda, P., Chavez-Hurtado, J., McGaugh, JL, e Bermudez-Rattoni, F. (2008) . A consolidação da memória de reconhecimento de objetos e contextos envolve diferentes regiões do lobo temporal. *Aprender. Mem.* 15, 618–624. dois: 10.1101/fm.1028008

Baldo, BA (2016). Opioides corticais pré-frontais e motivação desregulada: A hipótese de rede. *Tendências Neurosci.* 39, 366–377. doi: 10.1016/j.tins.2016.03.004

Balki, MN, Chialvo, DR, Geha, PY, Levy, RM, Harden, RN, Parrish, TB, et al. (2006). Dor crônica e o cérebro emocional: Atividade cerebral específica associada a flutuações espontâneas de intensidade da dor crônica nas costas. *J. Neurosci.* 26, 12165–12173. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3576-06.2006

Bassareo, V., De Luca, MA, e Di Chiara, G. (2002). Expressão diferencial de propriedades de estímulo motivacional pela dopamina na concha do núcleo accumbens versus núcleo e córtex pré-frontal. *J. Neurosci.* 22, 4709–4719. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-11-04709.2002

Bastin, C., Delhay, E., Moulin, C. e Barbeau, EJ (2019). Processamento de novidades e comprometimento da memória na doença de Alzheimer: uma revisão. *Neurosci. Biocomportamento.* Apocalipse 100, 237–249. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.021

Benarroch, EE (2019). Córtex Insular: Complexidade funcional e clínica correlações. *Neurologia* 93, 932–938. doi: 10.1212/WNL.0000000000008525

Ben-Yakov, A., Dudai, Y. e Mayford, MR (2015). Recuperação de memória em ratos e homens. *Primavera fria Harb. Perspectiva. Biol.* 7:a021790. doi: 10.1101/cshperspect.a021790

Bermúdez-Rattoni, F. (2004). Mecanismos moleculares de memória de reconhecimento de sabor. *Nat. Rev.* 5, 209–217. doi: 10.1038/nrn1344

Bermúdez-Rattoni, F. (2014). O córtex insular esquecido: seu papel na formação da memória de reconhecimento. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 109, 207–216. doi: 10.1016/j.nlm.2014.01. 001

Bernard, JF, Alden, M. e Besson, JM (1993). A organização das projeções eferentes da área parabraquial pontina até o complexo amigdalóide: um estudo de leucoaglutinina de Phaseolus vulgaris (PHA-L) em ratos. *J. Comp. Neurol.* 329, 201–229. doi: 10.1002/cne.903290205

Bernard, JF, Huang, GF e Besson, JM (1992). Núcleo central da amígdala e globo pálido ventral: evidências eletrofisiológicas de envolvimento em processos de dor. *J. Neurofisiol.* 68, 551–569. doi: 10.1152/jn.1992.68. 2.551

Bernardi, RE, Lattal, KM e Berger, SP (2006). O propranolol pós-recuperação interrompe a preferência de lugar condicionada pela cocaína. *Neuroreport* 17, 1443–1447. faça: 10.1097/01.wnr.0000233098.20655.26

Bester, H., Matsumoto, N., Besson, JM e Bernard, JF (1997). Evidências adicionais para o envolvimento da via espinoparabraquial em processos nociceptivos: Um estudo de c-Fos em ratos. *J. Comp. Neurol.* 383, 439–458.

Bisaz, R., Travaglia, A. e Alberini, CM (2014). As bases neurobiológicas da formação da memória: das condições fisiológicas à psicopatologia. *Psicopatologia* 47, 347–356. doi: 10.1159/000363702

Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., e Büchel, C. (2002). Estímulos dolorosos evocam diferentes funções estímulo-resposta na amígdala, pré-frontal, ínsula e córtex somatossensorial: um estudo de fMRI de ensaio único. *Cérebro J. Neurol.* 125, 1326–1336. doi: 10.1093/cérebro/awf137

Botreau, F., Paolone, G. e Stewart, J. (2006). A d-Cicloserina facilita a extinção de uma preferência de lugar condicionada induzida pela cocaína. *Comporte-se. Cérebro Res.* 172, 173-178. doi: 10.1016/j.bbr.2006.05.012 Breslin, PAS

(2013). Uma perspectiva evolutiva sobre a comida e o gosto humano. *Curr. Biol.* 23, R409–R418. doi: 10.1016/j.cub.2013.04.010

Brown, MW e Aggleton, JP (2001). Memória de reconhecimento: Quais são as funções do córtex perirrinal e do hipocampo? *Nat. Rev.* 2, 51–61. doi: 10.1038/35049064

Brunet, A., Saumier, D., Liu, A., Streiner, DL, Tremblay, J., e Pitman, RK (2018). Redução dos sintomas de TEPT com terapia com propranolol pré-reativação: um ensaio clínico randomizado. *Sou. J. Psiquiatria* 175, 427–433. doi: 10.1176/appi.ajp. 2017.17050481

Cardeal, RN, Parkinson, JA, Hall, J. e Everitt, BJ (2002). Emoção e motivação: O papel da amígdala, estriado ventral e córtex pré-frontal. *Neurosci. Biocomportamento.* Apocalipse 26, 321–352. doi: 10.1016/ s0149-7634(02)00007-6 Cheng, S.-J., Chen, C., Yang, H.-W., Chang, Y.-T., Bai, S.-W., Chen, C., et al. (2011). Papel da quinase regulada por sinal extracelular na transmissão sináptica e plasticidade de uma entrada nociceptiva em neurônios amigdalóides capsulares centrais em camundongos com dor muscular normal e induzida por ácido. *J. Neurosci.* 31, 2258–2270. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5564-1 0,2011

Choi, J.-H., Kim, J.-E., e Kaang, B.-K. (2010). A síntese e degradação de proteínas são necessárias para a incorporação de informações modificadas na memória pré-existente de localização de objetos. *Mol. Cérebro* 3:1. doi: 10.1186/1756-6606-3-1

Contreras, M., Ceric, F. e Torrealba, F. (2007). A inativação da ínsula interoceptiva interrompe o desejo por drogas e o mal-estar induzido pelo lítio. *Ciência* 318, 655–658. doi: 10.1126/science.1145590

