



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (UFG)  
ESCOLA DE ENGENHARIA ELÉTRICA, MECÂNICA E DE COMPUTAÇÃO (EMC)  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA E DE  
COMPUTAÇÃO

BRUNNA CAROLINNE ROCHA SILVA FURRIEL

**Influência do medo e do estresse na formação da memória:  
uma abordagem neurocomputacional**

GOIÂNIA  
2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
ESCOLA DE ENGENHARIA ELÉTRICA, MECÂNICA E DE COMPUTAÇÃO

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

### E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

#### 1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação     Tese     Outro\*: \_\_\_\_\_

\*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

#### 2. Nome completo do autor

**Brunna Carolinne Rocha Silva Furriel**

#### 3. Título do trabalho

**Influência do Medo e do Estresse na Formação da Memória: Uma Abordagem Neurocomputacional**

#### 4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento  SIM     NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

**a)** consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);

**b)** novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

**Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Pinto Lemos, Professor do Magistério Superior**, em 16/06/2025, às 11:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Brunna Carolinne Rocha Silva, Discente**, em 17/06/2025, às 09:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5385174** e o código CRC **BB9ED592**.

---

BRUNNA CAROLINNE ROCHA SILVA FURRIEL

**Influência do medo e do estresse na formação da memória:  
uma abordagem neurocomputacional**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Engenharia Elétrica e de Computação, da Escola de Engenharia Elétrica, Mecânica e de Computação (EMC), da Universidade Federal de Goiás (UFG), como requisito para obtenção do título de Doutora em Engenharia Elétrica e de Computação.

Área de Concentração: Engenharia de Computação.

Linha de Pesquisa: Sistemas e Sinais Biomédicos.

Orientador: Professor Doutor Rodrigo Pinto Lemos.

Coorientador: Professor Doutor Mauro Cunha Xavier Pinto.

GOIÂNIA  
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Furriel, Brunna Carolinne Rocha Silva  
Influência do Medo e do Estresse na Formação da Memória: Uma Abordagem Neurocomputacional [manuscrito] / Brunna Carolinne Rocha Silva Furriel. - 2025.  
120 f.

Orientador: Prof. Rodrigo Pinto Lemos; co-orientador Mauro Cunha Xavier Pinto.  
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Escola de Engenharia Elétrica, Mecânica e de Computação (EMC), Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e de Computação, Goiânia, 2025.  
Bibliografia. Apêndice.  
Inclui lista de figuras, lista de tabelas.

1. Modelagem Computacional. 2. Arquitetura Neural. 3. Condicionamento do medo. 4. Modelos de estresse. 5. Transtornos de ansiedade. I. Pinto Lemos, Rodrigo, orient. II. Título.

CDU 62:61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

ESCOLA DE ENGENHARIA ELÉTRICA, MECÂNICA E DE COMPUTAÇÃO

### ATA DE DEFESA DE TESE

Ata Nº **02** da sessão de Defesa de Tese de **da aluna BRUNNA CAROLINNE ROCHA SILVA** que confere o título de Doutor em **Engenharia Elétrica e de Computação**, na área de concentração em **Engenharia de Computação**.

Aos **nove dias do mês de maio de dois mil e vinte e cinco**, a partir das **14:00h**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada **“Influência do Medo e do Estresse na Formação da Memória: Uma Abordagem Neurocomputacional”**. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor **Rodrigo Pinto Lemos - (EMC/UFG)** com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professor Doutor **Mauro Cunha Xavier Pinto - (ICB-UFG)** Coorientador, Professora Doutora **Adriane Beatriz de Souza Serapião - (UNESP - Rio Claro)** Membro Titular Externo, Professor Doutor **Renato de Sousa Gomide - (IFGoiano-Trindade)** Membro Titular Externo, Professor Doutor **Flávio Henrique Teles Vieira - (EMC/UFG)** Membro Titular Interno e Professor Doutor **Wesley Pacheco Calixto - (EMC-UFG)**, Membro Titular Interno. Durante a arguição os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do **trabalho**. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Tese tendo sido a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor Rodrigo Pinto Lemos, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos nove dias do mês de maio de dois mil e vinte e cinco.

#### TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Renato de Sousa Gomide, Usuário Externo**, em 09/05/2025, às 17:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriane Beatriz de Souza Serapião, Usuário Externo**, em 09/05/2025, às 17:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Pinto Lemos, Professor do Magistério Superior**, em 09/05/2025, às 17:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Wesley Pacheco Calixto, Usuário Externo**, em 09/05/2025, às 17:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Flavio Henrique Teles Vieira, Professor do Magistério Superior**, em 09/05/2025, às 17:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Cunha Xavier Pinto, Professor do Magistério Superior**, em 09/05/2025, às 17:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5349054** e o código CRC **6DE86922**.

