

**Geraldo Majela Garcia Primo**

**COMUNICAÇÃO MENTE-CORPO E PSICOTERAPIA:  
UMA PERSPECTIVA NA NEUROCIÊNCIA**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
BELO HORIZONTE - MINAS GERAIS**

**Geraldo Majela Garcia Primo**

**COMUNICAÇÃO MENTE-CORPO E PSICOTERAPIA:  
UMA PERSPECTIVA NA NEUROCIÊNCIA**

Trabalho de conclusão do Curso de Especialização apresentado ao Curso de Pós Graduação em Neurociência e Comportamento do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do título de Especialista em Neurociência e Comportamento.

**ORIENTADOR:**

Professor José Carlos Cavalheiro da Silveira

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
BELO HORIZONTE - MINAS GERAIS**

**2003**

O43 Garcia Primo, Geraldo Majela  
G216c

Comunicação mente-corpo e psicoterapia: uma perspectiva na neurociência. / Geraldo Majela Garcia Primo. \_ Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais / Instituto de Ciências Biológicas, 2003.

47 f. : il.

Dissertação (especialização) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

1. Psicoterapia. 2. Expressão gênica. 3. Corpo e mente (terapia). 4. Memória. 5. Neurociência. I. Título. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas.

## **agradecimentos**

*À Márcia, Marcela e Anelise pelo amor e pela compreensão,  
a meu pai, mãe e irmãos pela união e pelo exemplo,  
aos colegas pela saudável convivência,  
aos coordenadores do curso pela oportunidade e espírito científico,  
ao meu orientador pelo incentivo e orientações.*

## RESUMO

Considerou-se como forma de comunicação entre mente-corpo: o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, (importantes no mecanismo de adaptação ao stress); o sistema dos segundos mensageiros que processam mudanças químicas no interior da célula, os mecanismos de expressão genética e síntese protéica e o mecanismo de memória, aprendizado e comportamento estado-dependente. Procurou-se estabelecer uma correlação entre as mudanças neuroquímicas e moleculares e os processos de psicoterapia e de recuperação da saúde. Também foram apresentados os mecanismos de retenção e recuperação da memória e aprendizado bem como dos estados alterados da consciência e suas implicações na expressão gênica e neurogênese envolvidos nos processos de mudança e das diversas abordagens psicoterápicas, notadamente da hipnose terapêutica.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: estruturas neurais e neuroendócrinas do estresse (Bernardini e Tafet, 2003).....	10
Figura 2: interação entre vários processos biológicos, transcrição gênica e síntese protéica (Rossi, 2002) .....	16
Figura 3: O hipocampo e suas estruturas .....	22
Figura 4 : eventos bioquímicos na sinapse axo-axônica .....	25
Figura 5 : uma proposta de hierarquia da consciência .....	30
Figura 6 : fases do processo criativo em psicoterapia.....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ACTH</b>	Hormônio Adrenocorticotrófico
<b>ADMLB</b>	Comportamento, memória e aprendizado estado dependente.
<b>AMIG</b>	Amígdala
<b>BRAC</b>	Ciclo básico descanso-atividade
<b>CREB</b>	Proteína ligante do elemento responsivo ao cAMP
<b>CRH</b>	Hormônio liberador de corticotropina
<b>DL</b>	Córtex frontal dorso lateral
<b>HIP</b>	Hipocampo
<b>HPA</b>	Sistema hipotálamo- pituitária-adrenal
<b>IEG</b>	Gene de expressão precoce
<b>ILP</b>	Inibição de longa permanência
<b>LC</b>	Locus Ceruleus
<b>L-HPA</b>	Sistema límbico, hipotálamo-pituitária-adrenal
<b>MCP</b>	Memória de curto prazo
<b>MLP</b>	Memória de longa permanência
<b>NLC</b>	Núcleo do locus ceruleus
<b>NMDA</b>	N-metil D-aspartato
<b>PET</b>	Tomógrafo por emissão de positrons
<b>PKA</b>	Fosfolipase A
<b>PLP</b>	Potencial de longa permanência
<b>POMC</b>	Proiomelanocortin
<b>PVN</b>	Núcleo paraventricular do hipotálamo
<b>QPR</b>	Ritmo quase periódico
<b>REM</b>	Movimentos oculares rápidos
<b>SAN</b>	Sistema adrenérgico e noradrenérgico
<b>SNA</b>	Sistema nervoso autônomo
<b>TA</b>	Conexão tálamo-amígdala
<b>TCA</b>	Conexão tálamo-córtex-amígdala
<b>TOP</b>	Córtex têmporo-occipito-parietal
<b>TR CER</b>	Tronco cerebral
<b>VM</b>	Córtex frontal ventro-medial

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>9</b>
2.1	A COMUNICAÇÃO MENTE-CORPO.....	9
2.1.1	<i>SISTEMA L-HPA</i> .....	9
2.1.1.1	ESTRESSE E ADAPTAÇÃO.....	11
2.1.1.2	ESTRESSE E SISTEMA LÍMBICO .....	11
2.1.1.3	O SISTEMA HIPOTÁLAMO-PITUITÁRIA-ADRENAL.....	12
2.1.2	<i>OS SEGUNDOS MENSAGEIROS</i> .....	13
2.1.3	<i>GEN CÍCLICO, EXPRESSÃO GENÉTICA E COMPORTAMENTO</i> .....	17
2.1.3.1	A CONEXÃO DOS RÍTMOS BIOLÓGICOS .....	17
2.1.3.2	SAÚDE/DOENÇA E OS RÍTMOS BIOLÓGICOS .....	18
2.1.4	<i>COMPORTAMENTO, MEMÓRIA E APRENDIZADO ESTADO-DEPENDENTE</i> .....	19
2.2	MEMÓRIA E APRENDIZADO.....	21
2.2.1	<i>PRIMEIRAS EVIDÊNCIAS DA NEUROGÊNESE E CRESCIMENTO CEREBRAL</i> .....	21
2.2.2	<i>O HIPOCAMPO</i> .....	22
2.2.3	<i>O LOCUS GENÉTICO-MOLECULAR DA NEUROGÊNESE</i> .....	23
2.2.4	<i>MEMORIA DE CURTO PRAZO</i> .....	23
2.2.5	<i>MEMORIA DE LONGO PRAZO (MLP): EXPRESSÃO GÊNICA E SÍNTESE PROTÉICA</i> .....	24
2.2.6	<i>POTENCIAÇÃO DE LONGA DURAÇÃO</i> .....	26
2.2.7	<i>MEMÓRIA EXPLÍCITA VERSUS PROCESSOS INCONSCIENTES IMPLÍCITOS</i> .....	27
2.2.8	<i>CRESCIMENTO DENTRÍTICO ATIVIDADE-DEPENDENTE NA NEUROGENESE</i> .....	27
2.3	HIERARQUIA DA CONSCIÊNCIA.....	29
2.3.1	<i>O PAPEL DA CONSCIÊNCIA SUBJETIVA NA EXPRESSÃO GÊNICA E NEUROGÊNESE</i> .....	29
2.3.2	<i>OS ESTADOS ALTERADOS DA CONSCIÊNCIA</i> .....	31
2.3.2.1	SONHOS .....	32
2.3.2.2	SONHOS, EXPRESSÃO GÊNICA E NEUROGÊNESE.....	32
2.3.2.3	HIPNOSE .....	33
2.4	PSICOTERAPIA: A RECONSTRUÇÃO DINÂMICA DA MEMÓRIA, APRENDIZADO E COMPORTAMENTO.....	35
	<i>PSICOBIOLOGIA DA CONSCIÊNCIA E DO COMPORTAMENTO</i> .....	36
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>39</b>
<b>4</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>41</b>



# 1 INTRODUÇÃO

O que as novas descobertas da neurociência podem evidenciar para os processos de cura e modificação da personalidade mediada pela hipnose, psicoterapia e outras práticas menos reconhecidas, como a cura espiritual, a meditação, o efeito placebo e outras?

Nós podemos utilizar os princípios da neurogênese para entender estes processos?

É possível decifrar as bases da tão propagada, e tão pouco entendida comunicação mente-corpo?

Três descobertas fundamentais da neurociência abriram novas perspectivas para o entendimento da natureza humana:

A primeira é que a novidade, o ambiente enriquecido e o exercício físico podem ativar a neurogênese, ou seja, o crescimento cerebral.

A segunda é que tais experiências levam à *expressão gênica* que podem, em minutos, modificar o corpo e o cérebro, levando ao crescimento e desenvolvimento.

A terceira, derivada das duas anteriores, diz-nos que "toda recordação é uma reconstrução", ou seja, toda vez que nos lembramos de algo, podemos estar reconstruindo essa memória em nível genético-molecular.

As descobertas dos mecanismos da memória e da expressão gênica fornecem subsídios para o estabelecimento da conexão mente-corpo, podendo a mesma ser observada, mensurada e acessada por meio da psicoterapia e todas as outras formas de abordagem da mente e do corpo.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 A COMUNICAÇÃO MENTE-CORPO

#### 2.1.1 SISTEMA L-HPA

A estabilidade no ambiente interno do organismo vivo é o resultado de um equilíbrio complexo, que está constantemente mudando por fatores intrínsecos e extrínsecos, estímulos físicos ou psicológicos, conhecidos como estressores. Esta tendência ao equilíbrio é conhecida como homeostase (Cannon, 1932) e por sua vez estresse é definido como um estado de ameaça a esta homeostase, no qual o organismo, para preservar seu equilíbrio interno reage com um conjunto de respostas adaptativas (Akil e Morano, 1995; Chrousos e Gold, 1992).

Basicamente, nem todo estado de estresse é necessariamente negativo ou nocivo ao organismo. Uma leve, breve e controlada mudança neste equilíbrio pode ser considerada prazerosa e serve de estímulo ao desenvolvimento emocional e intelectual. Enquanto que uma persistente, intensa ou incontrolável situação de ameaça, pode levar a uma resposta mal-adaptativa (Selye, 1976, 1978). No entanto, no contexto clínico e científico, o termo estresse, refere-se geralmente a esta resposta mal-adaptativa (Bernardini e Tafet, 2003).