Craig, ADB (2009). Como você se sente agora? A ínsula anterior e o ser humano conhecido. *Nat. Rev.* 10, 59–70. doi: 10.1038/nrn2555

De Luca, MA (2014). Habituação da capacidade de resposta da transmissão mesolímbica e mesocortical de dopamina aos estímulos gustativos. *Frete. Integr. Neurosci.* 8:21. doi: 10.3389/ fniint.2014.00021

Dieren, KMJ e Fletcher, PC (2021). Dopamina, erro de previsão e muito mais. *Neurocientista* 27, 30–46. doi: 10.1177/1073858420907591

Domjan, M. (1976). Determinantes do aumento da ingestão de água aromatizada por exposição prévia. *J. Exp. Psicol. Anima. Comporte-se. Processo.* 2, 17–27. doi: 10.1037// 0097-7403.2.1.17

Dudai, Y. (2004). A neurobiologia das consolidações, ou quão estável é o engrama? *Anu. Rev. Psicol.* 55, 51–86. doi: 10.1146/annurev.psych.55.090902.142050

Dunn, LT e Everitt, BJ (1987). Os efeitos das lesões nas projeções noradrenérgicas do locus coeruleus e dos grupos de células tegmentais laterais na aversão ao sabor condicionado no rato. *Comporte-se. Neurosci.* 101, 409–422. doi: 10.1037//0735-7044.101. 3.409

Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E., Yacubian, J. e Büchel, C. (2008). O bloqueio da neurotransmissão opióide endógena aumenta a aquisição do medo condicionado em humanos. *J. Neurosci.* 28, 5465–5472. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5336-07.2008

Ellis, ME e Kesner, RP (1983). O sistema noradrenérgico da amígdala e o processamento aversivo de informações. *Comporte-se. Neurosci.* 97, 399–415. doi: 10.1037//0735-7044.97.3.399

Elsley, JWB, Filmer, AI, Galvin, HR, Kurath, JD, Vossoughi, L., Thomander, LS, et al. (2020). Tratamento baseado em reconsolidação para medo de falar em público: um estudo piloto sistemático usando propranolol. *Trad. Psiquiatria* 10:179. doi: 10.1038/ s41398-020-0857-z

Ennaceur, A. (2010). Reconhecimento de objetos em um único ensaio em ratos e camundongos: questões metodológicas e teóricas. *Comporte-se. Cérebro. Res.* 215, 244–254. doi: 10.1016/j.bbr.2009.1 2.036

Ennaceur, A. e Delacour, J. (1988). Um novo teste único para estudos neurobiológicos de memória em ratos. 1: Dados comportamentais. Comporte-se. *Cérebro Res.* 31, 47–59. *Faça:* 10.1016/0166-4328(88)90157-x

Elsey, JWB e Kindt, M. (2021). Placebo e efeitos inespecíficos no tratamento baseado em reconsolidação para aracnofobia. *Frente. Psiquiatria* 12:775770. doi: 10.3389/fpsyt.2021.775770

Escobar, ML e Bermúdez-Rattoni, F. (2000). A potenciação a longo prazo no córtex insular aumenta a retenção condicionada da aversão ao sabor. *Cérebro Res.* 852, 208–212. doi: 10.1016/s0006-8993(99)02134-4

Evans, LH e Wilding, EL (2012). A recordação e a familiaridade fazem contribuições independentes para os julgamentos da memória. *J. Neurosci.* 32, 7253–7257. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6396-11.2012

Ferbinteanu, J. (2019). Sistemas de memória 2018 – rumo a um novo paradigma. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 157, 61-78. doi: 10.1016/j.nlm.2018.11.005

Franken, IH, de Haan, HA, van der Meer, CW, Haffmans, PM e Hendriks, VM (1999). Reatividade ao estímulo e efeitos da exposição ao estímulo em usuários de drogas abstinentes no pós-tratamento. *J. Subst. Tratamento de abuso.* 16, 81–85. doi: 10.1016/s0740-5472(98)00004-x

Frankland, PW, Josselyn, SA e Köhler, S. (2019). A base neurobiológica da recuperação da memória. *Nat. Neurosci.* 22, 1576–1585. doi: 10.1038/s41593-019-0493-1

Galvez, R., Mesches, MH e McGaugh, JL (1996). Liberação de norepinefrina na amígdala em resposta à estimulação por choque nos pés. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 66, 253–257. doi: 10.1006/nlme.1996.0067

Galvez-Marquez, DK, Salgado-Menez, M, Moreno-Castile, P, Rodriguez-Duran, LF, Escobar, ML, Tecuapetla, F, et al. (2022). A atualização da memória de reconhecimento contextual espacial é modulada pela liberação de dopamina no hipocampo dorsal a partir do locus coeruleus. *Processo. Nacional. Acad. Ciência. EUA* 119:e2208254119. doi: 10.1073/pnas.2208254119

Garcia, J., Kimeldorf, DJ e Koelling, RA (1955). Aversão condicionada à sacarina resultante da exposição à radiação gama. *Ciência* 122, 157–158. doi: 10.1126/ciência.122.3160.157

Garcia-Delatorre, P., Perez-Sanchez, C., Guzman-Ramos, K. e Bermudez-Rattoni, F. (2014). Papel dos receptores de glutamato dos núcleos da amígdala central e basolateral na recuperação e reconsolidação da memória aversiva ao sabor. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 111, 35–40. doi:10.1016/j.nlm.2014.03.003

García-DeLaTorre, P., Rodriguez-Ortiz, CJ, Arreguin-Martinez, JL, Cruz-Castañeda, P., e Bermúdez-Rattoni, F. (2009). Infusões simultâneas, mas não independentes, de anisomicina no córtex insular e na amígdala dificultam a estabilização da memória gustativa quando atualizada. *Aprender. Mem.* 16, 514–519. doi: 10.1101/lm.1356509

Garcia-Delatorre, P., Rodríguez-Ortiz, CJ, Balderas, I., e Bermúdez-Rattoni, F. (2010). Participação diferencial das estruturas temporais na consolidação e reconsolidação da extinção da aversão ao sabor. *EUR. J. Neurosci.* 32, 1018–1023. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07365.x