---

Referência: Processo nº 23070.022404/2025-92

SEI nº 5349054

# Agradecimentos

A caminhada acadêmica é, acima de tudo, uma jornada compartilhada, e esta tese é fruto não apenas do meu esforço, mas também do apoio, da parceria e do carinho de muitas pessoas.

Agradeço, em primeiro lugar, ao meu esposo, Geovanne, pelo amor, compreensão e incentivo incondicional em todos os momentos desta trajetória. Ao meu bebê, Gustavo, que, mesmo tão pequeno, trouxe luz aos meus dias e força renovada para seguir em frente nos estudos e no desenvolvimento deste trabalho.

Estendo meus agradecimentos aos meus familiares, amigos e colegas de turma, que, de diferentes formas, foram fonte de apoio, ânimo e inspiração ao longo dessa caminhada.

Um agradecimento especial ao meu colega de doutorado, André Almeida, parceiro dedicado em todas as etapas do projeto, cuja colaboração foi essencial para a concretização deste trabalho.

Sou profundamente grata ao meu orientador, Professor Rodrigo Pinto Lemos, e ao meu coorientador, Professor Mauro Cunha Xavier Pinto, pela orientação, confiança, ensinamentos e contribuições valiosas que tanto enriqueceram esta pesquisa.

A todos que, de alguma forma, fizeram parte dessa jornada, o meu sincero muito obrigada.

*“It is impossible to live without failing at something, unless you live so cautiously that you might as well not have lived at all—in which case, you fail by default.”*

*J.K. ROWLING*

# Resumo

A disfunção das respostas ao medo e ao estresse está intrinsecamente ligada a uma série de doenças neurológicas, incluindo transtornos de ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático. Estudos anteriores utilizando modelos *in vivo* com protocolos de Déficit de Extinção Imediata (IED) e Aprendizagem de Medo Aumentada por Estresse (SEFL) forneceram informações valiosas sobre os mecanismos subjacentes a essas doenças e para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. No entanto, é crucial reconhecer que a avaliação destas disfunções utilizando protocolos IED e SEFL em animais os sujeita potencialmente a dor e sofrimento. A fim de ajudar a compreender melhor os mecanismos neurais subjacentes ao medo e ao estresse, este estudo desenvolve uma arquitetura computacional biologicamente plausível que integra várias sub-regiões de estruturas cerebrais cruciais, como a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal medial. Além disso, propõe-se um modelo computacional inovador que incorpora curvas de hormônio do estresse e emprega redes neurais de pico com neurônios do tipo integrado e disparado, baseados em condutância. Inicialmente, desenvolveu-se um modelo computacional com arquitetura reduzida (Modelo 1), utilizado para validar funcionalmente a proposta de rede neural simulada; em seguida, um segundo modelo mais completo (Modelo 2) é aplicado à simulação de condições experimentais complexas. Ambos os modelos são testados e validados no paradigma de Condicionamento Contextual de Medo. Posteriormente, no Modelo 2, para avaliar sua aplicabilidade ao estudo dos transtornos relacionados ao medo e ao estresse, a abordagem proposta é testada com os protocolos IED e SEFL. Os resultados confirmaram que quanto maior a intensidade dos estímulos aversivos, mais robusta e persistente é a memória do medo, tornando mais difícil a extinção. Quando a extinção foi realizada imediatamente após a exposição ao estímulo estressante, foi encontrada uma tendência ao aumento da generalização do medo. Além disso, os resultados destacaram que, sob condições estressantes, o modelo cerebral codificou a memória do medo de forma mais intensa, tornando o processo de extinção mais complexo e desafiador. Até onde sabemos, esta é a primeira vez que a modelagem computacional é submetida aos protocolos IED e SEFL. Os resultados elucidam como os estímulos aversivos impactam na aquisição e extinção do medo, destacando a relevância do momento de extinção e a influência significativa do estresse. Finalmente, esta abordagem computacional pode facilitar a formulação e teste de hipóteses, potencializando avanços na eficácia terapêutica para transtornos ligados ao medo e ao estresse.

**Palavras-chave:** Modelagem Computacional. Arquitetura Neural. Condicionamento do medo. Extinção do medo. Modelos de estresse. TEPT. Transtornos de ansiedade.

