

"Facilitação da Memória pela Exposição a Novas Experiências Antes do Teste em Pacientes Amnésicos e Não Amnésicos, e em Indivíduos Jovens."

Márcia L. F. Chaves

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Gradua-
ção em Ciências Biológicas: Fisiologia, Departamento
de Fisiologia, Farmacologia e Biofísica da Universida-
de Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do tí-
tulo de Mestre.

1986

"I can dream of the old days,
Life was beautiful then,
I remember the time I knew
 what happiness was,
Let the memory live again!"

In "Memory" performed by
B. Streisand

Ao ANGELO e ao RAFAEL
por darem significado à procura do conhe
cimento.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Ivan Izquierdo pelo apoio, orientação e dedicação inestimáveis para a realização deste trabalho, pelo exemplo de postura científica a ser seguido e pela amizade demonstrada que fez pontuar nossa atividade neste laboratório.

Ao Prof. Guillermo F. Wassermann pelo incentivo e a compreensão constantes para vencer as diversas etapas, sem os quais a conclusão deste teria sido muito difícil.

Aos Profs. Antônio A. Belló e Maria Marques pelos conselhos e a amizade que transformaram a realização deste trabalho numa tarefa mais amena.

Aos colegas Carlos Alexandre Netto e Marcelo Grillo pelo auxílio e o carinho sempre presentes e fundamentais nos momentos mais difíceis.

Aos demais colegas, professores e funcionários do Departamento de Fisiologia, pelo companheirismo durante estes anos.

Aos Drs. Frederico D. Kliemann (Hospital de Clínicas de Porto Alegre), Nelson P. Ferreira (Pavilhão São José, Santa Casa de Misericórdia) e Newra T. Rotta (enfermaria 14, Santa Casa de Misericórdia), e seus colegas, pela sua ajuda e orientação na seleção dos casos e por permitirem a sua utilização.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo suporte financeiro concedido para a realização deste trabalho.

SINOPSE

Pacientes amnésicos, pacientes não-amnésicos e indivíduos jovens normais da Santa Casa de Misericórdia e Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram submetidos, em 3 dias consecutivos, a dois testes de memória: o reconhecimento de faces famosas, cortadas de revistas locais, e a recapitulação do ano no qual importantes eventos, de am plo conhecimento público, ocorreram.

Um estudo utilizando voluntários sadios demonstrou que o desempenho nestes testes não está correlacionado com a idade ou o nível educacional.

O desempenho foi significativamente mais baixo em ambos os testes nos grupos de pacientes amnésicos.

Quer no 2º, quer no 3º dia de teste, os pacientes e os indivíduos jovens foram submetidos à exposição, 1, 3 ou 6 horas antes do teste, a um novo ambiente: uma sala de aula no mesmo andar do hospital, na qual nunca h aviam estado previamente; ou lhes era solicitado que decorassem 5 sequências de 7 dígitos diferentes. Estas ex posições elevaram significativamente o desempenho no teste de retenção das duas tarefas quando a exposição era feita 1 ou 3 horas antes, mas não 6 horas. Este aumento era de magnitude similar nos três grupos analisados, mas isto re presentava uma elevação de mais de 100% nos amnésicos, em oposição à de menos de 30% nos não amnésicos, e à somente 20% nos indivíduos jovens.

SUMÁRIO

1. Introdução	
1.1. Aprendizagem, Condicionamento, e Memória	1
1.2. Teorias Neuropsicofisiológicas da Memória	2
1.3. Modulação Endógena da Memória	5
1.4. Objetivos	11
2. Material e Métodos	12
Descrição dos Casos Clínicos	16
3. Resultados	23
4. Discussão	31
5. Conclusões	36
6. Referências Bibliográficas	38

INTRODUÇÃO

Aprendizagem, Condicionamento e Memória

A aprendizagem é definida como uma modificação mais ou menos permanente das relações do organismo com o seu meio, que ocorre como resultado da prática, da experiência e/ou da observação. Ela é estudada testando-se as relações ~~entrada-saída~~ do mesmo modo que se estuda as conexões de um reflexo de estiramento através da medula. Contudo, tanto a entrada como a saída são mais complexas, a última caindo normalmente na categoria denominada comportamento. A aprendizagem foi investigada em, literalmente, centenas de situações comportamentais diferentes com resultados diversificados demais para que possamos resumir aqui. Muitas delas, porém, podem ser classificadas em duas categorias principais de condicionamento: clássico ou instrumental.

No condicionamento clássico ou pavloviano (Pavlov, 1927), o estímulo ao qual o indivíduo deve ser condicionado é sempre acompanhado pelo estímulo não condicionado - seja alimento, seja choque elétrico, seja outro. O indivíduo não tem qualquer contrôle para receber, evitar ou escapar do estímulo não condicionado, e a resposta condicionada, quando se desenvolve, parece vir apesar dele ao invés de graças à sua intenção.

O condicionamento instrumental, por outro lado, refere-se ao procedimento, no qual a resposta do indivíduo ao estímulo inicial determina a apresentação ou não apresentação do estímulo subsequente. Assim, o pressionar

de uma barra depois que o estímulo inicial foi apresentado pode trazer uma recompensa - por exemplo: a liberação de alimento ou evitar uma punição - um choque elétrico. O condicionamento ocorre quando o indivíduo aprende a dar a resposta apropriada ao estímulo inicial.

Para se chegar à aprendizagem, via condicionamento ou não, é necessário o envolvimento da capacidade de perceber. A percepção requer não apenas mecanismos de coerência, mas também mecanismos de memória. A memória aqui é definida como um saber consciente prévio do objeto, o qual resulta em uma modificação sustentável no aparelho neural. Comportamentalmente, a memória é demonstrada pelo reconhecimento de eventos prévios e pela sua recordação. O reconhecimento é a equiparação entre o momento em que um objeto está sendo percebido e a ativação na memória de sua percepção prévia. As lembranças podem ser permanentes, embora não estejamos sempre conscientes delas.

Teorias Neuropsicofisiológicas da Memória

Segundo as teorias psicológicas, o comportamento de cada indivíduo em cada momento, é grandemente influenciado pelas experiências acumuladas. O comportamento é claramente construído por influências genéticas e alterado por outras causas como doenças, drogas, traumas e processos biológicos endógenos, tais como o ritmo biológico, a fadiga, e o estado de ânimo, e o envelhecimento. No entanto, detalhes do nosso comportamento são produtos do aprendizado - o passado preservado em lembranças.

Os achados de Lashley (1950) e Hebb (1949) têm influenciado profundamente as pesquisas e as teorias em psicologia fisiológica. Embora tenham expressado amplo interesse pelas bases biológicas do comportamen-

to, o inter[#]esse pela fisiologia do aprendizado e da memória foi central em suas contribuições. As questões levantadas por Lashley e Hebb permanecem sendo o foco de muitas das pesquisas atuais (forma de armazenamento da memória; bases da memória recente e passada; natureza das alterações sinápticas que fundamentam a memória; etc.). Uma completa compreensão do aprendizado e da memória necessitam respostas a estas questões e a muitas outras que adicionalmente aumentam a complexidade do assunto. Por exemplo: as experiências sensoriais seriam todas armazenadas, ou apenas algumas seriam previamente selecionadas?

Outra questão central, e que permanece embaracando as teorias do aprendizado e da memória, é em relação aos mecanismos que fundamentam o contr[#]ôle das respostas aprendidas. Deve existir, e há, uma enorme flexibilidade no comportamento resultante de aprendizado de informações específicas (Lashley, 1950 e Tolman, 1951).

Embora ainda não se tenha obtido uma resposta para todas estas questões, achados nas investigações desta última década têm oferecido dados promissores em relação ao local e aos processos sinápticos da memória. Segundo Thompson e colegas, a retenção de uma resposta adquirida parece estar localizada em uma região específica do cerebelo, pelo menos para um tipo de aprendizado em coelhos (Thompson et al., 1982). Existem também extensas evidências de que a experiência altera a ultraestrutura de neurônios corticais (Greenough, 1975, 1984). Estudos realizados em invertebrados (Kandel, 1979, Kandel et al., 1984, Alkon, 1986) e em tecido cerebral in vitro (Lynch e Baudry, 1984) começaram a indicar a natureza das alterações sinápticas que podem ser as bases da memória. Algum progresso também tem sido feito na compreensão dos siste-

mas fisiológicos envolvidos na formação da memória. Atualmente já se dispõe de crescentes evidências de que o armazenamento da memória é regulado por sistemas que não estão envolvidos nos locais de armazenamento propriamente (Mishkin, 1978, 1982; Izquierdo, 1979, 1982, 1984; Squire, 1982; Squire, Cohen e Nadel, 1983), bem como por sistemas hormonais ativados pela experiência (Gold e McGaugh, 1979; McGaugh, 1983; Izquierdo, 1984; Izquierdo e Netto, 1985 a, b).