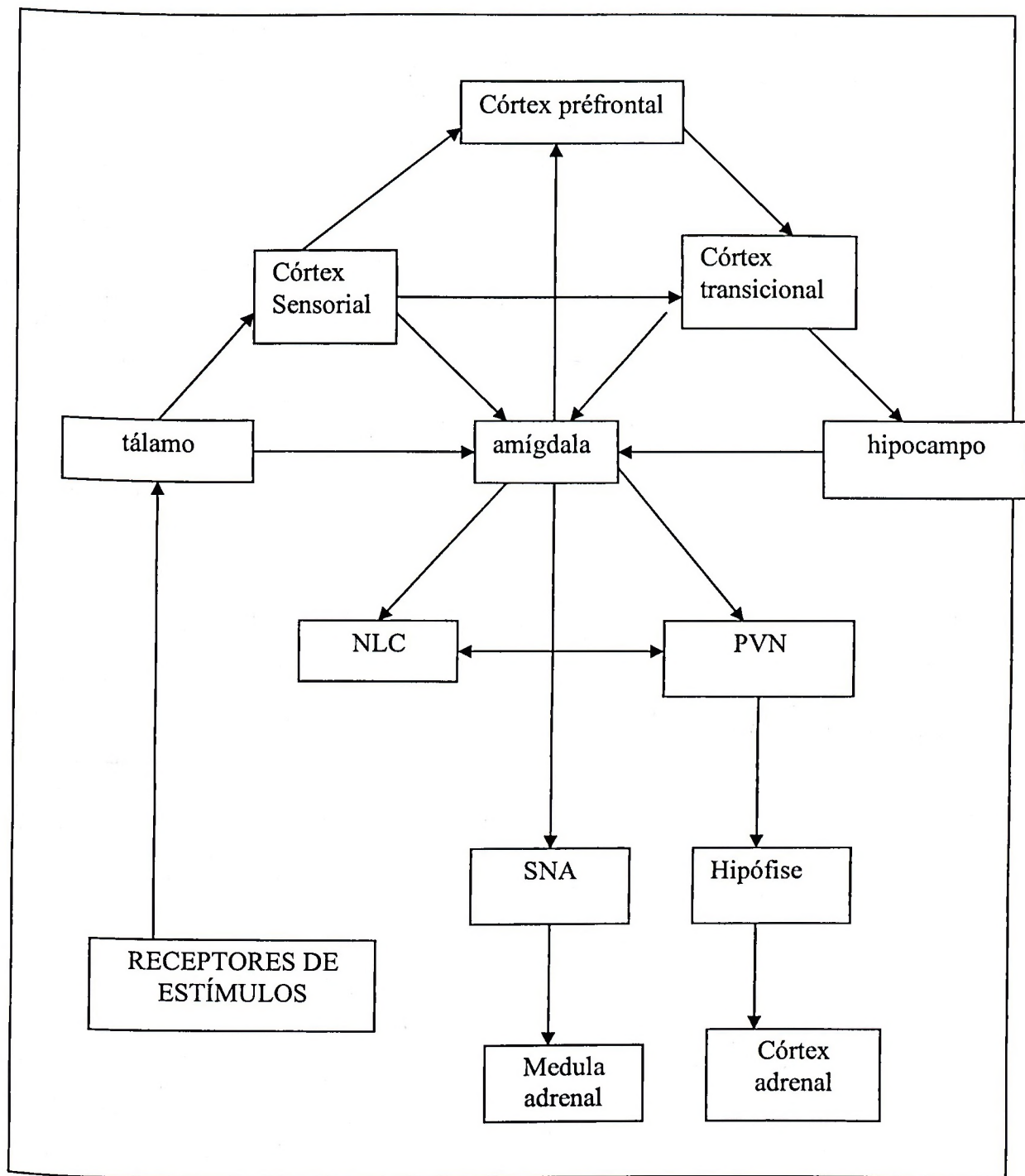


Figura 1: estruturas neurais e neuroendócrinas do estresse (Bernardini e Tafet, 2003)

### 2.1.1.1 ESTRESSE E ADAPTAÇÃO

A adaptação é um processo dinâmico, coordenado principalmente pelo Sistema Nervoso Central (SNC) e que envolve processamento das informações sensoriais, integração com experiências prévias, ajustamentos neurais e endócrinos e planejamento da resposta comportamental que vai facilitar a resposta adaptativa em uma situação aguda. É sabido que uma persistente e acumulativa exposição ao estresse pode levar a uma hiperreação desse sistema, conhecido como síndrome geral de adaptação ou síndrome de estresse (Selye, 1936, 1946). Na resposta humana, a adaptação tem primariamente uma conotação de ajustamento a condições psicossociais, especialmente aquelas com relevantes implicações emocionais (Bernardini e Tafet, 2003). Sobretudo, o estresse psicossocial é largamente reconhecido como um importante elo de expressão de síndromes psiquiátricas, incluindo depressão e ansiedade (Gold e cols., 1988).

Os principais componentes da resposta adaptativa ao estresse são os sistemas Simpáticos Adrenérgico e Noradrenérgico (SAN) e os sistemas Limbico-hipotalâmico-pituitário-adrenal (L-HPA) (figura 1). O SAN implica na síntese e liberação de adrenalina e noradrenalina reguladas respectivamente pela divisão simpática do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e pelo Núcleo do Locus Cerúleo (NLC). O eixo L-HPA envolve estruturas límbicas tais como a amígdala e hipocampo. Os dois eixos (L-HPA e SAN) regulam-se mutuamente, de forma que a ativação de um envolve a ativação do outro, e vice-versa (Chrousos e cols., 1988).

### 2.1.1.2 ESTRESSE E SISTEMA LÍMBICO

Os estímulos ambientais, interpretados como ameaçadores/estressores, são recebidos pelos sistemas sensoriais, que convergem esta informação para as respectivas áreas sensoriais do tálamo. Então, esta informação sensorial é transmitida diretamente até a amígdala através da conexão tálamo-amígdala (TA) ou indiretamente através da conexão tálamo-córtex-amígdala (TCA). A TA é curta e rápida e não é processada corticalmente, ela apenas proporciona uma representação pré-consciente do estímulo. Este mecanismo em combinação com a ativação noradrenérgica do LC é crucial para a resposta de alerta, reação de alarme e resposta primária ao estresse (LeDoux, 1992, 2001). O hipocampo, ao contrário da amígdala, não recebe informações originárias de estímulos individuais, mas sim de informações contextuais mais gerais.

O sistema de processamento de estímulos do neocórtex recebe informações do ambiente externo e cria sua representação perceptual através das estruturas corticais primárias e secundárias. Este sistema projeta até o córtex associativo, tais como as áreas prefrontais, temporais, parietais e occipitais, que então enviam ao córtex transicional, incluindo áreas entorrinal, perihinal e parahipocampal, onde diferentes representações perceptuais são integradas. O córtex entorrinal projeta esta representação integrada ao hipocampo, onde por sua vez, uma representação ainda mais complexa é criada. (Eichenbaum e Otto, 1992; LeDoux, 2001). Então o hipocampo projeta de volta a informação ao neocórtex e também à amígdala e ao núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), que parece exercer um papel inibitório. (Herman e cols., 1989; McEwen e Brinton, 1987; Smelik, 1987). Portanto a amígdala recebe informações sensoriais através do eixo TA, informações mais elaboradas através do eixo TCA e informações ainda mais elaboradas, relativas ao contexto, provenientes do hipocampo (LeDoux, 2001).

Em adição, o hipocampo e áreas corticais relacionadas estão implicadas no processo de formação e recuperação de memórias explícitas, armazenadas em áreas corticais e subcorticais. Assim, sinais originários dessas áreas até a amígdala, interpretados internamente como estressores, podem levar a uma resposta ao estresse motivado por estas memórias (Jacobs e Nadel, 1985), mesmo que verdadeiramente não haja nenhum estímulo externo.

Um complexo sistema de resposta neuroendócrina ao estresse se segue a estes estímulos, envolvendo principalmente a liberação de adrenalina e noradrenalina.

### 2.1.1.3 O SISTEMA HIPOTÁLAMO-PITUITÁRIA-ADRENAL

O sistema HPA recebe e integra vários estímulos indicativos de estresse, convergindo no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) (Chrousos e Gold, 1992; Dunn e Berridge, 1990). Neurônios do PVN sintetizam Hormônio liberador da Corticotropina (CRH) que se encaminha à pituitária anterior. Lá, o CRH regula a transcrição do gene proopiomelanocortin (POMC), um precursor comum do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e neuropeptídeos. Outros peptídeos tais como a arginina-vasopressina, são também liberados e reforçam o efeito do CRH. Então, o ACTH estimula a biosíntese e liberação de glicocorticóides, particularmente do cortisol contidos no córtex adrenal. Em resposta ao estresse, os glicocorticóides desencadeiam um amplo espectro de reações metabólicas, particularmente envolvidas na mobilização de recursos energéticos no sentido de escapar da situação estressora (Munck e cols., 1984). Estes hormônios esteróides se ligam a receptores

mineralocorticóides e glicocorticóides que ativam uma série de fatores de transcrição, estruturalmente organizados em diferentes domínios. Este complexo hormônio-receptor pode regular a expressão de vários genes alvo, seja pela ativação ou inibição, levando a transcrição gênica de *genes de expressão precoce* (IEG) tais como, *Jun* e *Fos* (Pfahl, 1993).

Papez (1937) originariamente descreveu o sistema límbico-hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA) como o maior tradutor de informações entre mente, cérebro e corpo. Células do hipotálamo transformam os impulsos eletroquímicos dos neurônios do córtex cerebral, que traduz as experiências fenomenológicas da mente (tais como pensamentos, imagens e emoções) em moléculas mensageiras hormonais do sistema endócrino (Edelman e Tononi, 2000). Estas moléculas mensageiras dos sistemas endócrino, autônomo e imune mediam as manifestações de estresse, emoções, memórias, aprendizados, personalidades, comportamentos, bem como os sintomas das doenças e seu processo de cura (Rossi, 2001). Esta comunicação circular entre mente e corpo tem sido descrita como a rede psicossomática (Pert e cols., 1985, 1989) ou como a via de mão dupla na qual:

- (1) a mente pode modular a fisiologia do cérebro e do corpo e
- (2) a biologia, na forma de moléculas mensageiras hormonais pode modular a mente, emoções, aprendizados e comportamentos (Rossi, 2002).

### 2.1.2 OS SEGUNDOS MENSAGEIROS

Os segundos mensageiros (cAMP, cGMP, Ca, InsP3, diacylglicerol, ceramide, ácido aracdônico, óxido nítrico, ...) convertem sinais extracelulares vindos do ambiente (incluindo sinais psicossociais) até o núcleo da célula iniciando a expressão genética e a síntese protéica.

O entendimento dos circuitos de transdução de informação em nível celular-genético requer uma clara apreciação da diferença fundamental entre *mutação de genes* e *expressão de genes*.

A bem sucedida mutação de genes é um raro evento evolutivo, baseado nos erros acidentais em copiar a estrutura informacional do gene, de uma geração a outra.

A modulação de *expressão de genes*, entretanto, é algo muito diferente. Ela envolve a transcrição genética, os processos de fazer cópias de certos genes ou grupos de genes a cada segundo de nossas vidas. Essas cópias atuam como matrizes que são expedidas na forma de ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) às "fábricas de proteínas" (o retículo endoplasmático)

da célula, em que eles servem como molde para a manutenção, ou "tradução" do RNAm em novas proteínas.

A genética clássica mendeliana encara os genes como uma unidade biológica hereditária transmitida de geração a geração através da reprodução. Atualmente, porém, conhecemos uma extensa classe de genes que são ativados e desativados, momento a momento em todos os dias da nossa vida, desempenhando importante papel na homeostase, adaptação, aprendizado e na recuperação da saúde. Já se conhece uma grande classe de genes - os *genes de expressão precoce* (IEG) - que são expressos continuamente em resposta a moléculas mensageiras hormonais mediando a adaptação psicobiológica. Grande parte desses estímulos extracelulares é originária da nossa relação com o meio, tais como temperatura, fome, estímulo sexual, estímulos psicológicos, traumas físicos, etc. (Merchant, 1996).

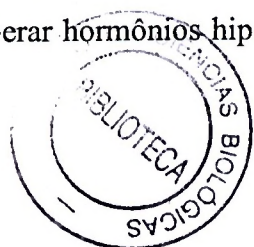
Os IEG traduzem os sinais do ambiente externo para a formação de novas proteínas. Eles iniciam uma série de transformações moleculares que a partir do ambiente levam a alterações estruturais no sistema nervoso (Dragunow, 1995).

