

EFEITOS DA MODULAÇÃO DE RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS NA MEMÓRIA EPISÓDICA EM HUMANOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ROBERTO ANTÔNIO GURGEL GOMES JÚNIOR^{1,2*}, THIAGO FRANÇA^{2,3}

1 Introdução

O conceito de memória episódica foi proposto por Endel Tulving na década de 70 e se refere a memórias dos eventos de nossas vidas, permitindo reviver no imaginário experiências autobiográficas específicas (Tulving, Thomson, 1973). Essa capacidade envolve diversos setores cerebrais, como hipocampo e outras estruturas do lobo temporal medial, o córtex pré-frontal e diversas outras regiões (Amaral, Witter, 1995).

Diversas linhas de evidência demonstram uma associação entre o neurotransmissor dopamina (DA) e processos de memória, desde a sua codificação até os mecanismos de evocação (Lisman, Grace, 2005). Especificamente para a memória episódica, estudos sugerem que a sinalização por dopamina possui efeitos positivos no desempenho em testes de memória episódica (Chowdhury *et al.*, 2012). Porém, os mecanismos por trás desses efeitos em humanos ainda são incertos.

Existem diferentes classes de receptores dopaminérgicos, os quais possuem mecanismos de ação e efeitos distintos (Bhatia, Lenchner, Saadabadi, 2026), e todos poderiam estar envolvidos, de diferentes formas, nos efeitos da dopamina na memória. Nesse contexto, nosso objetivo é analisar e sintetizar as evidências disponíveis sobre os efeitos de diferentes receptores dopaminérgicos (avaliados por meio de intervenções farmacológicas) na memória episódica.

2 Objetivos

Qual o efeito de intervenções farmacológicas em diferentes receptores dopaminérgicos no desempenho em testes que avaliam memória episódica?

1 Discente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo – RS, contato: roberto.gurgel@estudante.uffs.edu.br

2 Grupo de Pesquisa: Grupo de Pesquisa em Neurociência Translacional, Clínica e Epidemiológica

3 Docente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo – RS. Orientador.

3 Metodologia

O protocolo desta revisão foi pré-registrado na plataforma Open Science Framework e está disponível em <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/YJN3A>.

As buscas foram realizadas nas bases PubMed, Web of Science, EMBASE e Scopus, usando dois conjuntos de termos: um referente à dopamina e seus receptores e o outro referente à memória episódica, combinados com operadores booleanos.

A triagem dos resultados foi realizada em duas etapas, cada uma realizada por dois revisores independentes. Primeiramente, foram analisados os títulos e resumos das referências. A segunda etapa consistiu na leitura do texto completo dos estudos aprovados na primeira etapa. Em ambas as etapas, foram usados os seguintes critérios de exclusão: não ser um estudo empírico; focar em animais não humanos ou pacientes clínicos; não incluir intervenções farmacológicas direcionadas aos receptores de dopamina; não incluir pelo menos uma medida de desfecho de memória episódica. Divergências entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão, e a justificativa para a inclusão ou exclusão dos estudos que geraram discordância foi documentada.

Os dados dos estudos foram extraídos para uma planilha contendo as informações de cada artigo, como ano, descrição do estudo, desenho empregado, características dos participantes, tratamento farmacológico usado, medidas de desfecho, resumo dos achados, principal descoberta e vieses, os quais serviram de base para a construção da síntese narrativa desta revisão.

A análise do risco de viés foi realizada utilizando instrumentos do JBI (<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>), selecionando as ferramentas para ensaios clínicos randomizados.

4 Resultados e Discussão

As buscas retornaram 6.136 documentos, restando 3.699 após a remoção de duplicatas. Seguinte à leitura dos títulos e resumos, restaram 101 estudos de interesse, dos quais, após a leitura integral dos textos, totalizaram 20 artigos para inclusão nesta revisão.

Os 20 estudos incluídos nesta revisão foram publicados entre os anos de 1990 e 2023, e utilizaram intervenções farmacológicas focadas na modulação dos receptores D2 por meio do uso de agonistas ou antagonistas, como haloperidol, amisulprida, sulpirida, apomorfina,

bromocriptina e piribedil. Os desfechos foram avaliados por meio de um conjunto heterogêneo de testes comportamentais, incluindo testes de recordação livre, aprendizagem verbal, memória incidental, aprendizagem associativa, dentro outros. As características dos estudos estão resumidas nas tabelas suplementares, disponíveis no link <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/YJN3A>.

A análise conjunta dos estudos permite afirmar que a modulação dos receptores D2 não produz um efeito linear sobre a memória episódica. No que diz respeito aos antagonistas de D2, estudos iniciais sugeriram que drogas dessa classe pouco influenciavam a memória declarativa (por exemplo, Rammsayer, 2000; Schuck *et al.*, 2002), com poucos efeitos detectáveis nas medidas globais de recordação ou reconhecimento. No entanto, estudos mais recentes observaram alterações em aspectos específicos da memória episódica, como aumento da suscetibilidade a falsas memórias após o antagonismo de D2 (Guarnieri *et al.*, 2016).