# Abstract

Dysfunction of fear and stress responses contribute directly to a range of neurological diseases, including anxiety disorders, depression, and Post-Traumatic Stress Disorder. Previous studies utilizing in vivo models with Immediate-Extinction Deficit (IED) and Stress Enhanced Fear Learning (SEFL) protocols have provided valuable information on the mechanisms underlying these diseases and for developing new therapeutic approaches. However, it is crucial to acknowledge that assessing these dysfunctions using IED and SEFL protocols in animal subjects potentially subjects them to pain and suffering. In order to help better understand the neural mechanisms underlying fear and stress, this study develops a biologically plausible computational architecture that integrates several subregions of crucial brain structures, such as the amygdala, hippocampus, and medial prefrontal cortex. Furthermore, it proposes an innovative computational model incorporating stress hormone curves and employing spiking neural networks with conductance-based integrate-and-fire neurons. Initially, a computational model with a reduced architecture (Model 1) was developed and used to validate the simulated neural network functionally; subsequently, a second, more comprehensive model (Model 2) was applied to simulate more complex experimental conditions. The study tested and validated both models using the Contextual Fear Conditioning paradigm. Subsequently, in Model 2, the proposed approach was tested using IED and SEFL protocols to assess its applicability to the study of fear- and stress-related disorders. The results confirmed that the greater the intensity of the aversive stimuli, the more robust and persistent the fear memory, making extinction more difficult. Extinction performed immediately after exposure to the stressful stimulus tended to increase fear generalization. Furthermore, the results highlighted that, under stressful conditions, the brain model encoded the fear memory more intensely, making the extinction process more complex and challenging. This is the first study to apply computational modeling to the IED and SEFL protocols. The results elucidate how aversive stimuli impact the acquisition and extinction of fear, highlighting the relevance of the moment of extinction and the significant influence of stress. Finally, this computational approach may facilitate the formulation and testing of hypotheses, enhancing advances in therapeutic efficacy for disorders linked to fear and stress.

**Keywords:** Computational Modeling. Neural Architecture. Fear Conditioning. Fear Extinction. Stress models. PTSD. Anxiety disorders.

# Lista de ilustrações

Figura 1.1 – Estágios da memória. . . . .	25
Figura 1.2 – Organização dos sistemas de memória de longo prazo. . . . .	26
Figura 1.3 – Fases de processamento para formação da memória de longo prazo. . . . .	26
Figura 1.4 – Modelo padrão de memória. . . . .	29
Figura 1.5 – Representação da Teoria de Traços Múltiplos. . . . .	30
Figura 1.6 – Relação entre a amnésia retrógrada e informações (a) semânticas e (b) episódicas na MTT. . . . .	30
Figura 2.1 – Principais estruturas associadas ao medo e ao estresse. As siglas <i>mPFC</i> e <i>LC</i> representam, respectivamente, córtex pré-frontal medial e <i>locus coeruleus</i> . . . . .	32
Figura 2.2 – Principais conexões da amígdala. . . . .	33
Figura 2.3 – Conexões do hipocampo com o córtex entorinal. A via monossináptica (MSP) em verde e a via trissináptica (TSP) em azul. . . . .	35
Figura 2.4 – Modulação da fase Theta: Codificação versus recuperação. . . . .	37
Figura 2.5 – Relação entre síntese do cortisol pelo eixo HPA e ligação com hipocampo. . . . .	39
Figura 2.6 – Relação entre hormônios do estresse e modulação da memória. . . . .	40
Figura 2.7 – Ferramentas utilizadas para auxiliar na compreensão de bases neurobiológicas de distúrbios emocionais e cognitivos. . . . .	43
Figura 3.1 – Neurônio artificial. . . . .	44
Figura 3.2 – Representação de Perceptron Múltiplas Camadas. . . . .	45
Figura 3.3 – Algoritmo de retropropagação: (a) etapa de propagação e (b) etapa de repropagação de erro. . . . .	45
Figura 3.4 – Representação de Rede Neural Recorrente. . . . .	46
Figura 3.5 – Modelo de SNN de múltiplas camadas com conectividade de propagação direta e recorrente. . . . .	47
Figura 3.6 – Relação de sinais de entrada e saída em SNN. . . . .	49
Figura 3.7 – Representação esquemática das conexões entre regiões neurais da rede SNN. A notação (X:Y:Z) indica, respectivamente, o número de neurônios na camada de entrada, o número de neurônios na camada intermediária e o número de neurônios de saída em cada região. O diagrama evidencia a presença de entradas compartilhadas e múltiplas rotas de saída, característica típica de circuitos neurais. . . . .	51
Figura 3.8 – Janelamento de aprendizagem por STDP. . . . .	53