Richardson (2000) estima que aproximadamente 90% de todos os genes estão envolvidos nas respostas de auto-regulação do organismo, em interação com o meio ambiente. O *C-fos*, por exemplo, é um IEG que é ativado nos estados de alerta ativando neurônios do cérebro, que iniciam a produção de proteína chamada "*fos*". Por sua vez, a *fos*, no DNA, inicia a transcrição de outros genes, envolvidos na dinâmica material, energética e informacional da resposta ao estresse psicossocial, bem como no estresse físico e ao trauma (Rossi, 2002).

A mais fundamental evidência experimental da expressão dos IEG está associada com o comportamento de despertar, vigília, sono e sonhos no ritmo ultradiano (90-120 minutos), observados a partir da oscilação nos ciclos de sono-vigília no decorrer do dia.

Esta conexão entre comportamento e expressão gênica tem sido descrita como "expressão gênica relacionada ao comportamento" e considerada como um elo fundamental entre a psicologia e a biologia, talvez a essência da psicobiologia (Rossi, 2002).

Born e cols. (1999) investigaram o que levaria um indivíduo despertar espontaneamente após um noite de sono. O que pode ser mais uma evidência do ritmo circadiano e ultradiano do comportamento estado-relacionado, e o que levaria a liberação de hormônios do eixo hipotálamo-hipofisário. O ritmo circadiano é composto de vários ritmos ultradianos, levando por exemplo, a um pico na liberação de ACTH e cortisol a cada 90-120 minutos através do dia ou da noite. Acordar de uma noite de sono é relatado como o ritmo circadiano que vai liberar hormônios hipofisários e adrenais. Normalmente esta liberação de



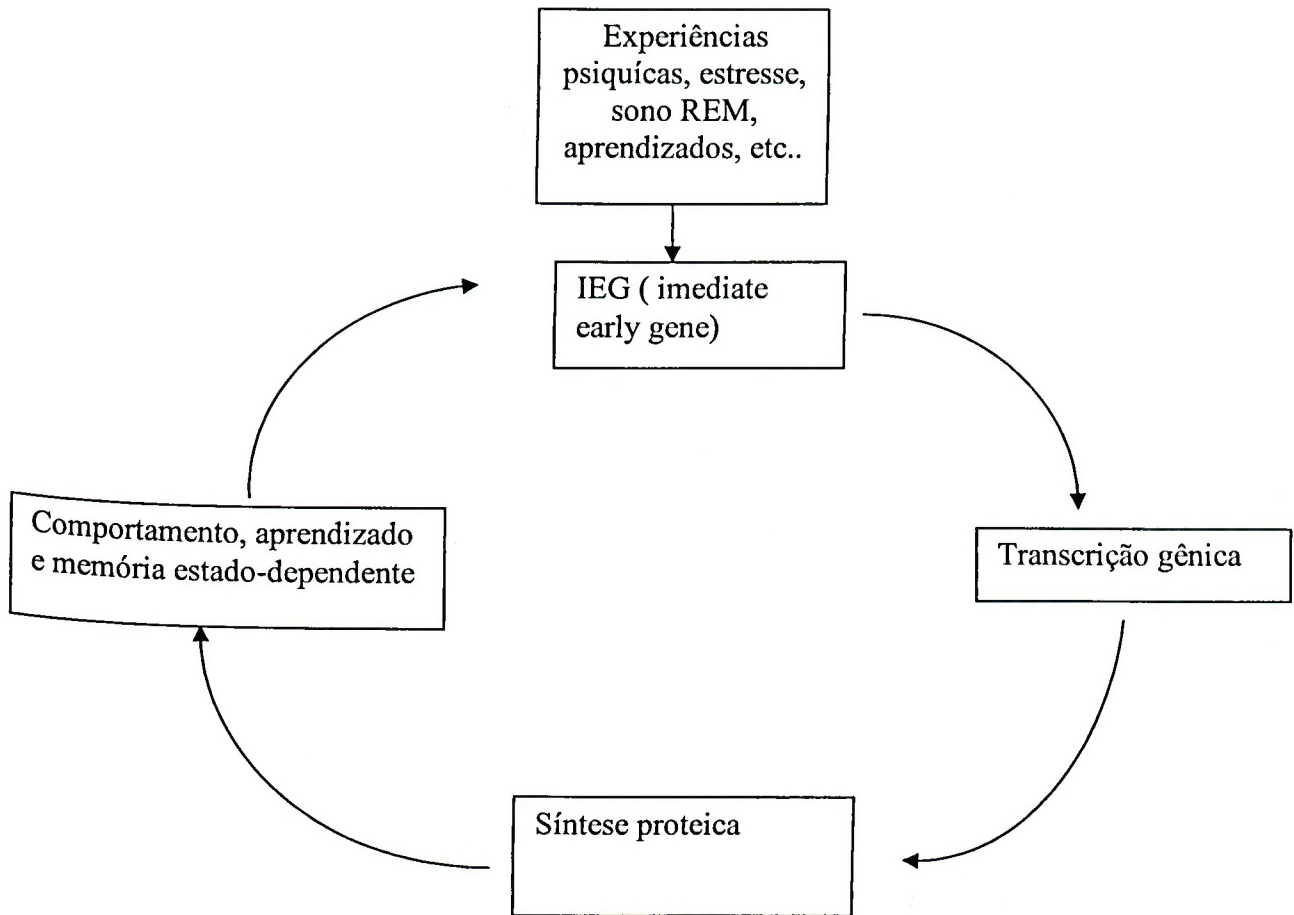
cortisol e ACTH aumenta durante os últimos estágios do sono e notadamente no momento de despertar.

Born e cols.(1999) demonstraram ainda que a intenção consciente de acordar ou a antecipação do despertar pode deslocar esta liberação de ACTH para este horário específico. Este é um claro exemplo de como a transdução da informação entre uma experiência fenomenológica da consciência pode gerar uma onda de modificações hormonais com repercussões no corpo.

A expressão gênica tem sido associada também durante o sono REM, ou seja, durante os sonhos (Merchant-Nancy e cols., 1992, 1995).

A Figura 2 enfatiza os vários processos psicobiológicos, tais como a dor, estresse, aprendizado, sono, momentos criativos e outros ciclos vitais e como eles podem iniciar os IEG (*genes de expressão precoce*) que por sua vez leva a expressão de genes específicos que codifica a síntese de novas proteínas que serão as bases moleculares dos comportamentos, memórias e aprendizados estados-dependente.





**Figura 2: interação entre vários processos biológicos, transcrição gênica e síntese proteica ( Rossi, 2002)**

Natureza e cultura estão sempre interagindo no processo de comunicação psicobiológica através da psicodinâmica da expressão gênica. Os comportamentos inatos são mais dominantes no início da expressão gênica relacionados com o aprendizado do caminhar, dormir, ciclos do sono, linguagem, etc.. O aprendizado cultural vai surgindo no decorrer da vida.

Todos os processos vitais seguem uma curva de performance denominada como a função de Yerkes-Dodson, a qual envolve uma fase inicial de crescimento, seguida de um pico de otimização e então um retorno aos níveis basais.

O estresse crônico ocasionado por trauma e/ou excesso de trabalho resulta na dessincronização no ciclo circadiano ou ultradiano básico atividade-descanso de 90-120 minutos.

É sabido também que estresse crônico com níveis elevados de cortisol estão associados com morte das células do hipocampo, supressão da neurogênese e redução de volume do lobo temporal (Rossi, 2002).

### 2.1.3 GEN CÍCLICO, EXPRESSÃO GENÉTICA E COMPORTAMENTO

Outro estágio da comunicação mente-corpo refere-se a expressão gênica e síntese protéica a partir do RNA mensageiro. Este ciclo é o centro do metabolismo, homeostase e comportamento no sistema adaptativo do organismo.

A noção de tempo “timing”, através dos “clock genes” regula o ritmo diário da expressão gênica que gera a fisiologia, o comportamento e a experiência psicológica da consciência, sono e sonhos (Rossi, 2002).

O complexo sistema adaptativo de comunicação corpo-mente repete-se geralmente a cada 90-120 minutos. No nível do sistema límbico-hipotálamo-pituitaria, qualquer estímulo físico ou psicológico, leva à liberação, em minutos, do cortisol que, por seu turno, inicia a cascata ACTH-cortisol-betaendorfina que coordena os sistemas adaptativos do organismo, em nível de sistemas, tecidos, células e moléculas.

Em todos os organismos superiores, o núcleo supraquiasmático coordena os genes cíclicos na célula do corpo. Recentemente descobriu-se que outros tecidos têm seu relógio biológico independente do núcleo supraquiasmático (Stokkan e cols., 2001). Parece haver um ritmo para virtualmente toda função homeostática (Rossi, 2002).

#### 2.1.3.1 A CONEXÃO DOS RÍTMOS BIOLÓGICOS

Estes ritmos (gene clock, gene expressão e síntese protéica) são a base do ritmo ultradiano no comportamento, processo criativo e recuperação da saúde. Entende-se que há um ritmo para todos os processos biológicos (Rossi, 2002).

Um dos mais interessantes aspectos dos clock genes é que, em uma certa extensão, eles podem ser alterados ou modulados a partir de estímulos ambientais. Muitos ritmos biológicos podem ser descritos como sendo a resultante, no tempo de sua expressão, de uma criativa adaptação de sinais ambientais tais como, luz, temperatura, disponibilidade de alimentos, necessidades de performance, estresse psicológicos, etc..

Mudanças ambientais e sinais psicossociais levando a expressão de ritmos biológicos que por sua vez geram proteínas e moléculas mensageiras que modulam diversos sistemas adaptativos. Este conhecimento abre caminho para o entendimento de como a psicoterapia pode facilitar a otimização da performance e os processos de recuperação da saúde (Rossi, 2002).

Os numerosos estudos concluem que a cronobiologia do despertar, sono e sonho não operam biologicamente como um relógio, mas sim de acordo com as demandas do dia-a-dia. São os chamados ritmos complexos. Não se tem no organismo um ritmo isolado, há uma interação entre os vários ritmos levando ao fenômeno chamado: “*quase-periodic ritm*” (QPR), ou seja, quando dois ou mais ciclos diferentes se interagem.

Todos os sistemas psicobiológicos podem ser modulados em um não-linear, QPR do ritmo circadiano (24 horas) e ultradiano (menos de 24 horas) (Rossi, 2002).

Estes ritmos podem ser mais bem classificados como "não lineares" pelos Sistemas Adaptativos Complexos e pela Teoria do Caos (Rossi, 2002).

Os múltiplos ritmos biológicos se interagem e se influenciam na saúde e na doença, partindo de intervalo de milisegundos do impulso neural, segundos para a respiração, minutos para a descarga hormonal, horas para o ciclo descanso-atividade da consciência, 24 horas do ritmo vigília-sono, dias para o ciclo hormonal e outros.

### 2.1.3.2 SAÚDE/DOENÇA E OS RITMOS BIOLÓGICOS

O estresse psicológico, resultado da crônica desincronização da dinâmica ultradiana e circadiana, pelo excesso de trabalho e/ou algum tipo de trauma, é a maior fonte de problemas psicossomáticos (Rossi, 2001).