Já os efeitos de agonistas dopaminérgicos apresentaram resultados variados a depender do contexto experimental e das características individuais dos participantes. Nesse sentido, estudos envolvendo idosos ou indivíduos com menor desempenho cognitivo basal demonstraram melhora de parâmetros da memória após o aumento da neurotransmissão dopaminérgica (Abdulrahman *et al.*, 2017; Morcom *et al.*, 2010), enquanto as pesquisas com adultos jovens saudáveis demonstraram pouca alteração nas medidas tradicionais de memória episódica ou até prejuízo do desempenho (Rammsayer, 2000; Schuck *et al.*, 2002; Guarnieri *et al.*, 2016). Tais achados reforçam a ideia de que as respostas às intervenções dos receptores D2 dependem do estado basal do sistema dopaminérgico, da etapa de memória averiguada além das demandas cognitivas impostas pelo teste aplicado.

A avaliação metodológica indicou que os estudos apresentaram, em sua maioria, risco de viés baixo a moderado, refletindo delineamentos experimentais adequados, embora limitações como tamanho amostral reduzido e heterogeneidade dos protocolos tenham sido frequentes.

5 Conclusão

Os estudos elencados nesta revisão mostram que a modulação dos receptores D2 interfere sobretudo no aspecto qualitativo da memória episódica, influenciando a eficiência do processo de memória, organizando e aprimorando a precisão de recuperação das informações.

Além disso, a análise dos artigos propõe que o efeito qualitativo da dopamina depende de vários fatores, desde individuais, a exemplo da idade e dos funcionamentos neurais de cada indivíduo, além da fase de administração das drogas e do contexto de cada experimento.

Por fim, a heterogeneidade dos paradigmas empregados, a variedade de fármacos utilizados, amostras reduzidas e avaliação de efeitos à curto prazo são fatores limitantes a se considerar para as devidas inferências. Além disso, é essencial destacar a concentração de estudos na literatura na investigação de intervenções voltadas à família dos receptores D2, enquanto os demais subtipos carecem de participação nos estudos, o que limita o objeto de pesquisa proposto para esta revisão, além da compreensão abrangente do papel da dopamina na memória episódica em humanos.

Referências Bibliográficas

Abdulrahman H, Fletcher PC, Bullmore E, Morcom AM. Dopamine and memory differentiation in aging. *Neuroimage*. 2017 Jun; 153:211-220. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.031. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25800211; PMCID: PMC5460975.

Amaral DG, Witter MP. 1995 Formação hipocampal. Em: Paxinos G (ed). *O Sistema Nervoso do Rato*. 2ª ed. Academic Press: San Diego, CA; 443–493. [[Google Scholar](#)]

Bhatia A, Lenchner JR, Saadabadi A. *Bioquímica, Receptores de Dopamina*. [Atualizado em 22 de junho de 2023]. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538242/>

Chowdhury R, Guitart-Masip M, Bunzeck N, Dolan RJ, Düzel E. A dopamina modula a persistência da memória episódica na velhice. *J Neurosci*. 2012;32:14193–204. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1278-12.2012. [[DOI](#)] [[Artigo gratuito no PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Clos M, Bunzeck N, Sommer T. Dopamine is a double-edged sword: dopaminergic modulation enhances memory retrieval performance but impairs metacognition. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Feb;44(3):555-563. doi: 10.1038/s41386-018-0246-y. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30356095; PMCID: PMC6333779.

Guarnieri RV, Buratto LG, Gomes CF, Ribeiro RL, de Souza AA, Stein LM, Galduróz JC, Bueno OF. Haloperidol increases false recognition memory of thematically related pictures in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2017 Jan;32(1). doi: 10.1002/hup.2563. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27925283.

Lisman JE, Grace AA. O circuito hipocampo-VTA: controlando a entrada de informações na memória de longo prazo. *Neuron*. 2005; 46: 703–13. doi: 10.1016/j.neuron.2005.05.002. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [

Morcom AM, Bullmore ET, Huppert FA, Lennox B, Praseedom A, Linnington H, Fletcher PC. Memory encoding and dopamine in the aging brain: a psychopharmacological neuroimaging study. *Cereb Cortex*. 2010 Mar;20(3):743-57. doi: 10.1093/cercor/bhp139. Epub 2009 Jul 22. PMID: 19625385; PMCID: PMC2820708.

Rammsayer TH, Rodewald S, Groh D. Dopamine-antagonistic, anticholinergic, and GABAergic effects on declarative and procedural memory functions. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2000 Jan;9(1):61-71. doi: 10.1016/s0926-6410(99)00045-2. PMID: 10666558.

Tulving, E. & Thomson, D. M. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review*, 80, 352-373.

Schück S, Bentué-Ferrer D, Kleinermans D, Reymann JM, Polard E, Gandon JM, Allain H. Psychomotor and cognitive effects of piribedil, a dopamine agonist, in young healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*. 2002 Feb;16(1):57-65. doi: 10.1046/j.1472-8206.2002.00070.x. PMID: 11903513.

Palavras-chave: Dopamina, memória, episódica, receptores

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2025-0419

Financiamento: CNPQ