Trabalho realizado por Squire e Zola-Morgan (1983) em macacos, onde lesavam bilateralmente a amígdala e o hipocampo, mostrou que estes passavam a apresentar uma forma de amnésia comparável ao caso clássico H.M. (excisão bilateral da região temporal medial, Scoville e Milner, 1957). Estes achados sugerem que estas estruturas podem fazer parte de um sistema neural envolvido na regulação, estabelecimento ou consolidação da memória de eventos recentes. Da mesma forma com já descrevia Papez (1937), tais amnésias refletiam danos às estruturas do sistema límbico. Também existem muitas evidências de que a consolidação da memória de experiências recentes é afetada por alterações temporárias no funcionamento cerebral. McDougall (1901) observou que a amnésia retrógrada encontrada em pacientes com traumatismos craneanos poderia ser devida à interferência com a consolidação da memória. Esta teoria estava baseada na hipótese de perseveração-consolidação proposta anteriormente por Müller e Pilzecker (1900). A fim de explicar o fenômeno da menor retenção de um material recentemente adquirido quando outra atividade intervéem entre a aprendizagem inicial e o teste de retenção, estes autores propuseram a existência de um processo neural perseverante. Esse processo parecia facilmente sofrer

o impacto de influências externas e era também considerado como necessário à consolidação do traço de memória para um material de aprendizagem recente. Esta hipótese sugeria que o processo neural iniciado pela memória persistia em uma forma lábil seguindo de uma experiência e tornava-se consolidado com o tempo.

Posteriormente, Hebb (1949) e Gerard (1949) propuseram uma teoria de "dois traços" (dual-trace) na qual uma forma lábil de curta duração reverberante provia uma base para a memória imediata e também para o estabelecimento ou consolidação do traço de longa duração. Embora ainda não esteja claro se as memórias de curto e longo prazo têm bases neuronais diferentes, como sugerido pela teoria do "dual-trace", as pesquisas das últimas três décadas deixam pouca dúvida de que a retenção é alterada por tratamentos administrados pouco tempo após o aprendizado (McGaugh, 1983). Tratamentos como a estimulação elétrica do cérebro, drogas antibióticas e anticonvulsivantes demonstrados em inúmeros trabalhos produzem amnésia retrógrada (Berman e Kesner, 1981; Glickman, 1961, McGaugh e Herz, 1972). Uma outra variedade de tratamentos, por exemplo, drogas analépticas ou estimulantes e outras, incluindo vários hormônios e neurotransmissores, produzem uma facilitação retrógrada da memória (McGaugh, 1966; Evangelista et al., 1970; Izquierdo, 1979, 1984).

Modulação Endógena da Memória

A outra questão que surge adicionalmente a estas observadas e às teorias sobre a memória, é sobre sua regulação (modulação) endógena e se esta modulação ocorre nos mesmos locais de consolidação ou armazenamento e qual os sistemas neurais envolvidos. Muitos estudos realizados nestes últimos anos trouxeram grande contribuição para uma certa compreensão da regulação neuroquímica e fisioló-

gica da memória. O uso de diferentes tratamentos, como ACTH, B-endorfina, adrenalina e tiramina administradas pós-treino em doses altas, têm um efeito amnésico e que este efeito é revertido pela administração das mesmas drogas antes do teste. Também foi observado que cada droga é mais efetiva como um anti-amnésico quando esta é produzida pela administração pós-treino da mesma substância do que quando provocada pelas outras (Izquierdo e Dias, 1983). Estes achados suportam o conceito de que a memória é resultado da interação entre os estados neurohumorais e hormonais presentes após o treino e no momento do teste.

As drogas estimulantes (McGaugh, 1966, 1973) assim como a estimulação elétrica do cérebro (Bloch, 1970, McGaugh e Gold, 1976) e hormônios adrenérgicos e hipofisários (deWied, 1984, McGaugh, 1983) produzem elevação na retenção da memória, quando dadas em doses baixas após o treino, ou no período anterior ao teste. Estes efeitos, assim como os que prejudicam a retenção, são mais efetivos quando administrados nos primeiros minutos após o treino. Outra característica específica de cada tratamento é que seu efeito depende de muitas condições, incluindo a dose ou a intensidade e também o tipo de treino. Em geral, doses baixas de drogas e hormônios e a estimulação de intensidade baixa do cérebro levam a um incremento da retenção, enquanto as doses altas e/ou intensidade elevada do estímulo produzem um decremento (Gold e McGaugh, 1975; 1983).

Muitos trabalhos já demonstraram que a administração pós-treino de diversos hormônios influenciam a retenção, estes incluem a adrenalina, o ACTH e VP, que são normalmente liberados da medula adrenal e da hipófise pelos animais em situação de stress ou quando são estimulados (Bohus e deWied, 1981; deWied, 1980; Gold e Delanoy, 1981; Gold e Van Buskirk, 1975; McGaugh, 1983). Observou-

A imunorreatividade à B-endorfina encontra-se reduzida no diencéfalo de ratos após estes animais terem sido expostos pela primeira vez a qualquer uma das seguintes situações comportamentais: 50 tons (habituação), 50 choques nos pés, 50 tons seguidos de choques num esquema de esqui-va ativa de desvios, esqui-va inibitória de 1 degrau, expo-sição simples ao aparelho de esqui-va sem choque ou choque inevitável (Izquierdo et al., 1980, 1982, 1984; Netto et al., 1985). Este efeito não se observa quando os animais são submetidos uma segunda vez a estas situações. A redu-ção da imunorreatividade à B-endorfina é atribuível à libe-ração e subsequente metabolismo da substância, e correlaci-ona com a novidade inerente nas diversas situações de trei-no e teste (Izquierdo e Netto, 1985). O papel da B-endorfi-na no comportamento poderia ser o de fornecer uma função a-daptativa quando os animais são expostos a uma nova experi-ência por induzir um esquecimento temporário da experiênci-a junto com um estado de alerta ou preparo para o que pos-sa acontecer a seguir, pelo favorecimento simultâneo da lembrança de outras situações que alguma vez foram novas, e cujo conteúdo cognitivo pode ajudar a controlar a situa-ção presente (através de uma fuga, ou uma reação, etc.) (Izquierdo et al., 1984; Izquierdo e Netto, 1985).

Na vida real, as situações são mais complexas do que nas tarefas de treino e teste estudadas em laborató-rios. Os comportamentos não ocorrem isoladamente, mas po-dem ser adquiridos e/ou evocados consecutivamente, e as conseqüências neurohumorais e hormonais das tarefas podem influenciar a memória de outras tarefas. Adicionalmente, algumas situações de treino envolvem a aquisição simultâne-a de vários comportamentos (Izquierdo e Cavalheiro, 1976; Netto et al., 1985), ou o processamento simultâneo de memó-rias diferentes (Izquierdo e Netto, 1985).

Como já foi dito antes, a administração de B-endorfina prévia ao teste tem ação facilitante; e esta ação é centralmente mediada, desde que isto pode ser obtido com a administração intracerebrovascular desta substância, numa dose aproximadamente 1/5 das doses que são efetivas intraperitonealmente (Almeida et al., 1983); 20% da B-endorfina administrada sistemicamente alcança o líquido cérebrovascular em um intervalo de uma hora em ratos e coelhos (Houghten et al., 1980).

No dia-a-dia, os animais não recebem injeções de B-endorfina anteriormente aos testes a que estão naturalmente expostos, mas poderiam passar por treinos com outras tarefas, e estas tarefas intercorrentes podem liberar B-endorfina ou outras substâncias e, desta forma, afetar a performance da sessão teste da tarefa principal.

O primeiro estudo sobre interações de tarefas expôs ratos a uma nova experiência moderadamente estressante 1, 3 ou 6 horas antes do teste de retenção de uma tarefa de esquiva inibitória no dia anterior (Izquierdo e McGagh, 1985). A exposição à nova experiência 1 ou 3 horas antes do teste aumentou o desempenho no teste; o mesmo não foi observado quando a novidade era apresentada 6 horas antes. O efeito estimulante de uma experiência nova sobre a retenção de outra tarefa é mimetizado pela injeção de B-endorfina 1 ou 3, mas não 6, horas antes do teste; e é, como o desta substância, antagonizado pela administração simultânea de naloxone, ou a injeção posterior do bloqueador B-adrenérgico, propranolol (Izquierdo e McGaugh, 1985). O efeito pode ser explicado pela liberação de B-endorfina cerebral, provocada, presumivelmente, pela novidade da tarefa intercorrente (Izquierdo et al., 1984), mais a ativação subsequente de um mecanismo B-adrenérgico talvez relacionado

à sua característica alertante ou estressante (Gold e Delanoy, 1981; McGaugh et al., 1984).