Uma reveladora demonstração de que estresse psicossocial pode modular os mecanismos de expressão gênica do sistema imune foram desenvolvidos por Glaser (1990, 1993). Posteriormente, Kiecolt-Glaser (2001) e Gruzelier e cols. (2001) demonstraram como a hipnose pode modular com sucesso a desregulação da imunidade celular. Suas pesquisas tratam do efeito do estresse psicológico, experimentado em estudantes durante os exames, em diminuir a transcrição do receptor do mRNA interleucina-2. Uma vez que interleucina-2 é uma molécula mensageira do sistema imune, sua queda mediada pelo estresse psicológico é uma clara demonstração de como o sistema imune pode ser influenciado em nível genético-molecular por estímulos psicológicos (Rossi, 2001). As pesquisas de Glaser ganharam significado ainda maior para a teoria geral da comunicação mente-corpo quando se realizaram

outras pesquisas que evidenciaram que a interleucina-2 é a molécula mensageira que “diz” às células brancas para atacar células cancerígenas e patógenas.

Esta comunicação essencial entre genético-molecular em psicoimunologia é agora sabidamente mediada pelos IEGs (*Genes de expressão precoce*) que tipicamente são ativados no instante do despertar psicológico e no estresse e opera por cerca de uma hora à uma hora e meia (Schlingensiepen e cols., 1995).

Por outro lado, Castes e cols. (1999) relataram que um programa de seis meses de relaxamento, imagens dirigidas e workshop de auto-estima com um grupo de crianças asmáticas levaram a uma significativa redução de episódios e a redução do uso de broncodilatadores comparados com um grupo controle. O grupo experimental também apresentou um aumento na expressão gênica de receptores de células T e interleucina-2, bem como um significativo aumento de *células natural killers* e outros fatores do sistema imune.

#### 2.1.4 COMPORTAMENTO, MEMÓRIA E APRENDIZADO ESTADO-DEPENDENTE

As moléculas mensageiras que se originam no processamento da síntese de proteína são armazenados nas células do cérebro e do corpo (moléculas de memória). Estas moléculas mensageiras são liberadas na corrente sangüínea, onde podem completar o circuito cibernético de transdução de informações através da passagem da barreira hemato-encefálica para modular a rede neural cerebral. Estas redes neurais localizadas são moduladas por um complexo conjunto de moléculas que podem ser encontradas no sistema límbico-hipotálamo-pituitário, bem como em certas áreas do córtex cerebral. Isto completa o circuito não-linear de transdução de informação e comunicação das moléculas mensageiras da rede psicossomática entre a mente e o corpo (Rossi, 2002).

Desde que a rede neuronal do cérebro é modulada através de mudanças na força de conexões sinápticas, nós poderíamos dizer que este “significado” é continuamente revisto, reestruturado e ressintetizado a cada mudança de padrão. A maioria dos hormônios sexuais e do estresse que tem sido testado tem efeitos estado-dependentes em nossos estados emocionais e cognitivos (Rossi, 2002).

Pesquisas indicam que a maioria das formas de aprendizado (Pavloviana, Skinneriana, Imprinting, Sensibilização, etc.) são agora conhecidas por envolver estas moléculas mensageiras hormonais no nosso corpo e que podem alcançar o cérebro para modular a rede neural que codifica a mente, memória, aprendizado e comportamento (Rossi, 2002).

Quando a memória e aprendizado são codificados por condições de altos estímulos emocionais, sexuais, estresse ou trauma, elas tendem a se tornar estado-dependentes dessas condições psicobiológicas.

Memória e aprendizado são dependente desses estados psicobiológicos originais quando foram codificados. Estas memórias são aparentemente esquecidas quando as alterações hormonais ou de estresse são recompostas.

No entanto, a reativação desse estado em um outro contexto, tende a restabelecer a condição codificada original (Rossi, 2002).

Esses processos serão a base para o entendimento dos mecanismos de memória e aprendizado discutidos a seguir.

## 2.2 MEMÓRIA E APRENDIZADO

### 2.2.1 PRIMEIRAS EVIDÊNCIAS DA NEUROGÊNESE E CRESCIMENTO CEREBRAL

O psicólogo canadense Donald Hebb (1949) propôs um mecanismo molecular onde o crescimento e a interconexão neuronal poderiam explicar os mecanismos de aquisição de novas memórias, aprendizados e comportamentos. A teoria dizia que quando o neurônio do axônio A estimulava repetidamente ou persistentemente o neurônio B, um processo de crescimento neuronal tinha lugar em um ou em ambos neurônios, até que aumentasse a eficácia do neurônio A em estimular o neurônio B (Sinapse hebbiana).

Vários estudos se seguiram para confirmar e entender melhor esse processo.

Três fatores correlacionaram a psicologia, expressão gênica e neurogênese:

- (1) novidade (Erikson e cols, 1998);
- (2) enriquecimento ambiental (Kempermann e cols., 1997; Van Praag e cols., 2000);
- (3) exercícios físicos (Van Praag e cols., 1999).

Em uma série de trabalhos pioneiros Kandel (1983, 1989, 1998, 2001) propôs a explicação de como mecanismos genético-moleculares poderiam explicar os clássicos fenômenos de memória e aprendizado bem como da clínica psicopatológica como a ansiedade, neurose e esquizofrenia.

Pesquisas com pacientes de Alzheimer constataram que o exercício físico e a atividade mental oferecem proteção contra o declínio mental provocado pela doença (Schneider, 2001).

Hoje se sabe que expressão gênica atividade-dependente facilita a geração e funcionamento de neurônios no hipocampo cerebral, que codifica novas memórias, aprendizados e comportamentos (Van Praag e cols., 2002).

## 2.2.2 O HIPOCAMPO

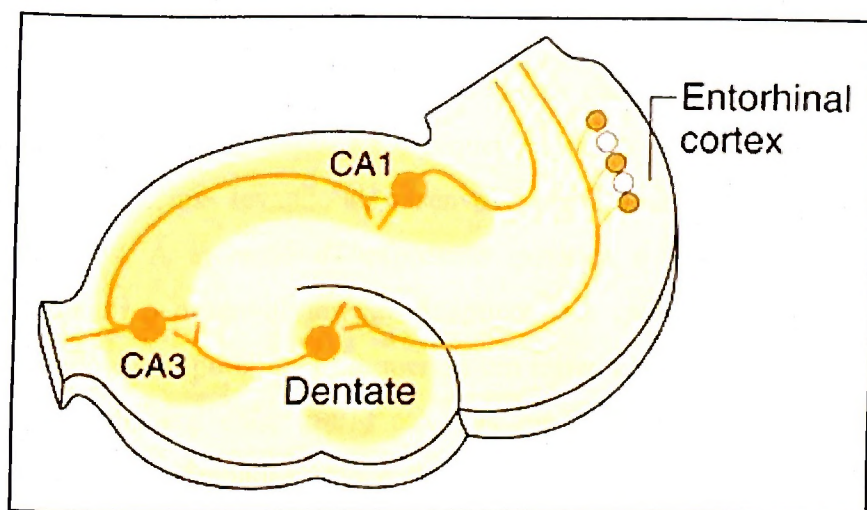


Figura 3: O hipocampo e suas estruturas

O hipocampo no homem é uma pequena estrutura do tamanho de uma ervilha, localizada no córtex temporal é considerada o local anatômico da neurogênese (figura 3). Estudos clínicos e experimentais demonstraram que lesão do hipocampo em homens e animais interfere na aquisição e armazenamento de novas memórias e aprendizados (Kandel e Squire, 2003).

O hipocampo exerce importante função na conversão na memória de curto prazo em memória de longo prazo. No entanto seria apenas o local de armazenamento temporário da memória que seria então distribuída através do córtex cerebral.

A memória de longo prazo teria seu armazenamento final nas mesmas áreas do cérebro que inicialmente processa as informações sobre os eventos, pessoas, lugares e pensamentos.

Uma seqüência de ativação de neurônios no hipocampo pode codificar espaço e direção da atividade-dependente do estímulo padrão que gerou os mapas cognitivos internos. Este mecanismo é entendido como a representação do espaço e do tempo na consciência (Shors e cols., 2001).

### 2.2.3 O LOCUS GENÉTICO-MOLECULAR DA NEUROGÊNESE

A *memória de curto prazo* é uma espécie de memória de trabalho imediata que dura alguns minutos à uma hora ou mais. Memória de longo prazo, ao contrário, pode durar semanas, meses, anos ou até a vida toda.

A memória de curto prazo utiliza vias de neurotransmissores e comunicação molecular somente. Memória de longo prazo requer expressão genética atividade-dependente e novas sínteses de proteínas levando ao desenvolvimento de novas sinapses e novas conexões entre os neurônios. A ativação da expressão genética e o ciclo da síntese de proteínas que desencadeiam o desenvolvimento sináptico para codificação de memória de longo prazo, aprendizado e comportamento requerem um típico ciclo descanso-atividade básico ultradiano de uma (Kohara e cols, 2001) a várias horas (Kandel e Squire, 2003). Memórias são codificadas e armazenadas pelo crescimento da conexão, número e padrões de sinapses na rede neural do cérebro.

O modelo molecular de Kandel para aquisição e perda de uma associação aprendida corresponde, em parte, ao que Pavlov e os behavioristas clássicos chamam de condicionamento e extinção de uma resposta apreendida, isto é, a construção e a perda de uma associação entre o estímulo e a resposta (Squire e Kandel, 1999). A partir da observação da alga marinha *aplysia*, que possui um sistema nervoso simplificado, as pesquisas puderam quantificar que a aquisição de novas memórias e aprendizados levavam a uma duplicação do número de sinapses terminais em cada neurônio sensorial de aproximadamente 1300 para 2600, durante o processo. Sem o reforço, esta memória molecular caía gradualmente até voltar aos números originais.

### 2.2.4 MEMORIA DE CURTO PRAZO

Permite-nos a consciência de objeto de 1 a 20 minutos. Neurotransmissores como a serotonina, noradrenalina, dopamina e acetilcolina são liberados de neurônios moduladores para estimular receptores nos neurônios alvos.

Receptores específicos de serotonina nos terminais axônicos respondem a serotonina e geram um aumento das concentrações de cAMP nos axônios. A elevação do cAMP então ativa a proteína quinase dependente de cAMP (PKA) que possui múltiplos substratos no neurônio sensorial. Inicialmente a PKA fosforila os canais de potássio no neurônio sensorial.