Figura 3.9 – <b>Respostas neuroendócrinas ao estresse.</b> Os níveis de noradrenalina (NE) aumentam até aproximadamente vinte minutos e diminuem até sessenta minutos. Os níveis de corticosteroides (Cort) também aumentam exponencialmente e retornam aos valores basais após uma a duas horas. . . . .	55
Figura 4.1 – Arquitetura do modelo proposto. . . . .	58
Figura 4.2 – <b>Arquitetura do segundo modelo proposto.</b> Cada retângulo representa uma região cerebral com neurônios organizados por camadas funcionais, conforme a notação (entrada:intermediária:saída), que abstrai as funções de entrada, processamento e projeção. As linhas e retângulos verdes indicam conexões excitatórias; os vermelhos, conexões inibitórias; as linhas azuis representam modulações relacionadas ao estresse; e as linhas tracejadas destacam conexões plásticas. . . . .	62
Figura 4.3 – Demonstração visual de cada estímulo de entrada. . . . .	66
Figura 5.1 – Exemplo de disparos. . . . .	70
Figura 5.2 – Relação entre a força associativa das camadas $BA$ e $ITC_V$ para $CeM$ . (a) Força associativa entre o potencial de membrana da camada $BA$ , ponderado pelos pesos excitatórios $\omega_{BA-CeM}$ ; (b) força associativa entre o potencial de membrana da camada $ITC_v$ , ponderado pelos pesos inibitórios $\omega_{ITC_v-CeM}$ e (c) potencial de membrana resultante na camada $CeM$ , demonstrando a combinação das projeções excitatórias de $BA$ e inibitórias de $ITC_v$ . . . . .	71
Figura 5.3 – Potencial de membrana durante os processos de Aquisição e Extinção do medo nas seguintes camadas: (a) $ITC_D$ , (b) $ITC_V$ e (c) $CeM$ . O intervalo de 0 a 8000 ciclos corresponde à fase de aquisição, enquanto o intervalo de 8001 a 16000 ciclos representa a fase de extinção. . . . .	72
Figura 5.4 – Potencial de membrana, em simulação sem estresse, durante os processos de (a) aquisição, (b) extinção, (c) renovação em mesmo contexto de aquisição, (d) recuperação de extinção e (e) renovação em contexto diferente dos anteriores. . . . .	73
Figura 5.5 – Potencial de membrana, em simulação com estresse, durante os processos de (a) aquisição, (b) extinção, (c) renovação em mesmo contexto de aquisição, (d) recuperação de extinção e (e) renovação em contexto diferente dos anteriores. . . . .	74
Figura 5.6 – <b>Processo de Aquisição:</b> (a) Representação gráfica da média e do boxplot para 50 repetições e (b) Representação gráfica dos intervalos de confiança das médias pelo número de repetições. . . . .	76