Este efeito com todas características farmacológicas (inibição pelo naloxone dado conjuntamente com a tarefa intercorrente ou pelo propranolol dado antes do teste na tarefa principal) foi recentemente reproduzido em ratos usando-se uma outra modalidade de esquiva inibitória como tarefa acessória (Izquierdo et al., 1986, no prelo). Isto apoia a proposição previamente levantada por Izquierdo e McGaugh (1985), de que o processamento dos mecanismos B-endorfínicos e B-adrenérgicos é sequencial e que o primeiro deveria desencadear-se primariamente para que o posterior possa induzir uma maior facilitação.

O desempenho da retenção de comportamentos previamente adquiridos é facilitado, a princípio, pela exposição à uma situação alertante e de novidade e isto é de óbvio potencial clínico. Os pacientes amnésicos não se queixam tanto de sua incapacidade eventual para aprender coisas novas, mas de sua inabilidade de reter informações prévias, mas significantes (porque estou no hospital?, como é o nome de meu filho mais velho?, etc.) (Izquierdo, 1984). Drogas ou procedimentos que poderiam levá-los a um melhor restabelecimento destas informações são extremamente desejáveis. Procedimentos comportamentais, neste sentido, talvez venham a ser mais recomendáveis do que drogas, porque eles seriam bem menos tóxicos e envolveriam menos efeitos adversos.

OBJETIVOS

Baseado em toda a informação disponível sobre os mecanismos de modulação, retenção e armazenamento da memória, e principalmente com estes últimos dados do efeito fa cilitador sobre a evocação de aprendizados prévios com o u so de tarefas intercorrentes, este trabalho se propõe a de monstrar se estes efeitos também podem ser observados no homem, tanto em indivíduos portadores de patologias que se acompanham ou se caracterizam por amnésia, quanto nos quais não se observam alterações, de qualquer tipo, na memória.

Além do efeito facilitador, per se, também tem por objetivo mostrar se a duração desta ação a exposição à nova experiência se assemelha àquela observada em animais (1, 3 ou 6 horas antes do teste de retenção).

Como será visto, testes neuropsicológicos serão utilizados com a finalidade de avaliar a memória dos indiví duos estudados e se tentará mostrar que nem a idade, nem o grau de escolaridade têm correlação com o desempenho destes testes.

MATERIAL E MÉTODOS

105 pacientes (97 pacientes internados da Santa Casa de Misericórdia e Hospital de Clínicas de Porto Alegre; 8 pacientes privados não hospitalizados), 52 indivíduos jovens, sadios (com idade entre 17 e 31 anos) (funcionários, estudantes universitários, doutorandos e médicos residentes destes hospitais), foram testados em duas tarefas que envolviam a evocação de informações adquiridas durante diversos anos prévios: o reconhecimento de faces famosas (cantores, ex-presidentes, políticos, atores de novelas de TV, desportistas, etc.) (Squire et al, 1984) e a evocação de em que anos ocorreram certos eventos conhecidos (última vez que a Seleção de futebol do Brasil ganhou a Copa do Mundo, quando faleceu a cantora Elis Regina, a data de um famoso incêndio que destuiu um prédio inteiro de uma importante loja |Lojas Renner| no centro da cidade, etc.). Tanto os fatos quanto as faces foram amplamente difundidas pelos meios de comunicação. As faces foram recortadas de jornais e revistas de ampla circulação local. As faces e os eventos escolhidos cobriam os anos entre 1960-1985.

52 pacientes sofriam de alterações de memória de várias origens, e 53 eram pacientes não amnésicos com patologias diversas. Os 52 indivíduos jovens (idade entre 17 e 30 anos) não tinham qualquer antecedente neurológico ou psiquiátrico, nem estavam sob tratamento com nenhuma espécie de medicamento. (Tabela 1)

Desde que não se encontrou uma sobreposição entre os escores obtidos entre os grupos de amnésicos e não amnésicos, os testes realmente servem à sua proposição secundária

ria de assegurar o diagnóstico de amnésia ou dismnésia. Com exceção do estudo inicial sobre correlação entre os testes e a idade e grau de instrução (Figura 1), em que indivíduos normais foram submetidos aos testes uma única vez, nos demais estudos os indivíduos foram submetidos ao teste comportamental 3 vezes com um intervalo de 24 horas entre as exposições. Os testes foram apresentados consecutivamente e consistiam de 10 questões cada (10 faces e 10 eventos). Os eventos foram divididos entre aqueles que ocorreram há mais de 10 anos e menos de 10 anos; para os grupos de indivíduos jovens apenas foram utilizadas questões com menos de 10 anos. As faces (mesmo de pessoas mais velhas, ou já falecidas) como continuavam aparecendo em publicações recentes, foram utilizadas indiscriminadamente. As questões foram empregadas ao acaso, sendo retiradas de dentro de envelopes; e não eram repetidas: cada dia viam 10 diferentes faces ou foram questionados sobre 10 eventos diversos.

Os pacientes de hospital foram testados no leito. Os 8 pacientes privados foram testados em uma sala de uma casa. Os indivíduos jovens foram avaliados na sala de prescrição médica.

Dois tipos de experiência nova foram empregadas: exposição a um novo ambiente por 10 minutos, e a exposição a uma sequência de dígitos (5 sequências de 7 dígitos) (Squire, 1984), aos quais tanto grupos de pacientes amnésicos ou não amnésicos, quanto de indivíduos jovens foram submetidos antes do 2º ou 3º teste. Para os pacientes internados o ambiente novo era uma sala de aula no mesmo andar, à qual não tinham tido acesso prévio. Para os pacientes não internados, o novo ambiente era uma loja de máquinas de escrever recentemente inaugurada no lado oposto da rua, na

qual eles nunca haviam entrado. Para o grupo jovem foi utilizada uma sala de arquivo de traçados eletrencefalográficos no Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde nunca tinham estado. Todos os indivíduos, após terem permanecido 10 minutos no ambiente novo, retornavam ao local onde seriam testados.

As sequências de dígitos eram apresentadas tanto aos pacientes quanto aos indivíduos normais antes do teste e consistiam de 5 sequências de 7 dígitos diferentes cada uma. Era solicitado que lessem os números durante alguns segundos e, após devolvida ao examinador, deveriam repetir a sequência. Para esta tarefa os pacientes não eram retirados do leito, e os normais eram vistos numa sala de prescrição.

A apresentação da nova experiência ocorreu 1, 3 ou 6 horas antes do teste, quer no 2º ou 3º dia (Izquierdo e McGaugh, 1985), para todos os grupos utilizados. Alguns sujeitos foram submetidos a mais de um tratamento (5 jovens 10 pacientes não amnésicos, 10 pacientes amnésicos); e.g., ambiente novo 1 hora antes do teste, dígitos 3 horas antes do teste. Estes indivíduos foram submetidos a pelo menos 5 testes: o primeiro sem, e 2 dos restantes com a exposição as diversas experiências novas.

Os pacientes não eram informados do objetivo de estarem sendo submetidos a estas novas e estranhas experiências (sala ou dígitos) e não sabiam se seriam testados novamente ou não após esta nova situação. O mesmo sucedeu-se com os indivíduos jovens.

Os testes de faces famosas tinham um escore máximo de 20. Respostas corretas acarretavam 2 pontos; parcialmente correta ("Ele é um ator, mas não lembro seu nome") signi

ficava 1 ponto; respostas erradas ou não respondidas, 0 ponto. O teste de fatos mais importantes tinham um escore máximo de 30 pontos. Respostas corretas ("a Seleção da Itália ganhou pela última vez a Copa do Mundo de Futebol em 1982") recebiam 3 pontos; erros de mais ou de menos 1 ano, 2 pontos; erros de até 5 anos, 1 ponto; sem resposta, 0 ponto.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste de múltiplas médias de Duncan.