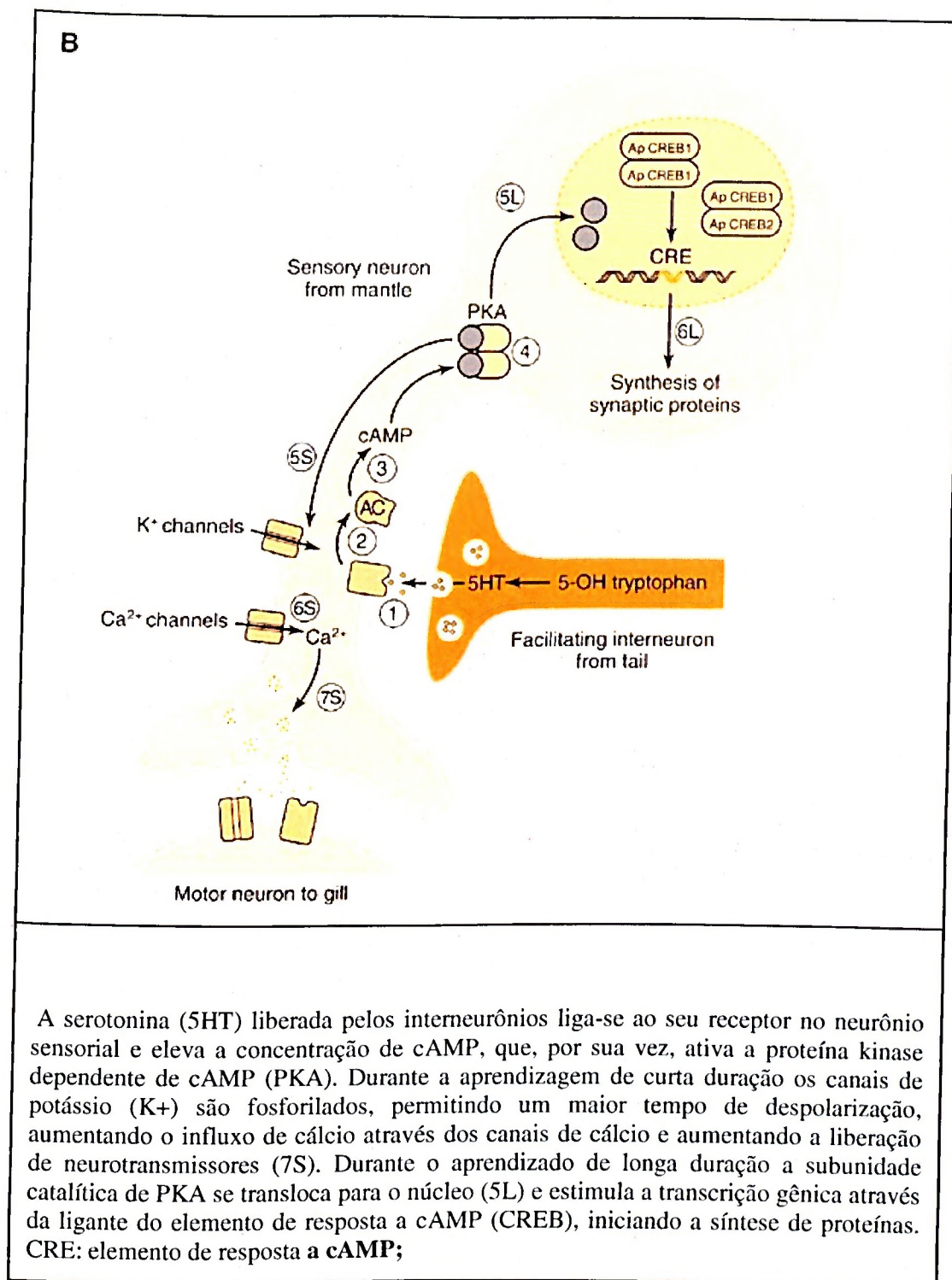
A diminuição da entrada de potássio na célula prolonga o potencial de ação e aumenta a duração do influxo de cálcio através dos canais sensíveis a cálcio. O efeito de rede dessa fosforilação é que mais íons cálcio fluem para o axônio e liberando mais neurotransmissores (figura 4).

## **2.2.5 MEMORIA DE LONGO PRAZO (MLP): EXPRESSÃO GÊNICA E SÍNTESE PROTÉICA**

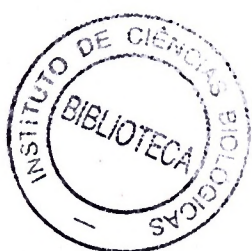
Kandel e sua equipe de pesquisadores descobriram que sob repetidos estímulos do ambiente, transmitidos pelos interneurônios moduladores, os genes recebem os sinais de iniciar o mecanismo de formação de novas proteínas envolvidas na memória e aprendizado (Mayford e cols., 1996).

Na memória de longo prazo, a subunidade catalítica de PKA se transloca para o núcleo e estimula a transcrição gênica através do ligante do elemento de resposta a cAMP (CREB), iniciando a síntese de proteínas. A “PKA Persistente” esta envolvida em um circulo de comunicação do ambiente até o núcleo do neurônio onde o gene está localizado. O PKA inicia então a síntese genética do gene de expressão precoce (CRE: IEG) que então irá ativar outro gene de expressão tardia (CRE: LATE) levando a formação de proteínas para o desenvolvimento do processo de conversão de memória de curto prazo para a memória de longo prazo(figura 4).

Este ciclo foi chamado de POTENCIAL DE AÇÃO GENÔMICA (PAG) (Clayton, 2000) e é feita com a periodicidade ultradiana 90-120 minutos (Rossi, 2002).



**Figura 4 : eventos bioquímicos na sinapse axo-axônica**



## 2.2.6 POTENCIAÇÃO DE LONGA DURAÇÃO.

A PLP é um mecanismo descoberto que tem ajudado também no entendimento da memória e aprendizado. Na PLP o gás óxido nítrico funciona como um mensageiro molecular que pode difundir através da célula em todas as direções oriundas do neurônio pós-sináptico, para mediar a codificação da MLP na rede neuronal.

A PLP foi primeiramente observada em células do hipocampo. Quando essas células eram fortemente estimuladas, os neurônios começavam a ficar mais sensíveis que usualmente sob estímulos menores por várias horas.

Outro tipo de plasticidade sináptica que aparenta efeito reverso é a ILP (inibição de longo prazo). Simulações de computador indicam que mais informações podem ser armazenadas em um sistema que permite tanto estimulação quanto inibição na comunicação sináptica. Processos psicobiológicos parecem otimizar a memória e aprendizagem através do balanço entre o estímulo e a inibição. Sob certas condições, estimulação nos neurônios pré-sinápticos podem levar a uma forte depressão na comunicação sináptica no hipocampo, cerebelo e neocórtex.

(Luscher e cols., 2000) propuseram um modelo de processo dinâmico através do qual a MLP E ILP levam a formação e crescimento de novas sinapses que codificam memória, aprendizagem e comportamento atividade dependente (ADMLB).

Nos primeiros 10 minutos da indução de PLP, há uma ativação de receptores que são envolvidos na comunicação sináptica via neurotransmissores. Nos primeiros 30 minutos, o tamanho da espícula sináptica cresce e estimula o receptor "AMPA *stimulated*" que se move para a membrana pós-sináptica. Em uma hora, algumas sinapses dividem em duas. Isto leva, então ao crescimento da multiplicação pré-sináptica e levam a criação de novas redes neuronais que caracterizam as mudanças na memória, aprendizagem e comportamento.

Este tempo seria condicional para o registro da memória? O censo comum mostra que não, ou seja, um breve mas memorável (impacto emocional) evento, pode em alguns segundos ou minutos mudar nosso comportamento e ficar na lembrança para o resto da vida (Rossi, 2002).

## **2.2.7 MEMÓRIA EXPLÍCITA VERSUS PROCESSOS INCONSCIENTES IMPLÍCITOS**

Um novo entendimento da consciência seguiu-se da teoria que distingue a memória declarativa da memória não-declarativa. Memória declarativa é a recuperação consciente de informações de lugares, objetos e pessoas sob as quais nós podemos falar. Memória não-declarativa diz respeito a comportamentos inconscientes ou informações implícitas sobre comportamentos e hábitos cognitivos, motores e perceptivos sobre os quais nós não conseguimos explicitar com clareza. Consciente, vontade, explicitação, memória declarativa são usados para dizer ao psicoterapeuta nossa história de vida. Usamos nosso inconsciente, atos involuntários, memória não declarativa para “automaticamente” pedalarmos bicicleta sem pensarmos muito sobre isto. A memória não declarativa, não é necessariamente o inconsciente freudiano. Estaria muito mais relacionado com o aprendizado condicionado de Pavlov que guia nossos comportamentos sem monitoramento explícito da consciência (Rossi, 2002).

Memória declarativa e não declarativa estão espalhadas por todo cérebro, nos mesmos locais onde originariamente são codificadas. Assim, a memória visual está localizada nas vias e localização visuais. No entanto, a memória declarativa no homem, requer a atuação do hipocampo para a conexão entre a memória de curto prazo com a memória de longo prazo. O hipocampo seria também o local onde a memória de curto prazo é convertida na memória de longo prazo. O hipocampo e o lobo temporal medial, associados ao pensamento (neocórtex) estão intimamente envolvidos na dinâmica da consciência e auto-reflexão integradoras da vida.

## **2.2.8 CRESCIMENTO DENTRÍTICO ATIVIDADE-DEPENDENTE NA NEUROGÊNESE**

MATUS (2000) propôs três fases distintas na formação sináptica envolvida no crescimento cerebral.

Fase 1: na embriogênese envolvendo a criação inicial das redes neurais sob a orientação de moléculas mensageiras neurotrópicas.

Fase 2: após o nascimento, durante período relativamente curto, quando as conexões sinápticas são refinadas pelas atividades dependentes das experiências sensoriais e motoras.

Na fase 3, ativa durante toda a vida, envolvendo atividades dependentes de memória e aprendizado.

A neurogênese envolvida nesta fase 3 depende inicialmente da ativação dos NMDA-(n-metil-d-aspartato) receptores. Posteriormente ela depende da aquisição de receptores AMPA que irão estabilizar esta atividade dentrítica.

A reversibilidade desse processo será importante nos processos de que fundamentam a psicobiologia da relação mente-corpo envolvidos no processo de memória e aprendizado e da psicoterapia. A resposta neuronal ao aprendizado pode se manter durante determinados períodos, mesmo quando não usados. No entanto pode se desfazer ou estabelecer novas configurações mediante o não uso.

## **2.3 HIERARQUIA DA CONSCIÊNCIA**

### **2.3.1 O PAPEL DA CONSCIÊNCIA SUBJETIVA NA EXPRESSÃO GÊNICA E NEUROGÊNESE**

Diversos estudos da consciência têm sistematicamente mudado o valor e o significado da consciência na experiência humana.

A mais saliente característica da consciência é que ela é sensível e responsiva à novidade. A consciência é sensível ao contexto, tem alta flexibilidade e se adapta às mais diversas situações. Esta característica é compatível com as pesquisas correntes que documentam de como a novidade, o ambiente enriquecido e o exercício físico são importantes condições para facilitar a expressão gênica e a neurogênese. A consciência é necessária para a memória e aprendizado quando, diante de um grande número de informações, é preciso selecionar o mais relevante e novo naquela situação. Isto nos leva a ver a consciência como pesquisadora de novidades, como um sensível detector no intuito de melhor se adaptar às variações do ambiente (Rossi, 2002).

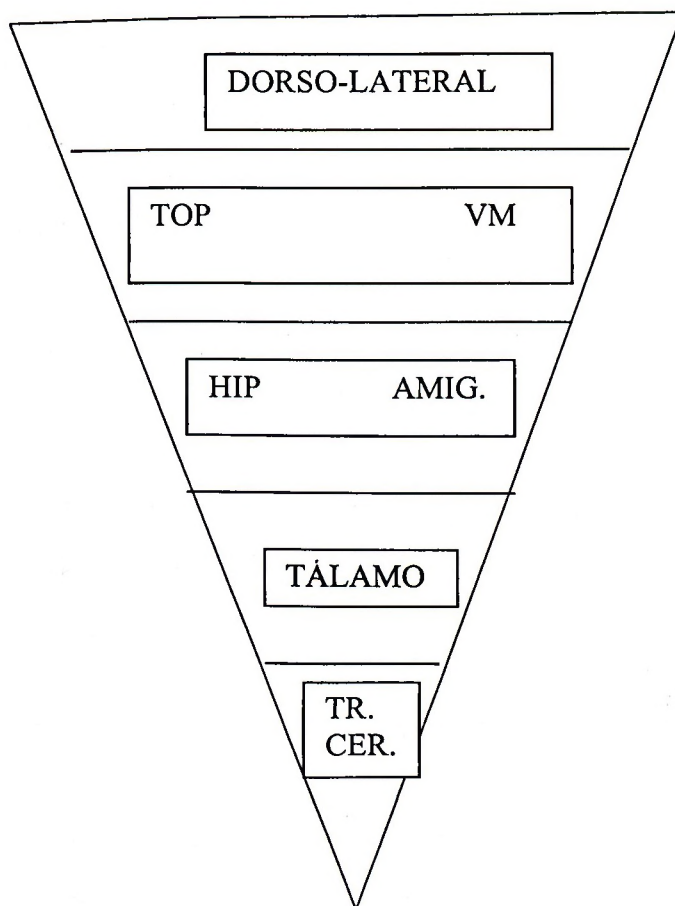
Somente agora, após anos de pesquisas, podemos avaliar o papel da consciência na atenção, aprendizado, expressão gênica e neurogênese.