Germeroth, LJ, Carpenter, MJ, Baker, NL, Froeliger, B., LaRowe, SD e Saladin, ME (2017). Efeito de uma breve intervenção de atualização de memória no comportamento de fumar: um ensaio clínico randomizado. *JAMA Psiquiatria* 74, 214–223. doi: 10.1001/jamapsiquiatria.2016.3148

Gil-Lievana, E., Balderas, I., Moreno-Castilla, P., Luis-Islas, J., McDevitt, RA, Tecuapetla, F., et al. (2020). A amígdala basolateral glutamatérgica ao circuito do córtex insular anterior mantém a memória contextual gratificante. *Comum. Biol.* 3:139. doi: 10.1038/s42003-020-0862-z

Gil-Lievana, E., Ramírez-Mejía, G., Urrego-Morales, O., Luis-Islas, J., Gutiérrez, R., e Bermúdez-Rattoni, F. (2022). A fotoestimulação das entradas dopaminérgicas da área tegmental ventral do córtex insular aumenta a saliência para consolidar a memória aversiva de reconhecimento do sabor através de receptores do tipo D1. *Frente. Célula. Neurosci.* 16:823220. doi: 10.3389/fncel.2022.823220

Goel, P., Castellucci, VF, Schacher, S. e Kandel, ER (1986). O longo e o curto prazo da memória de longo prazo – uma estrutura molecular. *Natureza* 322, 419–422. doi: 10.1038/322419a0

Gonzalez, MC, Rossato, JI, Radiske, A., Bevilacqua, LRM, e Cammarota, M. (2021). A dopamina controla se novas informações declarativas atualizam memórias reativadas por meio de reconsolidação. *Processo. Nacional. Acad. Ciência. EUA* 118:e2025275118. doi: 10.1073/pnas.2025275118 Grau-Perales, AB,

Expósito, AN, Gómez-Chacón, B., Morón, I., e Gallo, M. (2020). Accumbens e amígdala na memória de reconhecimento do paladar: o papel dos receptores de dopamina d1. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 174:107277. doi: 10.1016/j.nlm.2020.107277

Grau-Perales, AB, Levy, ERJ, Fenton, AA e Gallo, M. (2019). Danos no hipocampo dorsal interrompem a atenuação da neofobia gustativa dependente do contexto auditivo em camundongos. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 157, 121-127. doi: 10.1016/j.nlm.2018.12.009

Gray, R., Budden-Potts, D. e Bourke, F. (2019). Reconsolidação de memórias traumáticas para TEPT: um ensaio clínico randomizado com 74 veteranos do sexo masculino. *Psicoter. Res.* 29, 621–639. doi:10.1080/10503307.2017.1408973

Gu, X., Hof, PR, Friston, KJ e Fan, J. (2013). Córtex insular anterior e consciência emocional. *J. Comp. Neurol.* 521, 3371–3388. doi: 10.1002/cne.23368

Gutiérrez, R., Téllez, LA e Bermúdez-Rattoni, F. (2003). O bloqueio dos receptores muscarínicos corticais, mas não dos receptores NMDA, impede que um novo sabor se torne familiar. *EUR. J. Neurosci.* 17, 1556–1562. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02608.x

Guzman-Ramos, K., Osorio-Gomez, D., Moreno-Castile, P., e Bermudez-Rattoni, F. (2010). Liberação concomitante off-line de envolvimento de dopamina e glutamato na consolidação da memória gustativa. *J. Neuroquímica.* 114, 226–236. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06758.x

Guzman-Ramos, K., Osorio-Gomez, D., Moreno-Castile, P., e Bermudez-Rattoni, F. (2012). A liberação pós-aquisição de glutamato e norepinefrina na amígdala está envolvida na consolidação da memória de aversão ao sabor. *Aprender. Mem.* 19, 231–238. doi: 10.1101/lm.024703.111

Haaker, J., Yi, J., Petrovic, P. e Olsson, A. (2017). Os opioides endógenos regulam a aprendizagem de ameaças sociais em humanos. *Nat. Comum.* 8:15495. doi: 10.1038/ncomms15495 Hammond, S.,

Seymour, CM, Burger, A., e Wagner, JJ (2013). A D-Serina facilita a eficácia da extinção para reduzir a reintegração da preferência condicionada induzida pela cocaína. *Neurofarmacologia* 64, 464–471. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.022

Han, S., Soleiman, MT, Soden, ME, Dúvida, LS e Palmiter, RD (2015). Elucidando um circuito afetivo de dor que cria uma memória de ameaça. *Célula* 162, 363–374. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.057

Hatfield, T. e McGaugh, JL (1999). Norepinefrina infundida na amígdala basolateral pós-treinamento aumenta a retenção em uma tarefa de labirinto aquático espacial. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 71, 232–239. doi: 10.1006/nlme.1998.3875

Henson, RN e Gagnepain, P. (2010). Memória múltipla preditiva e interativa sistemas. *Hipocampo* 20, 1315–1326. doi: 10.1002/hipo.20857

Hofmann, SG, Hühweler, R., MacKillop, J. e Kantak, KM (2012). Efeitos da D-cicloserina no desejo por álcool em bebedores problemáticos: descobertas preliminares. *Sou. J. Abuso de drogas e álcool* 38, 101–107. doi: 10.3109/00952990.2011.600396

Huff, AE, McGraw, SD e Winters, BD (2022). A ativação do receptor colinérgico muscarínico (M1) no hipocampo dorsal promove a desestabilização de memórias de localização de objetos fortemente codificadas. *Hipocampo* 32, 55–66. doi: 10.1002/hipo.23396 Kafkas, A., e Montaldi, D. (2014). Dois sistemas

neurais separados, mas interativos, para detecção de familiaridade e novidades: um mecanismo de rota dupla. *Hipocampo* 24, 516–527. doi: 10.1002/hipo.22241

Kafkas, A. e Montaldi, D. (2018). Como os sistemas de memória detectam e respondem essa novidade? *Neurosci. Vamos.* 680, 60–68. doi: 10.1016/j.neulet.2018.01.053