Figura 5.7 – <b>Processo de Extinção.</b> (a) Representação gráfica da média e do boxplot para 50 repetições e (b) Representação gráfica dos intervalos de confiança das médias de congelamento pelo número de repetições. . . . .	76
Figura 5.8 – <b>Processo de Renovação.</b> (a) Representação gráfica da média e do boxplot para 50 repetições e (b) Representação gráfica dos intervalos de confiança das médias de congelamento pelo número de repetições. . . . .	77
Figura 5.9 – <b>Processo de Repetição da Extinção.</b> (a) Representação gráfica da média e do boxplot para 50 repetições e (b) Representação gráfica dos intervalos de confiança das médias de congelamento pelo número de repetições. . . . .	77
Figura 5.10 – <b>Nível médio de congelamento (%) para Condicionamento de Medo Contextual.</b> A Figura ilustra o protocolo sequencial de (CFC 1) aquisição de medo, (CFC 2) extinção de medo, (CFC 3) renovação e repetição da extinção do medo. Na Fase CFC 1, ocorre a aquisição para $AX+$ . Na Fase CFC 2, é introduzido o contexto ‘B’ para extinção, denotado como $BX-$ . Na Fase CFC 3, o Grupo 1 apresenta renovação e o Grupo 2 com repetição da extinção, com uma redução notável nos níveis de congelamento, destacando a eficácia da extinção e a inibição do $CeM$ . A curva em vermelho ilustra o formato típico observado na literatura para este tipo de resposta comportamental. . . . .	78
Figura 5.11 – <b>Nível médio de congelamento (%) para respostas ao medo em diferentes magnitudes durante a fase de aquisição.</b> A Figura apresenta uma simulação que captura respostas ao medo em diferentes magnitudes durante a fase de aquisição. Na Fase SM-1, três grupos distintos são submetidos a diferentes intensidades de choque elétrico em $AX+$ : (a) Grupo 1 recebe dois choques, (b) Grupo 2 recebe dez choques, (c) Grupo 3 recebe vinte choques e (d) Grupo 4, trinta choques. A simulação avança para a Fase SM-2 com quinze ciclos em $BX-$ . . . . .	80
Figura 5.12 – <b>Nível médio de congelamento (%) para respostas ao medo obtidas para SEFL.</b> (a) O Grupo 1 passa pela Fase SEFL 1, quinze ciclos em $A$ , na Fase SEFL 2, um ciclo em $B$ , e na Fase SEFL 3, um ciclo em $B$ . (b) O Grupo 2 prossegue com a Fase SEFL 1, quinze ciclos em $A$ , Fase SEFL 2, um ciclo em $B+$ , e Fase SEFL 3, um ciclo em $B$ . (c) O Grupo 3 vivencia a Fase SEFL 1, quinze ciclos em $A+$ , Fase SEFL 2, um ciclo em $B$ na Fase SEFL 2, e Fase SEFL 3, um ciclo em $B$ . (d) O Grupo 4 passa pela Fase SEFL 1, quinze ciclos em $A+$ , Fase SEFL 2, um ciclo em $B+$ , e Fase SEFL 3, um ciclo em $B$ . . . . .	82

Figura 5.13–Nível médio de congelamento (%) para respostas ao medo obtidas para ‘O estresse por choque (SS) deve preceder o condicionamento do medo.’. Todos os grupos passam por testes no Contexto *B* na Fase SS 3 e Contexto *A* na Fase SS 4. (a) O Grupo 1 passa pela Fase SS 1, um ciclo no Contexto *B*, e Fase SS 2, quinze ciclos no Contexto *A*. (b) O Grupo 2 passa pela Fase SS 1, um ciclo no Contexto *B* e quinze ciclos com choque no Contexto *A*. (c) O Grupo 3 prossegue com a Fase SS 1, um choque no Contexto *B*, e Fase SS 2, quinze ciclos no Contexto *A*. (d) O Grupo 4 vivencia a Fase SS 1, um choque no Contexto *B*, e Fase SS 2, quinze choques no Contexto *A*. . . . 84

Figura 5.14–Média de Nível de Congelamento (%) para modelo IED. . . . 86

# Lista de tabelas

Tabela 2.1 – Quantidade de neurônios e taxa estimada de atividade no hipocampo de roedores. . . . .	36
Tabela 4.1 – Número de neurônios utilizados no primeiro modelo computacional proposto. . . . .	60
Tabela 4.2 – Entradas sinápticas para cada grupo de neurônios para o modelo 1. . .	60
Tabela 4.3 – Entradas sinápticas para cada grupo de neurônios para o modelo 2. . .	61
Tabela 4.4 – Número de neurônios, conexão, peso sináptico inicial e referências em cada região utilizada no modelo proposto. . . . .	63
Tabela 4.5 – <b>Relação entre expressões e estímulos de entrada.</b> Os contextos são <i>A</i> , <i>B</i> , <i>C</i> e <i>Home</i> . <i>X</i> representa a presença do estímulo sonoro, e os símbolos + e – representam a presença ou ausência de <i>US</i> (choque), respectivamente. Por exemplo, <i>AX+</i> representa o contexto <i>A</i> , com som e choque. . . . .	66
Tabela 4.6 – Parâmetros utilizados para configurar neurônio LIF. . . . .	67
Tabela 4.7 – Parâmetros utilizados para modificação sináptica STDP. . . . .	68
Tabela 5.1 – <b>Condicionamento Contextual de Medo.</b> . . . . .	76
Tabela 5.2 – <b>Resposta ao medo em diferentes magnitudes de choque durante a fase de aquisição.</b> Este experimento investiga e quantifica a intensidade da resposta ao medo em diferentes magnitudes durante a fase de aquisição, permitindo uma compreensão mais aprofundada de como os sujeitos reagem de forma variável ao medo nas primeiras etapas de exposição ou aprendizagem. . . . .	79
Tabela 5.3 – Aprendizado do Medo intensificado pelo Estresse. . . . .	81
Tabela 5.4 – Estresse por choque deve preceder o condicionamento do medo. . . . .	83
Tabela 5.5 – <b>Deficit de Extinção Imediata</b> . . . . .	85