Como qualquer mãe sabe, a atenção de uma criança em uma atividade está diretamente proporcional ao grau de interesse e novidade que a tarefa apresenta.

Consciência e sua associação com novidade, expressão gênica e neurogênese têm importantes implicações para uma nova apreciação do papel das artes e da cultura para facilitar o desenvolvimento cerebral. Novas interações entre o organismo e o ambiente, que evoca a expressão gênica, síntese protéica, neurotransmissores e neurogênese operam de acordo com os princípios darwinianos da variação e seleção natural desde o nível molecular até os subjetivos estados da consciência (Zeki, 2001).

Arne Dietrich (2002) apresenta uma proposta de hierarquia da consciência baseada nas suas funções e localização cerebral e suas correlações com seus estados alterados.

O modelo pode ser esquematizado em uma pirâmide invertida, (Figura 5) onde o córtex préfrontal dorso lateral (DL) estaria no topo, seguido do córtex préfrontal ventromedial (VM) ao lado do córtex temporal, occipital e parietal (TOP). Um nível abaixo estaria o sistema límbico, seguidos do tálamo e do tronco cerebral.



**Figura 5 : uma proposta de hierarquia da consciência**

O lobo frontal não recebe estímulos diretamente do ambiente e nem armazena a memória de longo prazo. O córtex pré-frontal, que ocupa aproximadamente metade do lobo frontal no homem, está envolvido nas funções executivas. Ele integra a percepção da informação, formula planos e estratégias para o comportamento apropriado a determinada situação e instrui o córtex motor na execução de suas tarefas.

A porção dorso-lateral não recebe inervações diretas de estruturas subcorticais, tais como a amígdala. Pesquisas têm atribuído o DL na memória de trabalho, direção da atenção e integração temporal (Fuster, 2000). Com sua habilidade de processar as informações em tempo real, a memória de trabalho é pré-requisito para flexibilidade cognitiva, pensamento abstrato, planejamento estratégico, acesso à memória. A perseverança, ou seja, a inabilidade

de deslocar-se entre dois modelos de pensamento é a principal característica de indivíduos com lesão no DL.

O déficit comumente associado à lesão no VM seria a inadequação no convívio social. O famoso caso de Phineas Gage, que após um acidente em seu lobo frontal, começou a apresentar comportamentos inadequados, tais como, comportamentos inapropriados socialmente, falhas no julgamento moral, perda da inibição social, inabilidade de planejar o futuro e dificuldade de estabelecer um plano de ação, demonstra as implicações da lesão do VM.

O lobo frontal provê a flexibilidade cognitiva e liberdade para escolher que conhecimentos armazenados no TOP.

O TOP está envolvido na percepção, memória e atenção,

A amígdala está envolvida na estrutura e modulação do comportamento emocional.

O Tálamo estaria encarregado do processamento sensorial, amplificação e distribuição dos estímulos, enquanto o tronco cerebral estabelece o estado de vigília.

A mais evidente característica da consciência é sua sensibilidade e responsividade aos novos estímulos. Esta peculiaridade é consistente com as descobertas recentes de que novidade, ambiente enriquecido e exercício físico são fundamentais para a plasticidade cerebral. Qualquer professor sabe, que uma atividade interessante está diretamente ligada à atenção e ao aprendizado.

Forma-se então um ciclo onde a consciência atenta para a novidade que vai gerar a expressão gênica e a neurogênese, que por sua vez ativam a consciência.

A alternância entre estados alertas da consciência, relaxamento, sono e sonhos estabelecidos como o ciclo básico descanso-atividade (basic rest-activity cycle –BRAC) estão implicados na expressão gênica, síntese protéica e neurogênese.

A experiência da mente pode modular a expressão gênica, assim como o estado corporal pode modular a mente (Rossi, 2002).

### **2.3.2 OS ESTADOS ALTERADOS DA CONSCIÊNCIA**

Os estados alterados da consciência apresentam características tais como, distorções, desinibições quanto a constrangimentos sociais ou mudanças no foco da atenção. Cada estado vai gerar uma mudança que pode ser atribuída ao circuito DL. Por exemplo, o senso de si próprio está prejudicado em maior intensidade na meditação comparada com a hipnose. Por



outro lado, a flexibilidade cognitiva e liberdade de ação, estão bem prejudicadas na hipnose. Alguns estados alterados da consciência que causam severa hipofunção do córtex préfrontal, tais como, nos sonhos não-lúcidos e uso de drogas alucinógenas resultam em comportamentos bizarros.

### 2.3.2.1 SONHOS

O sono é uma profunda alteração da consciência. Estudos eletrofisiológicos, neuroimagens e relatos psicológicos sugerem fortemente que sono REM é um estado fenomenológico diferente do sono não-REM (Hobson e cols., 2000). Durante o sonho, um grande número de estruturas corticais e subcorticais são ativados, citando-se o córtex visual, córtex motor, gânglios da base e várias estruturas do sistema límbico, particularmente a amígdala. Estudos com neuroimagem têm demonstrado significativa desativação de vasta área do DL (Braun e cols., 1997; Maquet e cols., 1996). O padrão de ativação é tão forte que o sono REM pode ser considerado um estado de atividade generalizada do cérebro com exclusão do sistema executivo. Fenomenologicamente os sonhos não dependem da cognição pré-frontal, a auto-reflexão está ausente e o tempo está distorcido. Não há muita abstração do pensamento nem consistência lógica. Sugere-se então que a principal diferença entre o aspecto mental do sonho e do estado de vigília é devida à desativação do córtex dorso-lateral (Dietrich, 2002).

### 2.3.2.2 SONHOS, EXPRESSÃO GÊNICA E NEUROGÊNESE

O sonho tem sido considerado pela neurociência, como um mecanismo de adaptação à novidade e a novas experiências, traduzindo-se em processo integrativo de expressão gênica relacionado ao comportamento e atividade dependente (Rossi, 2002).

Sonho é um processo de crescimento psicofisiológico que envolve síntese ou modificação da estrutura de proteínas do cérebro que direciona a organização da personalidade. Estas novas proteínas são formadas na fase de sono REM. Os genes são ativados durante toda a vida a partir de eventos significativos produzindo RNA mensageiros que servirão para a síntese de novas proteínas e de plasticidade cerebral para codificação da memória e aprendizado (Rossi, 2002).

O processo de neurogênese que tem lugar durante o estado de alerta, aparentemente continua durante o sono REM, particularmente após um dia excitante e estimulante com

novas experiências e oportunidades de aprendizado. Ribeiro e colaboradores (1999) demonstraram como a exposição a memoráveis experiências de vida ativa um IEG, chamado *zif-268*, durante o sono REM subsequente. A ativação e transcrição do *zif-268* levam a formação de novas proteínas codificando novas memórias e aprendizados. Em ratos expostos a ambiente estimulante, esta síntese se dá principalmente no hipocampo e neocórtex. Este fenômeno representa a plasticidade cerebral resultante de ricas experiências durante o dia.

Hall e cols. (2001) demonstraram ainda um particular papel desse gene, ou seja, o medo e emoção associados a um determinado contexto são marcados pela expressão do *zif-268* nos neurônios da região CA1 do hipocampo. Portanto esta atividade de síntese de proteína a partir do gen *zif-268* durante o sonho é fundamental nos processos de psicoterapia, hipnose e processos de recuperação da saúde (Rossi, 2002).

Maquet e colaboradores (2000) usando tomógrafo por emissão de positrons (PET) demonstraram que ativação de cérebros de sujeitos em sono REM era similar àquelas ativadas nas tarefas de aprendizado. Ele e sua equipe também notaram que os níveis de acetilcolina, um neurotransmissor associado à consolidação da memória está aumentado também durante o sono REM.

### 2.3.2.3 HIPNOSE

Embora ainda vista com ceticismo, a hipnose tem ganhado respeitabilidade na medicina, em grande parte pelos efeitos demonstrados na analgesia. Ainda não é claro se a hipnose seria realmente um estado alterado da consciência. 40% dos sujeitos hipnotizados relatam estarem em estado alterado de consciência, enquanto que 60% comparam a um estado de atenção focada (Kirsch e Linn, 1998). Estudos de neuroimagem tem demonstrado mudanças na ativação neural, principalmente no hemisfério esquerdo (Maquet e cols., 1999). A ativação observada ocorre predominantemente no TOP, sem um correspondente aumento na ativação do circuito DL. Tem sido sugerido que o efeito da hipnose é devido à inibição do córtex frontal (Gruzelier, 2000). A hipótese sugere que, similarmente à meditação, a focalização da atenção do estado hipnótico é o mecanismo através do qual vários circuitos pré-frontais estão desativados ou diminuídos, eliminando a crítica e a auto-reflexão. Ou seja, algumas daquelas funções atribuídas ao córtex dorso-lateral, como a intenção, iniciativa, crítica sobre si mesmo, flexibilidade cognitiva e pensamento lógico e independente estão inibidos.

É proposto que durante a hipnose, a sugestão do hipnotizador, devido ao estreitamento do foco de atenção do hipnotizado, torna-se o conteúdo predominante da memória de trabalho, sem passar pelos filtros auto-reguladores do circuito DL. O sujeito perde a capacidade de examinar criticamente o conteúdo da sugestão e assim permite a flexibilização do comportamento. É evidente que esta hipofunção não é absoluta, ou seja, o indivíduo não pode ser induzido a cometer atos contrários à sua moral e suas crenças, o que seria uma atribuição do córtex ventromedial.

Do ponto de vista da neurociência a sugestão hipnótica pode ser definida como um processo heurístico implícito (Rossi, 2002). Para a maioria dos estudiosos as experiências hipnóticas são interessantes explorações que levam a um diálogo interno levando a uma reintegração e reelaboração das experiências.

O processo hipnótico pode ser entendido como uma criativa revisita, resignificado e resíntese da experiência dinâmica da mente e da memória, partindo da consciência, neurogênese e expressão gênica.

Hipnose terapêutica e outros processos de abordagem da mente envolvendo estados alterados da consciência envolvem o caminho cibernético da transdução da informação envolvendo os aspectos cognitivos e comportamentais e a rede psicossomática do sistema nervoso central e autônomo, bem como os sistemas imune e endócrino.

O modelo da hipnose, do ponto de vista da psicobiologia, é o da otimização da habilidade do indivíduo de responder de forma geral aos processos de adaptação em todos os níveis, desde a expressão gênica até as alterações do sistema nervoso central e periférico.

O típico processo de indução hipnótica é um exercício de facilitar o comportamento estado-relacionado com a expressão gênica, envolvendo sugestão de relaxamento, conforto e entrada no estado de transe, no qual pode se acessar memórias, comportamentos e aprendizados que facilitam o reprocessamento e estabelecimento de novos aprendizados e significados.