DESCRIÇÃO DOS CASOS - PACIENTES AMNÉSICOS

1. I.T.S., 44 anos, feminina, preta. Internou por quadro secundário à acidente vascular cerebral hemorrágico. Paciente hipertensa há 20 anos, já esteve internada em outras ocasiões, sendo uma delas por encefalopatia hipertensiva. Apresentava déficit de memória cobrindo alguns anos anteriores, alteração de força à D (hemiparesia) e sinal de Babinski à D e apraxias motoras.

2. O.P.S., 34 anos, masculino, branco. Internou por traumatismo craneo-encefálico consequente à luta corporal. Iniciou, após o trauma, com alteração de sensório e paresia MSE. Realizou angiografia cerebral num hospital de Osório que mostrou desvio fronto-temporal D, sugerindo hematoma. Submetido à craniotomia fronto-temporal D onde foi ressecado hematoma extradural sub-agudo, volumoso, sólido na região temporal D. Após cirurgia apresentou quadro caracterizado por déficit de memória, sem outras alterações neurológicas.

3. E.S.L., 36 anos, feminina, branca. Paciente com quadro caracterizado por dificuldade de marcha, cefaléia holocraneana esporádica e alteração de memória global. À pneumoencefalografia apresentava aumento dos ventrículos. Tinha história de cirurgia de aneurisma intracraniano há aproximadamente 5 anos. Arteriografia cerebral mostrava sub-oclusão da artéria carótida D. Diagnóstico de Síndrome de Hakim-Adams (hidrocefalia de pressão normal). Submetida à derivação ventriculo-peritoneal.

4. A.P.R., 57 anos, feminina, branca. Paciente com quadro iniciado em 1983 e agravando-se progressivamente

te, caracterizado por déficit de memória (mais importante da memória recente), distúrbio de marcha (pequenos passos), fraqueza nos membros inferiores, alterações esfínterianas e hidrocefalia de pressão normal. Realizou tomografia computadorizada cerebral que mostrava hidrocefalia de Iº, IIº e IIIº ventrículos e atrofia cortical (Síndrome de Hakim-Adams). Submetida a derivação ventrículo-peritoneal.

5. F.M.N., 60 anos, feminina, branca. Paciente internou com diagnóstico de tumor de lobo frontal E. Quadro iniciado há aproximadamente 2 anos antes da baixa, caracterizado por cefaléia, tonturas, posteriormente déficit motor D e alterações de memória importantes e globais. Submetida à cirurgia para excisão de tumor (meningeoma).

6. A.F.S., 27 anos, masculino, branco. Internado por traumatismo craneo-encefálico, apresentando quadro confusional e déficit de memória global.

7. J.B.F., 64 anos, masculino, branco. Paciente internado semi-comatoso, após melhora de nível de consciência mostrava quadro demencial, com hemiparesia E, síndrome de Horner à D e déficit de memória. Realizou tomografia computadorizada cerebral que não evidenciou alterações significativas. Diagnóstico de acidente vascular de tronco cerebral.

8. A.M., 61 anos, feminina, preta. Paciente internou para investigar hemorragia digestiva. Solicitada a avaliação neurológica por apresentar quadro demencial associado. Diagnóstico de demência pré-senil tipo Alzheimer.

9. J.B.B., 66 anos, masculino, branco. Paciente internado para investigar quadro caracterizado por déficit

de memória e eventualmente confusão. Três anos antes desta internação foi submetido à endarterectomia carotídea E e iniciado tratamento para hipertensão arterial sistêmica. Realizou tomografia computadorizada cerebral que mostrou dilatação ventricular e assimetria, com predomínio à E. Aspecto tomográfico de atrofia córtico-subcortical difusa assimétrica.

10. C.C.D., 69 anos, feminina, branca. Paciente internou por alteração súbita de visão acompanhada de déficit global de memória. Diabética, portadora de doença arteriosclerótica e cardiopatia isquêmica. Realizou tomografia computadorizada cerebral que mostrou acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico occipital E, comprometendo o giro hipocampal E e alterações relacionadas com atrofia encefálica difusa.

11. C.B.P., 54 anos, feminina, branca. Internada para investigar comprometimento cerebral por metástases de carcinoma pulmonar. Apresentando déficit de memória importante e hemiparesia D. Realizada tomografia computadorizada cerebral que mostrou diversas lesões metastáticas (região parietal D, região parieto-temporo-occipital E, com efeito de massa nítido desviando a linha média para à D).

12. M.A.T., 47 anos, masculino, branco. Paciente internou com quadro depressivo importante, déficit de memória, sinais de comprometimento meningorradiculares, e hipertermia. Feito diagnóstico de meningoencefalite tuberculosa.

13. G.A.M., 63 anos, masculino, branco. Paciente internado para controle de quadro severo de Psicose Ma

níaco-Depressiva. Sintomas iniciados há 2 anos desta internação, de difícil manejo com terapêutica farmacológica, com várias tentativas de suicídio e estado depressivo grave. Submetido à 4 sessões de eletroconvulsivoterapia (ECT) nesta internação, vindo a apresentar déficit de memória importante subsequentemente.

14. E.A.G., 44 anos, masculino, branco. Internado para investigar distúrbio de conduta e déficit de força à D. Paciente etilista e tabagista pesado. Realizou tomografia computadorizada cerebral que evidenciou área de isquemia em território da artéria cerebral anterior.

15. J.J., 30 anos, masculino, branco. Paciente internou em estado de mal epilético. Sem história de traumatismo ou outras. Sem alterações nos exames realizados, ficando com diagnóstico de epilepsia idiopática. Apresentava na internação quadro confusional acompanhado de déficit de memória.

16. M.I.G., 39 anos, feminina, branca. Paciente internou para investigar quadro caracterizado por cefaléia intensa, de início súbito, perda de consciência por breves momentos, vômitos e confusão progressiva. Exame de líquido com aspecto hemorrágico e hipertenso. Submetida à craneotomia frontal para dissecação de aneurisma das artérias pericalosas D e E.

17. A.T., 51 anos, masculino, branco. Internado por quadro ictal com cefaléia súbita e perda de consciência por alguns minutos. Permanecendo com cefaléia e dor cervical até a baixa. Avaliado em hospital do interior do estado e encaminhado com hipótese diagnóstica de hemorragia subaracnóide. Realizada angiografia cerebral que mos-

trou aneurisma sangrante da artéria comunicante anterior. Submetido à craneotomia para ressecção de hematoma.

18. E.G.M., 69 anos, masculino, branco. Paciente internou com quadro de Insuficiência Cardíaca Congestiva descompensada, durante a internação desenvolveu hemiparesia à D, déficit de memória, acompanhado de outras complicações clínicas. Diagnóstico de AVC isquêmico.

19. N.A., 55 anos, feminina, branca. Internou para investigar quadro de depressão aguda, acompanhado de déficit de memória e cefaléia. Paciente hipertensa em tratamento prévio em regime ambulatorial. Realizou exame eletrencefalográfico que mostrou comprometimento lesional difuso à E.

20. J.A.V., 25 anos, masculino, branco. Paciente internado pós traumatismo craneo-encefálico (TCE), apresentando quadro confusional. Rx de crânio mostrava fratura de temporal D, sem outros comprometimentos neurológicos.

21. N.T.S., 62 anos, masculino, branco. Paciente internado com diagnóstico de Síndrome Pseudo-bulbar. Apresentando déficit de memória passada e recente.

22. A.D.F., 60 anos, masculino, branco. Internado para investigar quadro caracterizado por alterações de marcha e amnésia. Diagnóstico de Demência pré-senil.

23. A.F.C., 49 anos, masculino, branco. Paciente internou com quadro de cefaléia súbita, hemiparesia à E e déficit de memória. Realizada tomografia computadoriza

da que evidenciou lesão isquêmica fronto-parietal D.

24. A.S., 67 anos, masculino, branco. Internado por apresentar quadro de Demência Senil e investigar outras alterações clínicas (infecção respiratória).

25. A.R., 62 anos, masculino, branco. Paciente internado com quadro de acidente vascular cerebral isquêmico em região fronto-parietal D. Apresentava déficit global de memória.

26. A.A., 60 anos, masculino, branco. Internado por déficit de força à D, de aparecimento súbito e cefaléia. Diagnóstico de acidente vascular isquêmico cerebral, acompanhado de alterações de memória.

27. I.G., 49 anos, masculino, branco. Paciente com quadro depressivo severo, em tratamento psicoterápico. Alcoolista recuperado.

28. C.R., 13 anos, feminina, branca. Internada para investigação de comprometimento de memória, alterações de nervos craneanos e mal-formação cerebral. Realizada tomografia computadorizada cerebral que evidenciou platibasia.

29. B.S., 54 anos, masculino, branco. Paciente com queixa de perda de memória há 1 ano, com diagnóstico de demência pré-senil.