# Sumário

<b>I</b>	<b>Introdução</b>	<b>15</b>
<b>II</b>	<b>Referenciais teóricos</b>	<b>23</b>
<b>1</b>	<b>MEMÓRIA</b>	<b>24</b>
1.1	Conceituação	24
1.2	Tipos de Memória	24
1.3	Fases de Processamento da Memória	26
1.4	Considerações	31
<b>2</b>	<b>MEDO E ESTRESSE</b>	<b>32</b>
2.1	Circuitaria Neural do Medo e do Estresse	32
2.1.1	Amígdala	32
2.1.2	Córtex Pré-Frontal Medial	34
2.1.3	Hipocampo e Córtex Entorrinal	35
2.1.4	Interrelações entre amígdala, mPFC e hipocampo	37
2.1.5	Sistema nervoso simpático (SNS) e o eixo HPA	38
2.2	Ferramentas de Análise de Medo e de Estresse	40
2.3	Considerações	42
<b>3</b>	<b>MODELAGEM COMPUTACIONAL</b>	<b>44</b>
3.1	Modelos Computacionais da Memória	44
3.2	Evolução das Redes Neurais Artificiais	44
3.3	Modelo de Neurônio Integra e Dispara baseado em Condutância	47
3.4	Modelagem Funcional de Regiões Cerebrais	50
3.5	Aprendizado Neural	51
3.6	Esparsidade	54
3.7	Neurotransmissores	54
3.8	Considerações	55
<b>III</b>	<b>Metodologia</b>	<b>56</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>57</b>
4.1	Modelos Propostos	57
4.1.1	Modelo Proposto 1: Arquitetura Reduzida para Validação Funcional	57
4.1.1.1	Etapas do Verificação de Memória e Tipos de Ensaios do Modelo 1	59
4.1.2	Modelo Proposto 2	60
4.1.2.1	Avaliação Estatística do Modelo 2	64

4.1.2.1.1	Estabilidade das Médias e Intervalos de Confiança	64
4.1.2.1.2	Correlação de Pearson	64
4.2	Parâmetros de Entrada	65
4.3	Parâmetros de Simulação	66
4.4	Considerações	68
<b>IV Resultados e Discussões</b>		<b>69</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>70</b>
5.1	Modelo 1 - Validação Funcional da Estrutura Inicial de Medo e Estresse	70
5.2	Modelo 2 - Validação e Aplicação da Estrutura Completa em Medo e Estresse	75
5.2.1	Condicionamento Contextual de Medo	75
5.2.2	Resposta ao medo em diferentes magnitudes de choque durante a fase de aquisição	79
5.2.3	Aprendizado do Medo intensificado pelo Estresse	81
5.2.4	Estresse por choque deve preceder o condicionamento do medo	83
5.2.5	Déficit de Extinção Imediata	85
5.3	DISCUSSÃO	87
5.3.1	Comparação com outros modelos	90
5.3.2	Limitações	91
5.4	Comentários	92
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>93</b>
6.1	Contribuições do Trabalho	93
6.2	Continuação do trabalho	94
Referências		98
APÊNDICE A Resumo dos Trabalhos Citados na Introdução		114
APÊNDICE B Descrição Estruturada do Programa de Computador Desenvolvido		117

Parte I

Introdução

# Introdução

Estímulos emocionais desempenham papel significativo na formação de memória. Embora exista conhecimento sobre as principais regiões cerebrais responsáveis pelo processamento de emoção e de memória, as funções específicas e as influências geradas por sua interdependência não são completamente compreendidas. Nas últimas décadas, a modelagem computacional se tornou ferramenta para compreender os aspectos anatômicos, fisiológicos e comportamentais do cérebro e, dessa forma, contribui em avanços na análise, geração e validação de hipóteses.

A memória é parte fundamental dos processos mentais e das funções cognitivas que possibilitam o ser humano se adaptar ao meio em que vive (1, 2). Cada informação recebida é conhecida como aprendizado e é base para a formação das memórias de cada indivíduo (3). Logo, o homem adapta seu comportamento com base na experiência vivida ao longo do tempo (4, 5).