Kamboj, SK, Joye, A., Das, RK, Gibson, AJW, Morgan, CJA e Curran, HV (2012). Exposição ao estímulo e prevenção de resposta com fumantes inveterados: um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, baseado em laboratório, que examina os efeitos da D-cicloserina na reatividade ao estímulo e no viés de atenção. *Psicofarmacologia* 221, 273–284. doi: 10.1007/s00213-011-2571-2

Kandel, ER (2012). A biologia molecular da memória: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2 e CPB. *Mol. Cérebro* 5:14. *Faça:* 10.1186/1756-6606-5-14

Kelly, A., Laroche, S. e Davis, S. (2003). A ativação da proteína quinase ativada por mitógeno / quinase regulada por sinal extracelular no circuito do hipocampo é necessária para consolidação e reconsolidação da memória de reconhecimento. *J. Neurosci.* 23, 5354–5360. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-12-05354.2003

Kindt, M., Soeter, M. e Vervliet, B. (2009). Além da extinção: Apagando as respostas humanas ao medo e prevenindo o retorno do medo. *Nat. Neurosci.* 12, 256–258. doi: 10.1038/nn.2271

Koob, GF e Schulkin, J. (2019). Dependência e estresse: uma visão alostática. *Neurosci. Biocomportamento. Apocalipse* 106, 245–262. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.008

Kring, AM e Barch, DM (2014). A dimensão da motivação e do prazer dos sintomas negativos: substratos neurais e resultados comportamentais. *EUR. Neuropsicofarmacol.* 24, 725–736. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.06.007

Kwapis, JL, Alaghand, Y., Keiser, AA, Dong, TN, Michael, CM, Rhee, D., et al. (2020). Camundongos idosos apresentam atualização de memória prejudicada no novo paradigma de atualização OUL. *Neuropsicofarmacologia* 45, 337–346. doi: 10.1038/s41386-019-0438-0

LeDoux, JE (2000). Circuitos emocionais no cérebro. *Anu. Rev.* 23, 155–184. doi: 10.1146/annurev.neuro.23.1.155

Lee, JLC, Nader, K. e Schiller, D. (2017). Uma atualização sobre atualização de reconsolidação de memória. *Tendências Cog. Ciência.* 21, 531–545. doi: 10.1016/j.tics.2017.04.006

Liang, KC, Juler, RG e McGaugh, JL (1986). Efeitos moduladores da epinefrina pós-treino na memória: Envolvimento do sistema noradrenérgico da amígdala. *Cérebro Res.* 368, 125–133. 10.1016/0006-8993(86)91049-8

Liang, KC, McGaugh, JL e Yao, HY (1990). Envolvimento das vias da amígdala na influência da norepinefrina intra-amígdala pós-treinamento e da epinefrina periférica no armazenamento da memória. *Cérebro Res.* 508, 225–233. *Telefone:* 10.1016/0006-8993(90)90400-6

Lin, X., Deng, J., Yuan, K., Wang, Q., Liu, L., Bao, Y., et al. (2021). Substratos neurais de deficiências induzidas por propranolol na reconsolidação de memórias associadas à nicotina em fumantes. *Trad. Psiquiatria* 11:441. doi: 10.1038/s41398-021-01566-6

Lisman, J., Grace, AA e Duzel, E. (2011). Uma estrutura neo-Hebbiana para memória episódica; papel da LTP tardia dependente de dopamina. *Tendências Neurosci.* 34, 536–547. doi: 10.1016/j.tins.2011.07.006

Lisman, JE e Grace, AA (2005). O loop hipocampal-VTA: Controlando a entrada de informações na memória de longo prazo. *Neurônio* 46, 703–713. doi: 10.1016/j.neuron.2005.05.002

Liu, J.-F., Tian, J. e Li, J.-X. (2019). Modulação da reconsolidação e extinção para regular a memória de recompensa de drogas. *EUR. J. Neurosci.* 50, 2503–2512. doi: 10.1111/ejn.14072

Lonergan, M., Saumier, D., Tremblay, J., Kieffer, B., Brown, TG, e Brunet, A. (2016). Reativando memórias relacionadas ao vício com propranolol para reduzir o desejo: um ensaio piloto randomizado controlado. *J. Comportamento. Lâ. Exp. Psiquiatria* 50, 245–249. doi: 10.1016/j.jbtep.2015.09.012 Lonergan, MH,

Olivera-Figueroa, LA, Pitman, RK e Brunet, A. (2013). Os efeitos do propranolol na consolidação e reconsolidação da memória emocional de longo prazo em participantes saudáveis: uma meta-análise. *J. Psiquiatria Neurosci.* 38, 222–231. doi: 10.1503/jpn.120111 Lu, C., Yang,

T., Zhao, H., Zhang, M., Meng, F., Fu, H., et al. (2016). O córtex insular é fundamental para a percepção, modulação e cronificação da dor. *Neurosci. Touro.* 32, 191–201. doi: 10.1007/s12264-016-0016-y

Mahler, SV e Berridge, KC (2012). O que e quando "querer"? Foco baseado na amígdala da importância do incentivo ao açúcar e no sexo. *Psicofarmacologia* 221, 407–426. doi: 10.1007/s00213-011-2588-6

Mandler, G. (1980). Reconhecendo: O julgamento de ocorrência anterior. *Psicol. Apocalipse* 87, 252–271. doi: 10.1037/0033-295X.87.3.252

Manrique, T., Moroin, I., Ballesteros, MA, Guerrero, RM, Fenton, AA e Gallo, M. (2009). Hipocampo, envelhecimento e memórias segregantes. *Hipocampo* 19, 57–65. doi: 10.1002/hipo.20481

Marissen, MAE, Franken, IHA, Blanken, P., van den Brink, W. e Hendriks, VM (2007). Terapia de exposição a estímulos para o tratamento da dependência de opiáceos: resultados de um ensaio clínico randomizado controlado. *Psicoter. Psicossom.* 76, 97–105. doi: 10.1159/000097968

McCall, JG, City, ER, Bhatti, DL, Lawson, LA, McElligott, ZA, Stuber, GD, et al. (2017). Locus coeruleus ou projeções noradrenérgicas da amígdala basolateral promovem comportamento semelhante ao da ansiedade. *eLife* 6:e18247. doi: 10.7554/eLife.18247