30. A.L., 40 anos, feminina, branca. Internada para investigação de doença hipertensiva. Apresentava, concomitantemente, déficit de memória global.

31. A.A., 66 anos, feminina, branca. Paciente internada para ajuste de medicação anti-diabética. Soli-

citada avaliação neurológica por apresentar alterações de memória, déficit de força à D. Feito diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico.

32. A.G., 48 anos, masculino, branco. Paciente apresentando quadro de depressão importante nos últimos meses, em esquema terapêutico anti-depressivo. Alcoolista recuperado.

33. N.M., 67 anos, feminina, branca. Paciente alcoolista com quadro de Korsakoff.

34. A.R., 57 anos, feminina, branca. Paciente com quadro de demência tipo Alzheimer.

RESULTADOS

Os resultados do estudo de correlação são mostrados na Figura 1. Os coeficientes de correlação (r) entre idade e escolaridade, ou entre qualquer destas duas variáveis e o desempenho tanto no teste de eventos quanto no de faces, estavam todos bem abaixo dos níveis de significância. Desta forma, o desempenho nestes testes não parece ser uma função da idade ou do grau de instrução do indivíduo, e a informação relevante a estes testes presume-se que sejam do tipo de conhecimento geral adquirido através do contato com os meios de comunicação os quais estão, mais ou menos, igualmente disponíveis à população como um todo.

Os resultados do estudo principal estão demonstrados na Figura 2 (teste de faces famosas) e na Figura 3 (teste de eventos importantes). A linha de base (média + erro padrão de todos os escores nos dois dias sem exposição prévia a uma experiência nova) era mais elevada no grupo de voluntários jovens do que no grupo de pacientes não amnésicos; e mais alta em ambos os grupos do que nos pacientes amnésicos, para os dois testes. Em todos os grupos, em ambos os testes, a exposição a uma experiência nova 1 ou 3, mas não 6, horas antes da sessão teste, elevava, significativamente, o desempenho.

Como já demonstrado por outros autores (Corkin et al., 1985), não é possível se distinguir em subgrupos dentro da população de amnésicos (depressões, doença de Alzheimer, doença cerebrovascular/multiinfarto, tumores cerebrais, traumatismos craneoencefálicos e outros) com base

na performance de cada teste ($F(4,47)=1,7$ para o teste de faces famosas, $1,6$ para o teste de eventos importantes, para $p > 0,1$).

TABELA 1. Diagnósticos clínicos dos dois grupos de pacientes.

PACIENTES NÃO AMNÉSICOS (n=53)		PACIENTES AMNÉSICOS (n=52)	
Neuropatia periférica	8	Depressão	10
Doença do colágeno	8	Demência senil tipo	
Diabete mellitus	4	Alzheimer	9
Doença hipertensiva	4	Acidente cerebrovascular	8
Infecção urinária	3	Multiinfarto	4
Pneumonia	3	Aneurisma de artéria ce-	
Tuberculose pulmonar	3	rebral	4
Doença de Kugelberg-Wellander	2	Trauma craneoencefálico	4
Angina de peito	2	Malformação cerebral	3
Úlcera duodenal	2	Alcoolismo (Korsakoff)	2
acidente por arma de fogo	2	Hidrocefalia de pressão	
Carcinoma pulmonar	2	normal	2
Adenocarcinoma de tireóide	2	Síndrome pseudo-bulbar	2
Cálculo renal	2		
Síndrome de Wallenberg	1		
Poliarterite nodosa	1		
Cervicobraquialgia	1		
Derrame pleural	1		
Mioma Uterino	1		
Hemoglobinúria	1		

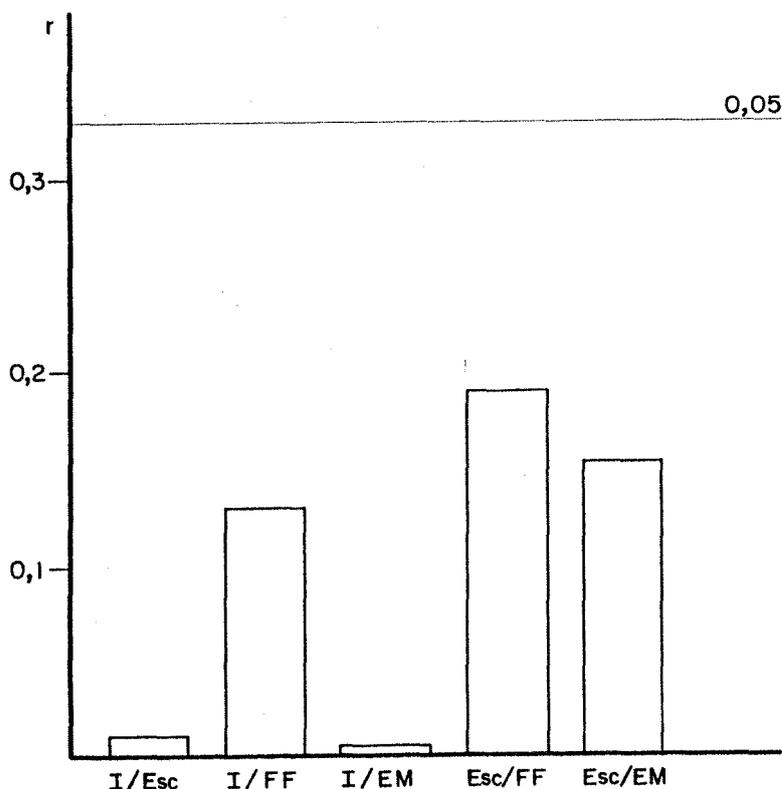


FIGURA 1. Coeficientes de correlação (r) entre idade (I) e escolaridade (Esc), e entre estas duas variáveis e os escores nos testes de faces famosas (FF) e eventos importantes (EM), em 26 voluntários normais.

Observar que todos os valores de r estão abaixo do nível de significância de 0,05, representado por uma linha horizontal. a média + o erro padrão dos escores deste grupo foram $10,73 + 0,45$ para o teste de faces famosas, e $14,46 + 0,39$ para o teste de eventos importantes. Estes valores não são significativamente diferentes daqueles do grupo de pacientes não amnésicos representados nas Figuras 2 e 3, em teste "t" para uma $p = 0,05$.

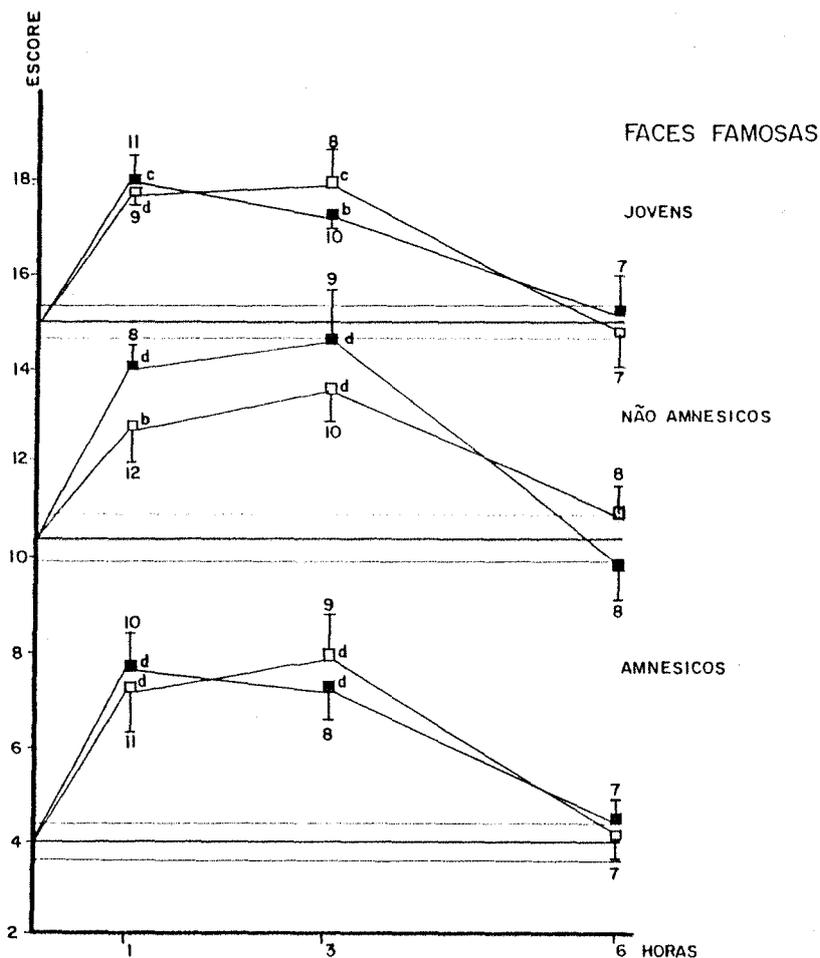


FIGURA 2. Efeito facilitatório de uma experiência apresentada antes da sessão teste nos escores da tarefa de faces famosas em jovens voluntários saudáveis ($n=52$), pacientes não amnésicos ($n=53$), e pacientes amnésicos ($n=52$).