Todo processo de aprendizagem e memória depende de fatores relacionados a outros sistemas, que interferem de forma direta ou indireta o desenvolvimento, a manutenção e a plasticidade (6, 7). Dessa forma, as conexões sinápticas relacionadas a memória podem ser reforçadas ou enfraquecidas por eventos neurais que ocorrem após certo tipo de experiência (1).

Miller e Cohen (8) e Dalgleish e Power (2015) (9) destacam que transtornos neuropsiquiátricos correlacionados ao processamento cognitivo-emocional têm se tornado mais comuns, tais como depressão, transtorno de estresse pós-traumático, autismo, esquizofrenia, ansiedade, entre outros. Portanto, esforços científicos para compreender os sistemas correlacionados são de suma importância.

LeDoux (2000) (10), Pessoa (2010) (11) e McGaugh (2015) (12) indicam que a amígdala desempenha papel crucial na integração e coordenação do fluxo de informações associados aos processos cognitivos, emocionais e sociais. Pode receber ou provocar comportamentos referentes a esses estímulos, de modo a agregar informações sensoriais para influenciar as funções executivas, motoras e de memória por meio de suas projeções (13). Em contrapartida, o hipocampo interliga as representações neurais de estímulos sensoriais que podem compor a memória e essas representações são codificadas em áreas distribuídas no neocórtex (14, 15).

Roozendaal, McEwen e Chattarji (2009) (16) afirmam que experiências emocionais aversivas, como o estresse, estimulam a produção de adrenalina e glicocorticoide na glândula adrenal e libera noradrenalina na amígdala basolateral (BLA). Com isso, modula a consolidação da memória e influencia a plasticidade sináptica de outras regiões

cerebrais. Adicionalmente, McGaugh (2015) (12) apresenta experimentos com ativação de glicocorticóides que resultam em prejuízos na recuperação da memória episódica e de trabalho. Por conseguinte, a emoção por meio de hormônios e de influências da amígdala pode alterar componentes da memória, como aquisição, consolidação e evocação (17, 18).

A amígdala exerce ações excitatórias em cada etapa de consolidação de memória, dentro do ciclo hipocampo-neocórtex, por projeções glutamatérgicas diretas ou por ações indiretas do prosencéfalo basal colinérgico (19, 20). Além disso, durante estímulos emocionais, a taxa de disparo aumenta e se sincroniza por meio de modulação na frequência teta (21).

Por anos, todas essas investigações eram realizadas estritamente por experimentos *in vivo* e *in vitro*. Porém, a modelagem computacional (*in silicio*) tem se destacado e tornou-se ferramenta para compreender mecanismos celulares e de circuitos neurais. Os modelos abrangem diferentes abordagens, incluindo modelos neuronais de atividades pulsadas (*spiking*), conexionistas, condutância biofísica detalhada e baseados em regras.

Na literatura, são encontrados diversos modelos computacionais de memória, relativos às funções do hipocampo-neocórtex e à formação de memória episódica e contextual. Além disso, existem modelos computacionais que abordam condicionamento e extinção de estímulos aversivos/estressores que auxiliam significativamente na compreensão dos processos subjacentes ao aprendizado e à memória emocional. Porém, modelos matemáticos e computacionais sobre a relação entre estímulos estressores e hipocampo ainda são pouco encontradas na literatura, como serão mostrados a seguir.

O primeiro trabalho citado pela literatura sobre modelo computacional da função hipocampo e consolidação de memória é o de Marr, Willshaw e McNaughton (22). Sua teoria alega que o neocórtex apresenta estrutura complicada, enquanto o arquicórtex é simples e adequado para memorizar o que foi classificado pelo neocórtex. Desta forma, seu modelo de arquicórtex possui três camadas, ligadas aleatoriamente por sinapses modificáveis. Um dos principais resultados desse trabalho é que as informações são reproduzidas e transferidas para armazenamento de longo prazo durante o sono. Atualmente, discutem que havia ausência de ferramentas computacionais mais robustas por conta da época, assim Marr não teria obtido solução algorítmica clara (23).

Em 1994, Treves e Rolls (24) apresentam teoria computacional do funcionamento do hipocampo para compreender seu envolvimento na formação de novas memórias. No trabalho, células piramidais do cornu ammonis 3 (CA3) operam como rede de autoassociação para armazenamento de novas informações episódicas e a recordação da rede é operada utilizando sinapses modificadas em vias de retroprojeção do hipocampo para neocórtex. Como resultados, identificam que a evocação hipocampal poderia realmente auxiliar na formação de memórias. Além disso, indicam que a amnésia retrógrada é produzida por danos ao hipocampo e estruturas relacionadas. Os autores afirmam que

as investigações neurofisiológicas, neuroanatômicas e teóricas coincidiram com o modelo apresentado.