McGaugh, JL (2000). Memória – um século de consolidação. *Ciência* 287, 248–251. doi: 10.1126/ciência.287.5451.248

McGaugh, JL (2013). Criando memórias duradouras: lembrando o que é significativo. *Processo. Nacional. Acad. Ciência. EUA* 110 (Suplemento 2), 10402–10407. doi: 10.1073/pnas.1301209110

Merkow, MB, Burke, JF e Kahana, MJ (2015). O hipocampo humano contribui tanto para os componentes de lembrança quanto para a familiaridade da memória de reconhecimento. *Processo. Nacional. Acad. Ciência. EUA* 112, 14378–14383. doi: 10.1073/pnas.1513145112

Merlo, E., Milton, AL, Goozée, ZY, Theobald, DE e Everitt, BJ (2014). A reconsolidação e a extinção são processos dissociáveis e mutuamente exclusivos: Evidências comportamentais e moleculares. *J. Neurosci.* 34, 2422–2431. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4001-13.2014

Milekic, MH, Brown, SD, Castellini, C. e Alberini, CM (2006). Perturbação persistente de uma preferência de lugar condicionada pela morfina estabelecida. *J. Neurosci.* 26, 3010–3020. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4818-05.2006

Miranda, MI, Ramírez-Lugo, L. e Bermúdez-Rattoni, F. (2000). A atividade colinérgica cortical está relacionada à novidade do estímulo. *Cérebro Res.* 882, 230–235. doi: 10.1016/S0926-6410(00)00050-1

Moreno-Castela, P., Guzman-Ramos, K. e Bermudez-Rattoni, F. (2018). “Capítulo 28: reconhecimento de objetos e memória de reconhecimento de localização de objetos U o papel da dopamina e da noradrenalina”, em *Manual de neurociência comportamental*, eds A. Ennaceur and M. A. de Souza Silva (Amsterdam: Elsevier), 403–413. doi: 10.1016/B978-0-12-812012-5.00028-8

Moreno-Castilla, P., Rodríguez-Duran, LF, Guzman-Ramos, K., Barcenas-Femat, A., Escobar, ML, e Bermudez-Rattoni, F. (2016). A disfunção da neurotransmissão dopaminérgica induzida pela γ -amilóide transforma a potenciação cortical de longo prazo em depressão de longo prazo e produz comprometimento da memória. *Neurobiol.* 41 anos, 187–199. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.021

Morici, JF, Bekinshtein, P. e Weisstaub, NV (2015). Papel do córtex pré-frontal medial na memória de reconhecimento em roedores. *Comporte-se. Cérebro Res.* 292, 241–251. doi: 10.1016/j.bbr.2015.06.030

Morillas, E., Gómez-Chacón, B. e Gallo, M. (2017). Comprometimento da memória de reconhecimento de sabores e objetos induzido por lesões excitotóxicas do córtex perirrinal. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 144, 230–234. doi: 10.1016/j.nlm.2017.08.002

Moron, I., Ballesteros, MA, Candido, A. e Gallo, M. (2002). Aprendizagem e envelhecimento da aversão ao sabor: uma comparação com o efeito das lesões dorsais do hipocampo em ratos. *Fisiol. Res.* 51(Suplemento 1), S21–S27.

Morris, RGM, Inglis, J., Ainge, JA, Olverman, HJ, Tulloch, J., Dudai, Y., et al. (2006). Reconsolidação de memória: Sensibilidade da memória espacial à inibição da síntese proteica no hipocampo dorsal durante a codificação e recuperação. *Neurônio* 50, 479–489. doi: 10.1016/j.neuron.2006.04.012

Moschak, TM, Wang, X. e Carelli, RM (2018). Um conjunto neuronal na ínsula agranular rostral rastreia a desvalorização da recompensa natural induzida pela cocaína e prevê a busca por cocaína. *J. Neurosci.* 38, 8463–8472. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1195-18.2018

Myers, KM e Carlezon, WA (2012). Efeitos da D-cicloserina na extinção de respostas condicionadas a estímulos relacionados a drogas. *Biol. Psiquiatria* 71, 947–955. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.02.030 Nadel, L. e Hardt, O.

(2011). Atualização em sistemas e processos de memória. *Neuropsicofarmacologia* 36, 251–273. doi: 10.1038/npp.2010.169

Nader, K., Schafe, GE e Le Doux, JE (2000). As memórias de medo requerem síntese de proteínas na amígdala para reconsolidação após a recuperação. *Natureza* 406, 722–726. doi: 10.1038/35021052

Naqvi, NH e Bechara, A. (2009). A ilha escondida do vício: A ínsula. *Tendências Neurosci.* 32, 56–67. doi: 10.1016/j.tins.2008.09.009

Nguyen, VT, Breakspear, M., Hu, X., e Guo, CC (2016). A integração do meio interno e externo na ínsula durante experiências emocionais dinâmicas. *Neuroimagem* 124, 455–463. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.08.078

Norris, D. (2017). A memória de curto prazo e a memória de longo prazo ainda são diferentes. *Psicol. Touro.* 143, 992–1009. doi: 10.1037/bul0000108

Osorio-Gómez, D., Bermúdez-Rattoni, F. e Guzmán-Ramos, K. (2019). Memória artificial de evitação do paladar induzida pela coativação de receptores NMDA e γ -adrenérgicos na amígdala. *Comporte-se. Cérebro Res.* 376:112193. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112193

Osorio-Gomez, D., Bermudez-Rattoni, F. e Guzman-Ramos, KR (2021). Sinalização neuroquímica cortical de estímulos gustativos e suas consequências viscerais durante a aquisição e consolidação da memória de aversão ao paladar. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 181:107437. doi:10.1016/j.nlm.2021.107437

Osorio-Gomez, D., Guzman-Ramos, K. e Bermudez-Rattoni, F. (2016). Envolvimento diferencial da atividade glutamatérgica e catecolaminérgica dentro da amígdala durante a recuperação da aversão ao sabor na expressão e atualização da memória. *Comporte-se. Cérebro Res.* 307, 120–125. doi: 10.1016/j.bbr.2016.03.038