As linhas horizontais indicam as médias e os erros padrão dos escores dos três grupos nos dois dias nos quais foram examinados sem a exposição a uma nova experiência. Os escores representados pelas três "linhas de base" foram significativamente diferentes das demais, para $p=0,01$, em um teste de Duncan para múltiplas médias. Os quadrados brancos representam os escores 1, 3 ou 6 horas após terem sido submetidos à tarefa das sequências de dígitos como experiência nova; os quadrados pretos indicam os escores de 1, 3 ou 6 horas após terem sido colocados numa sala desconhecida. As barras verticais representam os erros padrões. Os escores de 1 ou 3, mas não 6, horas após a experiência nova foram significativamente diferentes dos da linha de base, no teste de faces famosas, no teste de Duncan para múltiplas médias. b, $p < 0,01$; c, $p < 0,005$; d, $p < 0,001$.

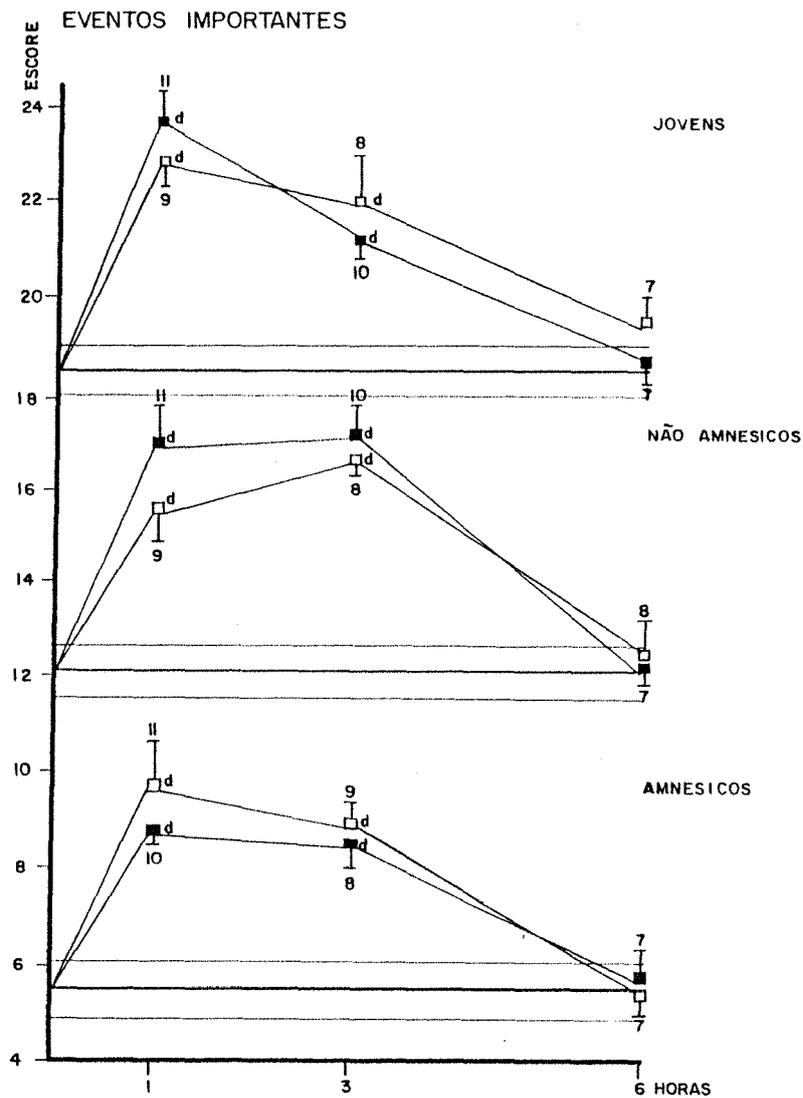


FIGURA 3. Efeito facilitatório de experiências novas apresentadas antes do teste nos escores da tarefa de eventos importantes em jovens voluntários saudáveis ($n=52$), pacientes não amnésicos ($n=53$), e pacientes amnésicos ($n=52$).

Como na figura 2, mas para teste de eventos importantes. Neste teste, todos os escores em 1 ou 3 horas da apresentação da nova experiência foram significativamente mais altos quando comparados com os escores da linha de base para uma $p < 0,001$, em um teste de Duncan para múltiplas médias.

DISCUSSÃO

Os presentes achados reproduzem no homem o efeito facilitatório de uma nova experiência em testes de retenção observado previamente em camundongos (Izquierdo e McGaugh, 1985) e ratos (Izquierdo et al., 1986). A exposição à nova situação no 2º ou 3º dia levou a uma elevação dos escores dos dois testes utilizados em todos os grupos estudados. Não se pode afirmar, no entanto, que este efeito seja explicado pelo mesmo mecanismo demonstrado nos animais de experimentação, ou seja, uma ativação sequencial do sistema B-endorfínico cerebral e um mecanismo B-adrenérgico (Izquierdo e McGaugh, 1985). Porém as características observadas quanto às condições próprias da nova tarefa, seus efeitos sobre o indivíduo (o fato de provocar uma forma moderada de stress em alguns, curiosidade ou alerta em outros, mas sempre envolvendo alguma reação com leves características emocionais) e os resultados obtidos nos escores após a experiência levam a uma suposição de equivalência de mecanismos.

Outro aspecto reproduzido aqui é a duração do efeito facilitador da tarefa principal pela tarefa intercorrente 1 e 3 horas antes do teste, e não 6 horas, quando não se observa qualquer efeito favorável sobre a evocação. A duração é idêntica à observada em camundongos (Izquierdo e McGaugh, 1985) e em ratos (Izquierdo et al., 1986), utilizando a exposição a um ambiente novo como tarefa intercorrente, e a evocação de uma esQUIVA inibitória aprendida 1 dia antes, como tarefa principal.

O efeito facilitador da nova experiência foi observado nos três grupos: pacientes amnésicos, não amnésicos e

jovens. O grau de facilitação, isto é, o incremento no resultado dos testes após a exposição a estas novas situações, foi similar nos três grupos; mas sua expressão percentual foi bem diferente. Enquanto os amnésicos apresentaram uma elevação em torno de 100%, nos pacientes não amnésicos e nos jovens este incremento representava 25 a 30%.

Se o efeito facilitador das experiências novas envolve no humano os mesmos mecanismos observados no camundongo e no rato, é de supor que nos pacientes amnésicos a ação dos mecanismos B-endorfínicos e B-adrenérgicos cerebrais se manifeste em áreas não lesadas, possibilitando a evocação de material previamente armazenado e cuja disponibilidade estivesse bloqueada pela alteração em um outro sistema cerebral (segundo o local da injúria). Como os pacientes apresentavam lesão de diferentes etiologias e localizações, é difícil imaginar que uma rede tão extensa e com danos em regiões diversas pudessem levar a falhas funcionalmente paralelas, porém o que se observou nos pacientes estudados foi um paralelismo no produto das disfunções. Segundo Corkin et al. (1985), pacientes com amnésia global avaliados com testes neuropsicofisiológicos não apresentam diferenças quanto a etiologia, mas apenas quanto a severidade da perda, e levanta um interesse particular na extensão da interferência destas lesões com as vias colinérgicas.

Uma outra questão que surge aqui e que cabe ser melhor analisada é quanto a diferença nas médias dos escores para faces e eventos entre o grupo de indivíduos não amnésicos e o grupo de jovens. Este último era constituído de alunos do 6º ano do Curso Médico estagiando nos serviços dos hospitais onde o trabalho foi realizado, de médicos residentes dos mesmos locais, e de outras pessoas de idade similar e nível universitário semelhante, e obtiveram um

escore médio significativamente mais elevado que o do outro grupo. Com o objetivo de verificar se esta variação poderia ser devida à faixa etária e/ou nível de instrução aplicou-se os testes em indivíduos de diferentes faixas etárias e graus de instrução, procurando-se parear por semelhança de idade e diferente nível de escolaridade. Não se observou correlação significativa entre estas características, mostrando que tanto a idade quanto o grau de instrução não determinavam diferenças nos testes de evocação de memória.