## **2.4 PSICOTERAPIA: A RECONSTRUÇÃO DINÂMICA DA MEMÓRIA, APRENDIZADO E COMPORTAMENTO.**

A dinâmica central da clássica e moderna psicoterapia envolve:

1. reativação de velhas memórias traumáticas.
2. Alguma forma de intervenção terapêutica no sentido da ressignificação do trauma primário (Rossi, 2002, 1996).

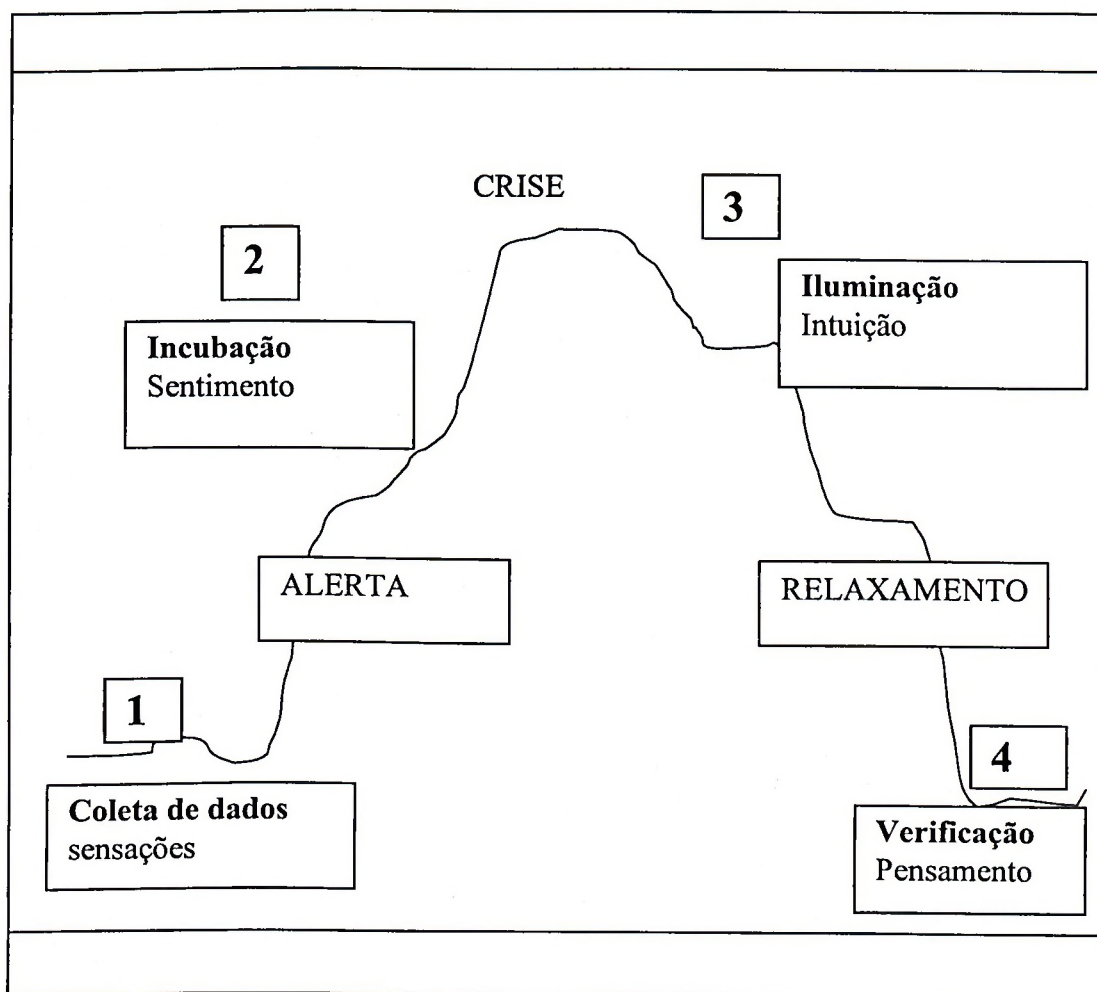
Por exemplo, na terapia hipnótica o que se pretende é: 1) levar o paciente a reviver sua experiência traumática e então: 2) sugestão no sentido de reorganizar/ressignificar a experiência.

Na psicanálise: 1) livre associação do que surgir à mente, quando o paciente evoca memórias traumáticas e então 2) o psicanalista intervém no sentido de promover insight e reinterpretação dessas vivências.

Na clássica terapia comportamental, o paciente: 1) é reexposto à situação fóbica ou traumática de forma segura na presença do terapeuta, que então 2) leva o paciente a uma ressignificação e mudança na experiência traumática.

Em novas abordagens comportamentais, tais como EMDR (eye movement desensitization and reprocessing), há um cuidadoso plano estratégico consistindo em 1) reativar e reprocessar experiências passadas problemáticas e então 2) inculcar no paciente pensamentos, imagens e sentimentos positivos que constituem a mudança terapêutica que o paciente gostaria de realizar (Shapiro, 1999).

## 2.4.1 PSICOBIOLOGIA DA CONSCIÊNCIA E DO COMPORTAMENTO.



**Figura 6 : fases do processo criativo em psicoterapia**

A cronobiologia da consciência, sono e sonho trazem a integração dos estudos para o entendimento da psicodinâmica da teoria e prática da integração corpo-mente e dos processos de psicoterapia.

Durante o dia nosso organismo alterna os ritmos ultradianos, sendo que durante o sono, o período de maior atividade corresponde ao sono REM.

Esses ritmos também se refletem na liberação de hormônios, tais como, o hormônio do crescimento, cortisol e hormônios sexuais como a testosterona, que tem um típico ciclo durante o dia.

A psicoterapia pode se utilizar desse *ciclo 90-120 minutos da psicobiologia* para orientar sua atividade conforme se segue (figura 6):

1. Coleta de dados

2. incubação: indução, acesso ao sentimento;
3. Iluminação: insight, intuição.
4. Verificação: reintegração do pensamento.

Pesquisas no campo da endocrinologia, mostram a variação ultradiana do cortisol a cada 90-120 minutos de pico é seguido de 20 minutos de queda, quando se eleva a  $\beta$ -endorfina levando ao relaxamento e descanso (Iranmanesh e cols., 1989).

O que exatamente ocorre a cada 90-120 minutos do ciclo ultradiano?

A essência desse trabalho da psicobiologia seria da expressão gênica e a síntese protéica que inicia uma resposta criativa às mudanças ambientais, bem como as condições de estresse e cura.

Wen e cols. (1998) descrevem quatro ordens fundamentais da expressão gênica durante o desenvolvimento embrionário do SNC, como um protótipo de quatro etapas do processo criativo que ocorre através da vida.

A similaridade entre os parâmetros do processo terapêutico na sugestão hipnótica e o ciclo da expressão gênica leva a hipótese da correlação entre os dois fenômenos (Rossi, 2002).

Dessa perspectiva, o que tem sido chamado de “sugestão terapêutica” pode ser na essência, o acesso, reconhecimento e utilização desse ciclo ultradiano/circadiano da comunicação mente-corpo em todos os níveis: genético, celular, fisiológico e comportamental.

Dudai (2000) demonstrou que para se extinguir um reflexo pavloviano adquirido é necessário primeiro acessá-lo. Este processo de reativação da memória para extingui-la terá profundas implicações na prática da psicoterapia.

Uma particular região no hipocampo, chamada CA1, é crucial na conversão da memória de curto prazo para memória de longo prazo. Nas novas experiências, estes neurônios são ativados para recuperar a memória de longo prazo. A hipótese do reforço de reverberação sináptica (SRR-“*synaptic re-entry reinforcement*”) pode ser usada para explicar como o hipocampo transfere uma memória recentemente criada para o armazenamento definitivo no córtex. Portanto, o hipocampo através da REE teria um papel fundamental na transformação da MCP em MLP (Shimizu e cols., 2000).

Este processo de continua reativação dos eventos armazenados na memória de longo prazo tem seu aspecto negativo nas experiências traumáticas e geradoras de atos obsessivos e compulsivos.

Nader e cols. (2000) demonstraram como a memória do medo que requer a síntese de proteínas na amígdala cerebral, pode ser quebrada e desaparecer quando é reativada sob determinadas condições. A pesquisa mostrou que a infusão de anisomicina (um inibidor da síntese de proteínas) imediatamente após a reativação da memória de longo prazo pode extinguir esta memória. No entanto, se a memória não for ativada (recordada ou acessada) ela não se extinguirá.

As pesquisas de Nader oferecem um novo entendimento da dinâmica molecular subjacente à expressão gênica e síntese protéica associada à recordação e modificações terapêuticas da experiência traumática. Existe um jargão em psicologia que diz: “toda recordação estabelece um novo significado à experiência”.

### 3 CONCLUSÃO

A utilização desses conhecimentos, do ciclo ultradiano e da comunicação mente-corpo, não significam uma desconsideração dos aspectos tradicionais da psicologia e da relação terapeuta-paciente. Ao contrário, o período da cura ultradiana é o período no qual a abordagem clínica na resolução dos problemas pode ser otimizada, ou seja, pode ser a ligação perdida entre os aspectos sociais, psicológicos e biológicos.

A dinâmica ultradiana/circadiana pode ser a 'janela de oportunidade' para acessar e resolver problemas relativos à interação mente-corpo. A desincronização entre os ritmos biológicos encontrados no estresse crônico, como os distúrbios de sono, alimentação, hormonais, etc., são os melhores exemplos de confirmação dessa teoria.

Muitos sintomas psicossomáticos são de resposta ao estresse. Quando o paciente sistematicamente ignora e passa por cima de sua necessidade natural de ter uma pausa após algumas horas de atividade durante o dia. Uma abordagem terapêutica nesses casos freqüentemente envolve a utilização do sentimento de desajuste do paciente e seus sintomas psicossomáticos para acessar os recursos e motivar mudanças apropriadas em suas vidas.

A relação entre estímulos psicobiológicos, depressão e estresse têm importantes implicações no entendimento da psicoterapia dinâmica.

Esta recombinação do presente com o passado resultam de novas associações que levam a mudanças e transformações na memória.

A essência do ponto de vista neurogênico é que o IEG (*gene de expressão precoce*) e o *clock gene* (CG) exercem um papel central na psicobiologia da consciência, sono e sonhos, estresse e processos de recuperação da saúde. Comportamentos e mudanças estados-dependente com a expressão gênica e IEG são a conexão entre o corpo, cérebro e mente que podem ser acessados para facilitar processos criativos da psicoterapia e demais terapias holísticas.

A idéia básica é que a experiência humana consciente emerge de uma complexa interação entre o ambiente e a expressão gênica atividade-dependente e a síntese protéica. A consciência de experiências novas, estímulos ambientais e o exercício físico ativam a neurogênese, o crescimento de novos neurônios e sua interconexão através do cérebro.

A memória e mente humana não são processos estáticos como uma pedra, ao contrário, estão sendo construídos e reconstruídos o tempo todo. Como bem disse o filósofo grego Heráclito: "Nós não podemos atravessar o mesmo rio duas vezes", ou seja, todas as



vezes que lembramos de um fato estamos o reconstituindo e transformando-o. A recordação de um evento passado, sempre se dá sob novas percepções adquiridas posteriormente ou no presente.

As evidências apontadas neste trabalho abrem caminho para um melhor entendimento dos processos de psicoterapia e de recuperação da saúde física e psíquica, entendidas agora como indissociáveis.