Osorio-Gómez, D., Guzmán-Ramos, K. e Bermúdez-Rattoni, F. (2017). A reativação dos traços de memória e a resposta comportamental durante a recuperação são moduladas diferencialmente pela atividade dos receptores de glutamato da amígdala: Interação entre a amígdala e o córtex insular. *Aprender. Mem.* 24, 14–23. doi: 10.1101/m.042895.116

Osorio-Gomez, D., Guzman-Ramos, K. e Bermudez-Rattoni, F. (2018). “6 - Neurobiologia da neofobia e sua atenuação”, em *Food Neophobia*, Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, ed. S. Reilly (Sawston: Woodhead Publishing), 111–128. doi: 10.1016/B978-0-08-101931-3.00006-9

Osorio-Gomez, D., Guzman-Ramos, K. e Bermudez-Rattoni, F. (2022). Atividade da dopamina na saliência perceptiva da memória de reconhecimento. *Frente. Comporte-se. Neurosci.* 16:963739. doi: 10.3389/fnbeh.2022.963739

Otto, MW, Pachas, GN, Cather, C., Hoepfner, SS, Moshier, SJ, Hearon, BA, et al. (2019). Um ensaio randomizado controlado por placebo de aumento de D-cicloserina na terapia de exposição a estímulos para parar de fumar. *Cog. Comporte-se. Lâ.* 48, 65–76. doi: 10.1080/16506073.2018.1476908

Ozawa, T. e Johansen, JP (2018). Regras de aprendizagem para memória associativa aversiva formação. *Curr. Opinião. Neurobiol.* 49, 148–157. doi: 10.1016/j.conb.2018.02.010

Parker, A., Wilding, E. e Akerman, C. (1998). O efeito von restorff na memória de reconhecimento visual de objetos em humanos e macacos. O papel da interação frontal/perirrinal. *J. Cogn. Neurosci.* 10, 691–703. doi: 10.1162/089892998563103

Paulus, MP e Stein, MB (2006). Uma visão insular da ansiedade. *Biol. Psiquiatria* 60, 383–387. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.042

Peciña, S. e Smith, KS (2010). Papéis hedônicos e motivacionais dos opioides na recompensa alimentar: implicações para transtornos alimentares excessivos. *Farmacol. Bioquímica. Comporte-se.* 97, 34–46. doi: 10.1016/j.pbb.2010.05.016 Pigeon, S., Lonergan, M., Rotondo, O., Pitman, RK e Brunet, A. (2022). Prejudicando a reconsolidação da memória com propranolol em amostras saudáveis e clínicas: Uma meta-análise. *J. Psiquiatria Neurosci.* 47, E109–E122. doi: 10.1503/jpn.210057

Pina, MM, Party, D, Hwa, LS, Wu, SY, Mahoney, AA, Omenyi, CG, et al. (2020). O receptor opioide kappa modula a excitabilidade dos neurônios GABA e a transmissão sináptica nas projeções do mesencéfalo do córtex insular. *Neurofarmacologia* 165:107831. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107831

Popik, B., Amorim, FE, Amaral, OB, e De Oliveira Álvares, L. (2020). Mudando do medo para a segurança através do descondicionamento-atualização. *eLife* 9:e51207. doi: 10.7554/eLife.51207

Price, KL, Baker, NL, McRae-Clark, AL, Saladin, ME, Desantis, SM, Santa Ana, EJ, et al. (2013). Um estudo laboratorial randomizado e controlado por placebo sobre os efeitos da D-cicloserina no desejo em indivíduos dependentes de cocaína. *Psicofarmacologia* 226, 739–746. doi: 10.1007/s00213-011-2592-x

Quirarte, GL, Galvez, R., Roozendaal, B. e McGaugh, JL (1998). Liberação de norepinefrina na amígdala em resposta a choque nas patas e drogas peptidérgicas opioides. *Cérebro Res.* 808, 134–140. doi: 10.1016/S0006-8993(98)00795-1

Ranganath, C. e Rainer, G. (2003). Mecanismos neurais para detectar e lembrando eventos novos. *Nat. Rev.* 4, 193–202. doi: 10.1038/nrn1052 Ritchie, H. e Roser, M. (2019). Uso de drogas. Oxford: Nosso mundo em dados.

Rizvi, SJ, Pizzagalli, DA, Sproule, BA e Kennedy, SH (2016). Avaliando a anedonia na depressão: Potenciais e armadilhas. *Neurosci. Biocomportamento. Apocalipse* 65, 21–35. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.004

Robertson, SD, Plummer, NW, de Marchena, J., & Jensen, P. (2013). Origens do desenvolvimento da diversidade de neurônios da norepinefrina central. *Nat. Neurosci.* 16, 1016–1023. doi: 10.1038/nn.3458

Robinson, MJF e Franklin, KBJ (2010). Reconsolidação de uma preferência local de morfina: Impacto da força e idade da memória na interrupção por propranolol e midazolam. *Comporte-se. Cérebro Res.* 213, 201–207. doi: 10.1016/j.bbr.2010.04.056

Rodríguez-García, G. e Miranda, MI (2016). Papéis opostos da atividade colinérgica e GABAérgica no córtex insular e no núcleo basal magnocelular durante o novo reconhecimento e recuperação da memória gustativa familiar. *J. Neurosci.* 36, 1879–1889. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2340-15.2016

Rodriguez-Ortiz, CJ, Balderas, I., Garcia-DeLaTorre, P. e Bermudez-Rattoni, F. (2012). A reconsolidação da memória de aversão ao sabor é independente de sua recuperação. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 98, 215–219. doi: 10.1016/j.nlm.2012.08.002

Rodriguez-Ortiz, CJ, Balderas, I., Saucedo-Alquicira, F., Cruz-Castañeda, P., e Bermudez-Rattoni, F. (2011). A memória gustativa aversiva de longo prazo requer degradação de proteínas insulares e da amígdala. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 95, 311–315. doi: 10.1016/j.nlm.2010.12.010

Rodriguez-Ortiz, CJ e Bermúdez-Rattoni, F. (2017). Determinantes para desencadear a reconsolidação da memória: O papel da recuperação e atualização da informação. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 142, 4–12. doi: 10.1016/j.nlm.2016.12.005