A explicação para que o grupo de residentes, doutorandos e jovens universitários tenham apresentado escores tão mais elevados em relação aos demais indivíduos seria pelas condições da atividade que estão desenvolvendo naquele período, requerendo a manutenção de uma memória tanto para faces (diferir um grande grupo de pacientes evoluídos diariamente), quanto para os anos (lembrar datas relativas a início de sintomatologias, uso de drogas, datas de exames ou provas, etc.), o que por si só já se constitui num estímulo facilitador, ou num exercício, para a constante evocação de material estocado.

A discussão quanto às diversas patologias (diferentes etiologias) estudadas acompanhadas ou caracterizadas por amnésia e o fato de terem sido utilizados dois tipos de testes de evocação padronizados, baseia-se principalmente nos achados prévios de Corkin et al. (1985). Neste estudo, a questão principal era se as doenças neurológicas que diferem em etiologia ou nas que diferem pelas regiões afetadas produziam fundamentalmente amnésias globais não similares. Os resultados mostraram que os indivíduos com amnésia global, se agrupados de acordo com a etiologia ou conforme o local da lesão diferiam na severidade dos défices,

mas não no padrão destes. Estes achados de diferenças quantitativas mas não qualitativas, no entanto, são consistentes com a visão de que haja uma forma de amnésia resultante da invasão de um único sistema neural de aprendizado de fatos, e também nos mostra que as diferentes formas de amnésia não podem ser distinguidas por testes neuropsicológicos.

As diversas patologias que produzem alterações de memória nos pacientes aqui estudados, em geral, se caracterizavam por uma série de outros sinais e sintomas, porém toda e qualquer alteração que, através de outros mecanismos que não amnésicos, acarretassem dificuldade dos testes ou que poderiam levar a falsos escores eram afastadas, como por exemplo, disfasias, afasias, agnosias visuais, surdez, acuidade visual prejudicada, etc. Portanto os escores realmente refletiam a capacidade de recuperar materiais previamente adquiridos. Por outro lado, o próprio escore serve como método diagnóstico (Squire et al., 1984).

Observando-se os resultados, constatamos que o efeito facilitador, produzido tanto pelo novo ambiente quanto pelas sequências de dígitos, não difere em nenhum dos grupos. Isto indica que a exposição a estas novas e inesperadas situações ativam os mesmos mecanismos e que levam a um estado de alerta ou preparo para outras tarefas ou situações que possam ser expostos. Todos os indivíduos, mesmo aqueles com quadros depressivos severos, apresentaram uma modificação em seu estado "afetivo", refletindo, provavelmente uma ação neurohumoral endógena, que poderia estar relacionada com a ativação de um sistema B-adrenérgico, como já observado em ratos (Izquierdo et al., 1986).

Apesar da constatação de tal ação sobre a memória

com a utilização de um mecanismo simples, sem qualquer efeito colateral ou nocivo para os pacientes, não podemos ainda postular que estes dados tenham qualquer valor terapêutico na tentativa de aliviar os sintomas da amnésia. No entanto estes resultados sugerem que o uso de terapias baseadas na exposição de pacientes amnésicos a novos estímulos e/ou situações podem ser de grande ajuda; e que a procura de drogas que tenham efeito estimulador sobre as áreas cognitivas através dos sistemas B-endorfínicos e B-adrenérgicos cerebrais (veja Izquierdo, 1984) parece ser válido.

CONCLUSÕES

Os escores mais elevados que constituem a linha de base do grupo de jovens voluntários nos dois testes não parecem resultar de seu alto nível educacional (todos os indivíduos neste grupo tinham 1 ou mais anos de formação universitária; e em torno da metade dos pacientes tinham apenas cursado o 1º grau). O desempenho elevado mostrado pela linha base no grupo de jovens pode ser explicado pela sua alta motivação (eles estavam cientes, sabiam que faziam parte de uma investigação), ou pela sua grande prática díaria com as informações inerentes aos testes (pessoas jovens, particularmente estudantes universitários, e mais especificamente estudantes de Medicina e médicos residentes, são constantemente forçados a lembrar rostos e datas).

Os presentes resultados reproduzem no homem a elevação dos escores de memória pela apresentação de uma nova experiência antes da sessão teste. Claramente, este não é um efeito cognitivo: permanecer em uma sala estranha por 10 minutos, ou aprender sequências de números são informacionalmente irrelevantes à face de um ex-presidente ou ao ano em que a seleção brasileira de futebol ganhou pela última vez a Copa do Mundo.

A similaridade tanto em natureza quanto em duração do efeito no homem, ratos e camundongos sugere que este se deva a um mecanismo neurohumoral semelhante.

Nos ratos e camundongos, o mecanismo parece ser uma ativação consecutiva, primeiramente de um sistema B-endorfínico, e, então, de um sistema B-adrenérgico cere-

brais, e um mecanismo colinérgico muscarínico. Estes resultados, no entanto, não nos fornecem dados para saber se estes mecanismos também são base para tais efeitos no homem.

O efeito facilitatório das novas experiências sobre a memória é de magnitude similar em todos os grupos, mas enquanto representa uma elevação de em torno de 30% nos voluntários jovens e não amnésicos, representa um incremento de mais de 100% nos amnésicos. Desta maneira, o efeito pode vir a servir como princípio para terapias baseadas na exposição a novas experiências não estressantes e levemente estimulantes, com o objetivo de aliviar a sintomatologia de pacientes amnésicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- * ALKON, D. L., SAKAKIBARA, M., FORMAN, R., HARRIGAN, J., LEDERHENDLER, I., FARLEY, J. Reduction of two voltage-dependent K^+ currents mediates retention of a learned association. *Behavioral and Neural Biology*, 1985, 44: 278-300.
- * ALMEIDA, M.A.M.R., KAPCZINSKI, F.P., IZQUIERDO, I. Memory modulation by posttraining intraperitoneal, but not intracerebroventricular, administration of ACTH or epinephrine. *Behavioral and Neural Biology*, 1983, 16: 333-337.
- * BERMAN, R.F., KESNER, R.P. Electrical stimulation as a tool in memory research. In M.M. Patterson e R.P. Kesner (Eds) *Electrical stimulation research techniques*, New York: Academic Press, 1981.
- * BLOCH, V. Facts and hypothesis concerning memory consolidation. *Brain Research*, 1970, 24: 561-575.
- * BOHUS, B. e de WIED, D. actions of ACTH and MSH-like peptides on learning, performance and retention. In J. L. Martinez Jr., P.A. Jensen, R.B. Messig, H. Rigter e J.L. McGaugh (Eds) *Endogenous peptides and learning and memory processes*. New York: Academic Press, 1981.
- * CORKIN, S., COHEN, N.J., SULLIVAN, E.V., CLEGG, R.A., ROSEN, T.J. Analyses of global memory impairments of different etiologies. In Olson, D.S., Gaenger, E., Corkin, S. (Eds) *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1985, 44: 10-40.
- * EVANGELISTA, A.M., GATTONI, R.C., IZQUIERDO, I. Effect of amphetamine, nicotine and hexamethonium on performance of a conditioned response during acquisition and extinction trials. *Pharmacology*, 1970, 3: 91-96.