Novos estudos se fazem necessários para o avanço desse entendimento e a possibilidade de se construir ferramentas que possam ser úteis nesta busca incessante do homem do entendimento de si mesmo e de seu aprimoramento.

Estudos através de recursos como mapeamento cerebral e eletrofisiológicos têm possibilitado a correlação entre o comportamento e o pensamento humano e seu equivalente neurofisiológico.

Estudos de como alguns processos mentais proporcionam mudanças psicológicas e físicas são importantes focos que facilitariam este entendimento. Como a fé e a religião podem interferir e processar mudanças? Melhor categorização dos processos mentais com base na sua correlação química e dos processos endócrinos e da neurogênese cerebral. Estudo das novas abordagens psicoterápicas e de intervenção dos processos mentais. As possibilidades são muitas, dependendo de nossa imaginação e motivação para desvendar esse fabuloso tesouro.

## 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AKIL, H.A.; MORANO, M.I. Stress. In: BLOOM, F.E.; KUPFER, D.J. (Eds.), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press: New York, pp. 773-785, 1995.
2. BERNARDINI, R.; TAFET, G.E. Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27, p. 893-903, 2003.
3. BORN, J. et al. Timing the end of nocturnal sleep. *Nature*, 397, p. 29-30, 1999.
4. CANNON, W. *The Wisdom of the body*. Norton: New York, 1932.
5. CASTES, M. et al. Immunological changes associated with clinical improvement of asthmatic children subjected to psychosocial intervention. *Brain & Behavioral Immunology*, 13(1), p.1-13, 1999.
6. CHOROUSOS, G. P.; LORIAUX, D.L.; GOLD, P.W. (Eds.), *Mecanismos of Physical and Emotional Stress*, vol. 245. Plenum: New York, 1988.
7. CHOROUSOS. G.P.; GOLD, P.W. The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA* 267, p.1244-1252, 1992.
8. CLAYTON, D. The genomic action potential. *Neurobiology of memory and learning*, 74, p. 77-81, 2000.
9. DAMÁSIO, A.R. *O Erro de Descartes: Emoção, Razão e o cérebro humano*. São Paulo: Companhia das Letras, 1996. 330 pags.
10. DAVIS, S; BOZON, B; LAROCHE, S. How necessary is the activation of the immediate early gene zif 268 in synaptic plasticity and learning? *Behavioral Brain Research*, 142, p.17-30, 2003.

11. DIETRICH, A. Functional neuroanatomy of altered states of consciousness: the transient hypofrontality hypothesis. *Consciousness and Cognition*, 12, p. 231-256, 2003.
12. DRAGUNOW, M. Differential expression of immediate-early genes during synaptic plasticity, seizures and brain injury suggests specific functions for these molecules in brain neurons. In T.R. Tölle. J. Schadrack. W. Zieglansberger (Eds.), *Immediate early genes in the CNS*. New York: Springer-Verlag, 1. pp. 35-50, 1995.
13. DUDAI, Y. The shaky trace. *Nature*, 406, p. 686-687, 2000.
14. DUNN. A.J.; BERRIDGE, C.W. Physiological and Behavioral responses to Corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress response? *Brain Res. Ver.*, 15, p.71-100, 1990.
15. EDELMAN, G.; TONONI, G. *A universe of consciousness: How matter becomes imagination*. New York: Basic. 2000.
16. EICHENBAUM, H.; OTTO, L. The hippocampus: what does it do? *Behav. Neural Biol.* 57, p.2-36, 1992.
17. ERIKSSON, P et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4, p. 1313-1317, 1998.
18. FUSTER, J. M. Executive frontal Functions. *Experimental Brain Research*, 133, p. 66-70, 2000.
19. GLASER, R. et al. Stress-associated modulation of protooncogene expression in human peripheral blood leukocytes. *Behavioral Neuroscience* 107, p.525-529. 1993.
20. GLASER, R. et al. Psychological stress-induced modulation of interleukin 2 receptor gene expression and interleukin 2 production in peripheral blood leukocytes. *Arch. Of Gen. Psychiatry*, 47, p.707-712, 1990.

21. GOLD, P.W.; GOODWIN, F.K.; CHROUSOS, G.P. 1988. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to neurobiology of stress. *N. Engl. J. Med.*, 319 (6), p. 413-420, 1988.
22. GRUZELIER, J.H. Redefining hypnosis: Theory, methods and integration. *Contemporary Hypnosis*, 17, p. 51-70, 2000.
23. HALL, J. et al. Cellular imaging of zif-268 expression in the hippocampus and amygdala during contextual and cued fear memory retrieval: Selective of hippocampal CA1 neurons during the recall of contextual memories. *Journal of Neuroscience*, 21, p. 2186-2193, 2001.
24. HERMAN, J.P. et al. Evidence of hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Journal Neuroscience*, 9, p. 3072-3082, 1989.
25. HOBSON, J.A.; PACE-SCHOTT, E.F.; STICKHOLD, R. Dreaming and the brain: Toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behavioral and Brain Sciences*, 23, p. 793-866, 2000.
26. IRANMANESH, A. et al. Circadian, ultradian and episodic release of B-endorphin in men, and its temporal coupling with cortisol. *Journal of Clinical Endocrinology E Metabolism*, 68, p. 1019-1026, 1989.
27. JACOBS, W.J.; NADEL, L., Stress-induced recovery of fears and phobias. *Psycholog. Rev.* 92, p. 512-531, 1985.
28. KANDEL, ER; SQUIRE, LR. *Memória: da mente às moléculas*. Porto Alegre: ARTMED, 2003.
29. KANDEL, E. The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science*, 294, p.1030-1038, 2001.

30. KANDEL, E. A new intellectual framework for psychiatry? *American Journal of Psychiatry*, 155, p. 457-469, 1998.
31. KANDEL, E. Genes, nerve cells and the remembrance of things past. *Journal of Neuropsychiatry*, 1(2), p. 103-125, 1989.
32. KANDEL, E. From metapsychology to molecular biology: Explorations into the nature of anxiety. *American Journal of Psychiatry*, 140(10), p.1277-1293, 1983.
33. KEMPERMANN, G.; KUHN, G.; GAGE, F. More hippocampal neurons in adult mice living in a enriched environment. *Nature*, 386, p. 493-495, 1997.
34. KIECOLT-GLASER, J. et al. Hipnosis as a modulator of cellular immune dysregulation during acute stress. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 69, p.674-682, 2001.
35. KIRSCH, I.; LYNN, S.J. Social-cognitive alternatives to dissociation theories of hypnotic involuntariness. *Review of General Psychology*, 36, p. 385-418, 1998.
36. KOHARA, K et al. Activity-dependent transfer of brain-derived neurotrophic factor to postsynaptic neurons. *Science*, 291, p. 2419-2423, 2001.
37. LEDOUX, J. *O Cérebro Emocional: os misteriosos alicerces da vida emocional*. Rio de Janeiro: Objetiva, 2001.
38. LEDOUX, J. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Current Opinion Neurobiology* 2, p.191-197, 1992.
39. LOCKHART, D.; WINZELER, E. Genomics, gene expression and DNA arrays. *Nature*, 405, p. 827-836, 2000.
40. LÜSCHER, C. et al. Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. *Nature Neuroscience*, 3, p. 545-567, 2000.

41. MAQUET, P et al. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature Neuroscience*, 3, p. 831-836, 2000.
42. MATUS, A. Action-based plasticity in dendritic spines. *Science*, 290, p. 754-758, 2000.
43. MAYFORD, M. et al. Control of memory formation through regulated expression of a CaMKII transgene. *Science*, 274, p.1678-1683, 1996.
44. MCEWEN, B.S.; BRINTON, R.E. Neuroendocrine aspects of adaptation. *Progress Brain Research* 72. p.11-26, 1987.
45. MERCHANT-NANCY, H. et al. Brain distribution of c-fos expression as a result of prolonged rapid eye movement (REM) sleep period duration. *Brain Research*, 681, p.15-22, 1995.
46. MERCHANT-NANCY, Y et al. C-fos proto-oncogene changes in relation to REM sleep duration. *Brain Research*, 579, p. 342-346. 1992.
47. MUNCK, A.; GUYRE, P.M.; HOLBROOK, N.J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Rev.* 5, p.25-55, 1984.
48. NADER, K.; SCHAFE, G.; LE DOUX, J. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406, p.722-726, 2000.
49. PERT, C. et al. Self-reflective molecular Psychology. *Psychological Perspectives*, 20(1), p.213-221, 1989.
50. PFAH, M. Nuclear receptor/AP-1 interaction. *Endocrinol. Rev.* 14, p.651-658, 1993.
51. RIBEIRO, S. et al. Brain gene expression during Rem sleep depends on prior waking experience. *Learning & Memory*, 6, p.500-508. 1999.

52. RICHARDSON, K. *The making of intelligence*. New York: Columbia University Press, 2000.
53. ROSSI, EL. *The psychobiology of gene expression: neuroscience and neurogenesis in hypnosis and the healing arts*. W.W. Norton & Company, New York. 2002. 557 pags.
54. ROSSI, E. In Search of a Deep Psychoiology of Hypnosis: Visionary Hypotheses for a Ne Millennium. *Presented by Society for Clinical and Experimental Hypnosis*, 2001.
55. ROSSI, EL. In search of a deep psychobiology of hipnosis: Visionary hipotesis for a new millenium. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 42(3)/ 42(4), p.178-207, 2000.
56. ROSSI, E. The psychobiology of mindbody communication: the complex, self-organizing field of information transduction. *BioSystems*, 38, 199-206.
57. ROSSI, EL. *A psicobiologia da cura mente-corpo*. São Paulo:Editorial Psy, 1984.
58. SELYE. H. *The Stress of Life*. McGraw-Hill, New York, 1978.
59. SELYE. H., *Stress in Health and Disease*. Butterworths; Boston, MA. 1976.
60. SELYE, H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrinol.* 6, p.117-230, 1946.
61. SELYE. H. A Syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138, p. 32. 1936.
62. SHAPIRO, F. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) and the anxiety disorders: Clinical and research implications of an integrated psychoterapy treatment . *Journal of Anxiety Disorders*, 13, p. 35-67, 1999.

63. SHORS et al. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*, 410, p.372-376, 2001.
64. SHIMIZU, E. et al. NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation. *Science*, 290, p. 1170-1174, 2000.
65. SMELIK, P.G. Adaptation and brain function. *Progress Brain Research* 72., p.3-9, 1987.
66. STOKKAN, K. et al. Entrainment of the circadian clock by feeding. *Science*, 291, p. 490-493, 2001.
67. SWANSON, L.W.; SAWCHENKO, P.E. Hypothalamic integration: organization of paraventricular and supraoptic nuclei. *Ann. Rev. Neuroscience*. 6, p. 269-324, 1983.
68. TODOROV, I. How cells maintain stability. *Scientific American*, 263, p. 66-75, 1990.
69. VAN PRAAG et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*, 415, p.1030-1034, 2002.
70. VAN PRAAG, H.; KEMPERMANN, G.; GAGE, F. Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews: Neuroscience*, 1, p.191-198, 2000.
71. VAN PRAAG, H.; KEMPERMANN, G.; GAGE, F. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neuroscience*, 2, p.266-270, 1999.
72. WEN, X. et al. Large-scale temporal gene expression mapping of central nervous system development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, p.334-339, 1998.
73. ZEKI, S. Artistic creativity and the brain. *Science*, 293, p. 51-52, 2001.