Rodriguez-Ortiz, CJ, De la Cruz, V., Gutiérrez, R. e Bermudez-Rattoni, F. (2005). A síntese de proteínas está subjacente à consolidação da memória pós-recuperação até um grau restrito apenas quando informações atualizadas são obtidas. *Aprender. Mem.* 12, 533–537. doi: 10.1101/lm.94505

Rodriguez-Ortiz, CJ, Garcia-DeLaTorre, P., Benavidez, E., Ballesteros, MA, e Bermudez-Rattoni, F. (2008). As infusões intra-hipocâmpais de anisomicina perturbam a memória espacial previamente consolidada apenas quando a memória é atualizada. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 89, 352–359. doi: 10.1016/j.nlm.2007.10.004

Rooszendaal, B. (2002). Estresse e memória: efeitos opostos dos glicocorticóides na consolidação e recuperação da memória. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 78, 578–595. doi: 10.1006/nlme.2002.4080

Rooszendaal, B. e McGaugh, JL (1996). Lesões nos núcleos amigdalóides afetam diferencialmente o aumento da memória induzido por glicocorticóides em uma tarefa de evitação inibitória. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 65, 1–8. doi: 10.1006/nlme.1996.0001

Roser, M., Ritchie, H. e Spooner, F. (2021). Carga da doença. *Oxford: Nosso mundo em dados.*

Rossato, JI, Bevilaqua, LRM, Myskiw, JC, Medina, JH, Izquierdo, I., e Cammarota, M. (2007). Sobre o papel da síntese proteica do hipocampo na consolidação e reconsolidação da memória de reconhecimento de objetos. *Aprender. Mem.* 14, 36–46. doi: 10.1101/lm.422607

Rossato, JI, Köhler, CA, Radiske, A., Lima, RH, Bevilaqua, LRM e Cammarota, M. (2015). Efeito dependente do estado da inativação dos receptores de dopamina D1/D5 na desestabilização e reconsolidação da memória. *Comporte-se. Cérebro Res.* 285, 194–199. doi: 10.1016/j.bbr.2014.09.009

Rossi, MA e Stuber, GD (2018). Sobreposição de circuitos cerebrais para homeostático e alimentação hedônica. *Metab. celular.* 27, 42–56. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.021

Roulet, P., Vaiva, G., Véry, E., Bourcier, A., Yrondi, A., Dupuch, L., et al. (2021). Reativação da memória traumática com ou sem propranolol para TEPT e sintomas comórbidos de DM: um ensaio clínico randomizado. *Neuropsicofarmacologia* 46, 1643–1649. doi: 10.1038/s41386-021-00984-w

Royet, JP, Gervais, R. e Aranedá, S. (1983). Efeito das injeções locais de 6-OHDA e 5,6-DHT no bulbo olfatório de ratos na neofobia e na aversão aprendida a um novo alimento. *Comporte-se. Cérebro Res.* 10, 297–309. doi: 10.1016/0166-4328(83)90036-0

Saladin, ME, Gray, KM, McRae-Clark, AL, Larowe, SD, Yeatts, SD, Baker, NL, et al. (2013). Um estudo duplo-cego, controlado por placebo, dos efeitos do propranolol pós-recuperação na reconsolidação da memória para desejo e reatividade ao estímulo em humanos dependentes de cocaína. *Psicofarmacologia* 226, 721–737. doi: 10.1007/s00213-013-3039-3

Santa Ana, EJ, Prisciandaro, JJ, Saladin, ME, McRae-Clark, AL, Shaftman, SR, Nietert, PJ, et al. (2015). A D-cicloserina combinada com a terapia de exposição ao estímulo não consegue atenuar o desejo subjetivo e fisiológico na dependência de cocaína. *Sou. J. Viciado.* 24, 217–224. doi: 10.1111/ajad.12191

Santa Ana, EJ, Rounsaville, BJ, Frankforter, TL, Nich, C., Babuscio, T., Poling, J., et al. (2009). A D-Cicloserina atenua a reatividade a sinais de fumar em fumantes dependentes de nicotina: uma investigação piloto. *Depende de álcool de drogas.* 104, 220–227. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.04.023

Santoyo-Zedillo, M., Rodríguez-Ortiz, CJ, Chavez-Marchetta, G., Bermudez-Rattoni, F., e Balderas, I. (2014). A recuperação não é necessária para desencadear a reconsolidação da memória de reconhecimento de objetos no córtex perirrinal. *Aprender. Mem.* 21, 452–456. doi: 10.1101/lm.035428.114

Saper, CB (1982). Convergência de conexões autonômicas e límbicas na insular córtex do rato. *J. Comp. Neurol.* 210, 163–173. doi: 10.1002/cne.902100207

Sara, SJ (2000). Recuperação e reconsolidação: Rumo a uma neurobiologia da lembrança. *Aprender. Mem.* 7, 73–84. doi: 10.1101/lm.7.2.73

Sato, M., Ito, M., Nagase, M., Sugimura, YK, Takahashi, Y., Watabe, AM, et al. (2015). O núcleo parabraquial lateral está ativamente envolvido na aquisição da memória do medo em camundongos. *Mol. Cérebro* 8:22. doi: 10.1186/s13041-015-0108-z

Schramm, MJW, Everitt, BJ e Milton, AL (2016). Modulação bidirecional da reconsolidação da memória associada ao álcool através da manipulação da sinalização adrenérgica. *Neuropsicofarmacologia* 41, 1103–1111. doi: 10.1038/npp.2015.248

Schultz, W. (2015). Recompensa neuronal e sinais de decisão: das teorias aos dados. *Fisiol. Apocalipse* 95, 853–951. doi: 10.1152/physrev.00023.2014

Schultz, W. (2016). Codificação de erro de previsão de recompensa de dopamina. *Diálogos Clin. Neurosci.* 18, 23–32.