- * GERARD, R.W. Physiology and psychiatry. American Journal of Psychiatry, 1949, 106: 101-173.
- * GLICKMAN, S.E. Perseverative neural processes and consolidation of the memory trace. Psychological Bulletin, 1961, 58: 218-233.
- * GOLD, P.E. & VAN BUSKIRK, R.B. Facilitation of time-dependent memory processes with post trial epinephrine injections. Behavioral Biology. 1975, 13: 145-153.
- * GOLD, P.E. & MCGAUGH, J.L. A single trace, two-process view of memory storage processes. In D. Deutsch & J.A. Deutsch (Eds). Short-term memory. New York. Academic Press, 1975.
- * GOLD, P.E. & MCGAUGH, J.L. Endogenous modulators of memory storage processes. In L. Carenza, P. Pancheri & L. Zichella (Eds). Clinical psychoneuroendocrinology in reproduction. London: Academic Press, 1978.
- * GOLD, P.E. & DELANOY, R.L. ACTH modulation of memory storage processing. In J.L. Martinez Jr., R.A. Jensen, R.B. Messig, H. Richter & J.L. McGaugh (Eds) Endogenous peptides and learning and memory processes. New York: Academic Press, 1981.
- * GREENOUGH, W.T. Structural correlates of information storage in the mammalian brain: a review and hypothesis, Trends in Neurosciences, 7: 229-233, 1984.
- * GREENOUGH, W.T. Experimental modification of the developing brain. American Scientist, 1975, 63: 37-46.
- * HAWKINS, R.D. & KANDEL, E.R. Steps toward a cell biological alphabet for elementary forms of learning. In Neurobiology of Learning and Memory. Guilford Press, New York, 385-404, 1984.
- * HEBB, D.O. The organization of behavior. New York: Wiley, 1949.
- * HOUGHTEN, R.A., SWANN, R.W. & LI, C.H. β -endorphin: stability, clearance behavior and entry into the central nervous system after intravenous injection of the tritiated

- peptides in rats and rabbits. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 70: 4588-4591, 1980.
- IZQUIERDO, I., Effect of naloxone and morphine on various forms of memory in the rat: Possible role of endogenous opiate mechanisms in memory consolidation. Psychopharmacology, 1979, 66: 199-203.
- IZQUIERDO, I. B-endorphin and forgetting. Trends in Pharmacological Sciences, 1982, 3: 455-457.
- IZQUIERDO, I. Endogenous state dependency: Memory depends on the relation between the neurohumoral and hormonal states present after training at the time of testing. In Neurobiology of Learning and Memory, G. Lynch, J.L. McGaugh & N. Weinberger (Eds), New York, Guilford Press, 1984, 333-350.
- IZQUIERDO, I. Memory enhancing drugs: A drug boom of the near future? Trends in Pharmacological Sciences, 1984, 5: 493-494.
- IZQUIERDO, I. & CAVALHEIRO, E.A. Three main factors in rat shuttle behavior: Their pharmacology and sequential entry in operation during a two way avoidance session. Psychopharmacology, 1976, 49: 145-157.
- IZQUIERDO, I., SOUZA, D.O., DIAS, R.D., CARRASCO, M.A.; PERRY, M.L., EISENGER, S., ELISABETSKY, E., VENDITE, D. B-endorphin causes retrograde amnesia and is released from the rat brain by various forms of training and stimulation. Psychopharmacology, 1980, 70: 173-177.
- IZQUIERDO, I., DIAS, R.D., PERRY, M.L., SOUZA, D.O., ELISABETSKY, E., CARRASCO, M.A. A physiological amnesic mechanism mediates by endogenous opioid peptides and its possible role in learning. In Neuronal Plasticity and Memory Formation, C.A. Ajmone-Marsan & H. Matthies (Eds) New York, Raven Press, 1982, 89-111.
- IZQUIERDO, I., SOUZA, D.O., DIAS, R.D., CARRASCO, M.,

- VOLKMER, N., PERRY, M.L., NETTO, C.A. Effect of various behavioral training and testing procedures on brain B-endorphin-like immunoreactivity, and the possible role of B-endorphin in behavioral regulation. *Psychoneuroendocrinology*, 1984, 9: 381-389.
- * IZQUIERDO, I. & DIAS, R.D. Endogenous state-dependency: memory regulation by posttraining and pretraining administration of ACTH, B-endorphin, adrenaline and tyramine. *Braz. J. Med. Biol. res.*, 1983, 16: 55-64.
- * IZQUIERDO, I. & MCGAUGH, J.L. Effect of a novel experience prior to training or testing on retention of an inhibitory avoidance task in mice: Involvement of an opioid system. *Behavioral & Neural Biology*, 1985, 44: 228-238.
- * IZQUIERDO, I. & NETTO, C.A. Factors that influence retrieval measured 0, 3 or 6 hours after inhibitory avoidance training. *Behavioral & Neural Biology*, 1985, 43: 260-273.
- * IZQUIERDO, I. & NETTO, C.A. The role of B-endorphin in memory regulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1985, 444: 162-167.
- * IZQUIERDO, I., NETTO, C.A., CHAVES, M.F., QUILLFELDT, J. GIANLUPI, A., OLIVEIRA, C. Role of B-endorphin and other mechanisms in the simultaneous and consecutive processing of new and old memories. In *Information Processing in the Brain*, H. Matthies (Eds), Pergamon Press, London, 1986, no prelo.
- * KANDEL, E.R. Cellular insights into behavior and learning. *The Harvey Lectures, Series 73*, pp. 19-92. New York: Academic Press, 1979.
- * LASHLEY, K.S. In search of the engram. *Symposium of the Society for Experimental Biology*, 1950, 4: 454-482.

- LYNCH, G. & BAUDRY, M. The biochemistry of memory: A new and specific hypothesis. *Science* (Washington, DC) 224: 1057-1063.
- MCDUGALL, W. Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtniss, by G.E. Müller e A. Pillzecker. *Mind*, 1901, 10: 388-394.
- MCGAUGH, J.L. Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 1966, 153: 1351-1358.
- MCGAUGH, J.L. & HERZ, M.J. *Memory consolidation*. San Francisco: Albion, 1972.
- MCGAUGH, J.L. Drug facilitation of learning and memory. *Annual Review of Pharmacology*, 1973, 13: 229-241.
- MCGAUGH, J.L. & GOLD, P.E. Modulation of memory by electrical stimulation of the brain. In M.R. Rosenzweig e E. L. Bennett (Eds), *Neural Mechanisms of Learning and Memory*. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1976.
- MCGAUGH, J.L. Hormonal influences on memory storage. *Journal of the American Psychological Association*. 1983, 38: 161- 174.
- MCGAUGH, J.L., LIANG, K.C., BENNETT, C., STERNBERG, D.B. Adrenergic Influences on Memory Storage: Interaction of Peripheral and Central Systems. In *Neurobiology of Learning and Memory*, Lynch, G., McGaugh, J.L., Weinberger, N.M. (Eds), New York, Guilford Press, 1984, 313-332.
- MISHKIN, M. Memory in monkeys severely impaired by combined but not separate removal of amigdala and hippocampus. *Nature*, 1978, 273: 297-298.
- MISHKIN, M. A memory system in the monkey. In *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, London: The Royal Society, 1982.
- MULLER, G.E. & PILLZECKER, A. Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtniss. *Zeitschrift für Psychologie*, 1900, 1: 1-288.

- *NETTO, C.A., DIAS, R.D., IZQUIERDO, I. Interaction between consecutive learnings: Inhibitory avoidance and habituation. *Behavioral & Neural Biology*, 1985, 44: 515-520.
- *PAPEZ, J.W. A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 1937, 38: 725-743.
- *PAVLOV, I.P. (1927) *Conditioned Reflexes*. Translated and Edited by G. U. Anrep. (Republished, 1960) Dover Publications, Inc., New York.
- *SCOVILLE, L.R. & MILNER, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1957, 20: 11.
- *SQUIRE, L.R. The neuropsychology of human memory. *Annual Review of Neuroscience*, 1982, 5: 241-273.
- *SQUIRE, L.R., COHEN, N.J., NADEL, L. The medial temporal region and memory consolidation: A new hypothesis. In H. Weingartner & E. Parker (Eds). *Memory consolidation*. Hillsdale, N.J.: Erlbaum, 1983.
- *SQUIRE, L.R. & ZOLA-MORGAN, S. The neurology of memory: The case for correspondence between the findings of man and non-human primate. In J.A. Deutsch (Ed), *The physiological basis of memory* (2nd. ed.) New York: Academic Press, 1983.
- *SQUIRE, L.R., COHEN, N.J. & ZOUZOUNIS, J.A. Preserved memory in retrograde amnesia: sparing of a recently acquired skill. *Neuropsychologia*, 1984, 22: 145-152.
- *THOMPSON, R.F., BERGER, T.W., BERRY, S.D., CLARK, G. KETTNER, R.N., LAVOND, D.G., MAUK, M.D., MCCORMICK, D.A., SOLOMON, P.R. & WEISZ, D.J. Neuronal substrates of learning and memory: Hippocampus and other structures. In C.D. Woody (Ed) *Conditioning: Representation of involved neural functions*. New York: Plenum Press, 1982.

*TOLMAN, E.C. Collected papers in psychology. Berkeley University of California Press, 1951.

*deWIED, D. Pituitary neuropeptides and behavior. In Central Regulation of the Endocrine System. K. Fuxe, T. Hokfelt e R. Luft (eds) Plenum Press, New York, 1980.

*de WIED, D. Neurohypophyseal Hormone Influences on Learning and Memory Process, in Neurobiology of Learning and Memory, G. Lynch, J.L. McGaugh & N. Weinberger (Eds), New York, Guilford Press, 1984.