Shield, K., Manthey, J., Rylett, M., Probst, C., Wettlaufer, A., Parry, CDH, et al. (2020). Cargas nacionais, regionais e globais de doenças de 2000 a 2016 atribuíveis ao uso de álcool: um estudo comparativo de avaliação de risco. *Lancet Saúde Pública* 5, e51–e61. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30231-2

Escudeiro, LR (2004). Sistemas de memória do cérebro: uma breve história e atualidade perspectiva. *Neurobiol. Aprender. Mem.* 82, 171–177. doi: 10.1016/j.nlm.2004.06.005

Escudeiro, LR (2009). Memória e sistemas cerebrais: 1969–2009. *J. Neurosci.* 29, 12711–12716. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3575-09.2009

Squire, LR e Zola, SM (1996). Estrutura e função de sistemas de memória declarativos e não declarativos. *Processo. Nacional. Acad. Ciência.* EUA 93, 13515–13522. doi: 10.1073/pnas.93.24.13515

Starr, CJ, Sawaki, L., Wittenberg, GF, Burdette, JH, Oshiro, Y., Quevedo, AS, et al. (2009). Papéis do córtex insular na modulação da dor: percepções de lesões cerebrais. *J. Neurosci.* 29, 2684–2694. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5173-08.2009

Steketee, JD, Silverman, PB e Swann, AC (1989). Envolvimento da noradrenalina prosencéfalo na atenção seletiva e neofobia. *Fisiol. Comporte-se.* 46, 577–583. doi: 10.1016/0031-9384(89)90335-1

Tian, S., Pan, S., e You, Y. (2015).

A nicotina aumenta a reconsolidação da memória de reconhecimento de novos objetos em ratos. *Farmacol. Bioquímica. Comporte-se.* 129, 14–18. doi: 10.1016/j.pbb.2014.11.019

Torregrossa, MM e Taylor, JR (2013). Aprendendo a

esquecer: Manipulando processos de extinção e reconsolidação para tratar o vício. *Psicofarmacologia* 226, 659–672. doi: 10.1007/s00213-012-2750-9

Tulving, E. (2002). Memória episódica: da mente ao cérebro. *Anu. Rev. Psicol.* 53, 1–25. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114

Uematsu, A., Tan, BZ, Ycu, EA, Cuevas, JS, Koivumaa, J., Junyent, F., et al. (2017). A organização modular do sistema de noradrenalina do tronco cerebral coordena estados opostos de aprendizagem. *Nat. Neurosci.* 20, 1602–1611. doi: 10.1038/nn.4642

Vavereková, Z., Milton, AL e Merlo, E. (2020). Mecanismos dependentes da recuperação que afetam a persistência da memória emocional: Reconsolidação, extinção e o espaço intermediário. *Frente. Comporte-se. Neurosci.* 14:574358. doi: 10.3389/fnbeh.2020.574358

Vilão, H., Benkahoul, A., Drougard, A., Lafragette, M., Muzotte, E., Pech, S., et al. (2016). Efeitos do propranolol, um antagonista γ -noradrenérgico, na consolidação e reconsolidação da memória em camundongos. *Frente. Comporte-se. Neurosci.* 10:49. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00049

Wang, L., Gillis-Smith, S., Peng, Y., Zhang, J., Chen, X., Salzman, CD, et al. (2018). A codificação de valência e identidade no sistema gustativo dos mamíferos. *Natureza* 558, 127–131. doi: 10.1038/s41586-018-0165-4

Wassum, KM, Ostlund, SB, Maidment, NT e Balleine, BW (2009). Circuitos distintos de opioides determinam a palatabilidade e a conveniência de eventos gratificantes. *Processo. Nacional. Acad. Ciência.* EUA 106, 12512–12517. doi: 10.1073/pnas.0905874106

Watabe, AM, Ochiai, T., Nagase, M., Takahashi, Y., Sato, M. e Kato, F. (2013). Potenciação sináptica na amígdala nociceptiva após aprendizagem do medo em ratos. *Mol. Cérebro* 6:11. doi: 10.1186/1756-6606-6-11

Winters, BD, Tucci, MC e DaCosta-Furtado, M. (2009). Memórias de objetos mais antigos e mais fortes são desestabilizadas seletivamente pela reativação na presença de novas informações. *Aprender. Mem.* 16, 545–553. doi: 10.1101/lm.1509909

Winters, BD, Tucci, MC, Jacklin, DL, Reid, JM e Newsome, J. (2011). Sobre a natureza dinâmica do engrama: Evidência de reorganização em nível de circuito de traços de memória de objeto após reativação. *J. Neurosci.* 31, 17719–17728. faça: 10.1523/JNEUROSCI.2968-11.2011

Wood, NE, Rosasco, ML, Suris, AM, Spring, JD, Marin, M.-F., Lasko, NB, et al. (2015). Bloqueio farmacológico da reconsolidação da memória no transtorno de estresse pós-traumático: três estudos psicofisiológicos negativos. *Psiquiatria Res.* 225, 31–39. doi: 10.1016/j.psychres.2014.09.005

Wouda, JA, Diergaarde, L., Riga, D., van Mourik, Y., Schoffemeer, ANM, e De Vries, TJ (2010). Perturbação da reconsolidação da memória relacionada com o álcool a longo prazo: Papel dos receptores γ -adrenérgicos e receptores NMDA. *Frente. Comporte-se. Neurosci.* 4:179. doi: 10.3389/fnbeh.2010.00179

Wright, DS, Bodinayake, KK e Kwapis, JL (2020). Investigando a atualização de memória em ratos usando a tarefa objetos em locais atualizados. *Curr. Protocolo. Neurosci.* 91:e87. doi: 10.1002/cpns.87

Xue, Y.-X., Deng, J.-H., Chen, Y.-Y., Zhang, L.-B., Wu, P., Huang, G.-D., et al. (2017). Efeito da inibição seletiva de memórias reativadas associadas à nicotina com propranolol no desejo por nicotina. *JAMA Psiquiatria* 74, 224–232. doi: 10.1001/jamapsiquiatria.2016.3907

Yonelinas, AP (2002). A natureza da lembrança e da familiaridade: uma revisão de 30 anos de pesquisa. *J. Mem. Lang.* 46, 441–517. doi: 10.1006/jmla.2002.2864

Yonelinas, AP, Aly, M., Wang, W.-C., e Koen, JD (2010). Lembrança e familiaridade: Examinando suposições controversas e novas direções. *Hipocampo* 20, 1178–1194. dois: 10.1002/hypo.20864