Morén Christian Balkenius (2001) (25) apresenta modelo inspirado na amígdala e no córtex orbitofrontal para analisar o funcionamento do aprendizado emocional, através do condicionamento de primeira ordem entre estímulos primários e secundários. Desenvolve três experimentos clássicos que tratam de aquisição-extinção-reaquisição, bloqueio simples e inibição condicionada. As simulações apresentam bom desempenho, indicando que o modelo tenha recursos básicos necessários para aprendizagem associativa.

Em 2004, Káli e Dayan (26) investigam as memórias declarativas por meio de modelo teórico de interação neocortical-hipocampal, com avaliação de recapitulação de informações durante do sono. O modelo computacional utilizado atua como Máquina Restrita de Boltzmann (*Restricted Boltzmann Machine* - RBM), onde o hipocampo é descrito como caixa-preta que incorpora padrões aprendidos no neocórtex. Ao final das simulações, notam que, na ausência de reativação hipocampal regular, mesmo memórias episódicas já consolidadas são frágeis em razão da plasticidade semântica cortical. Concluem que o hipocampo têm papel na recuperação das informações semânticas.

O modelo de Pan e Tsukada (2006) (27) simula sistema de memória hipocampo-cortical composto por sistema sensorial, hipocampo e córtex de associação. No artigo, o hipocampo transforma estímulo espaço-temporal do sistema sensorial em padrão espacial como índice de contexto e serve de armazenamento para a memória de curto prazo. Por sua vez, o córtex associativo é desenvolvido como rede recorrente, recebe informações simultâneas do sistema sensorial e hipocampo e, ainda, serve de armazenamento para memória de longo prazo. A rede cortical aprende as informações através de janela de coincidência e armazena como atratores, comparando dois sistemas, com ou sem hipocampo, os autores notam que a inclusão do hipocampo pode acelerar o processo de aprendizagem e recuperação de memória e ainda aumentar a capacidade de armazenamento. Conclui-se que a rede desenvolvida é rápida para extração de sequência de estímulos de estrutura espaço-temporal.

Até o trabalho de Turnock e Becker, em 2008, (28), não havia na literatura modelos computacionais que integrassem memória episódica ao condicionamento contextual. No modelo proposto, admitem que o controle contextual surge de interações do hipocampo, córtex pré-frontal e núcleo *accumbens* (NA). Os resultados obtidos são consistentes com a hipótese de que as interações hipocampo e córtex pré-frontal podem atuar como o substrato neural, permitindo que pistas contextuais substituam respostas condicionadas em NA.

Moustafa, Myers e Gluck (2009) (29) propõem modelo para simular função do hipocampo para verificar desempenho de paradigmas do condicionamento clássico. Seu propósito seria comparar o desempenho de modelo utilizando aprendizado Hebbiano em

comparação ao trabalho de Gluck e Myers (1993) (30) que foi utilizado algoritmo de retropropagação de erro. Mesmo apresentando algumas limitações no modelo, os autores argumentam que o modelo computacional que incorpora diferentes tipos de sistemas de memória, pode simular vários tipos de tarefas referentes a condicionamento clássico.

Em 2009, McAuley et al. (31) desenvolvem modelo matemático de disfunção hipocampal para analisar a relação entre os níveis de cortisol (glucocorticoide) e envelhecimento. O modelo resulta em análise compatível aos dados da literatura, que afirma sobre aumentos agudos no cortisol plasmático estão associados à inibição transitória do hipocampo e que a elevação crônica do cortisol leva à atrofia do hipocampo. Os autores propõem que o modelo desenvolvido em conjunto a estudos *in vivo* e *in vitro* forneçam respostas para auxiliar a prever mudanças cerebrais durante o envelhecimento.

Krasne, Fanselow e Zelikowsky (2011) (32) expõem modelo de condicionamento e extinção do medo, manifestado por comportamento de congelamento. O condicionamento e a extinção são influenciados por neuromodulação nas sinapses das aferências talâmica, cortical e hipocampal nas células principais e interneurônios inibitórios da amígdala basolateral. Os resultados encontrados incluem condicionamento, reforço, bloqueio e extinção em situação pré e pós-treinamento ou ativação do hipocampo ou núcleos da amígdala. Os autores concluem que o modelo abordado pode auxiliar as descobertas na área.

Vlachos et al. (2011) (33) propõem mecanismo neural para explicar como a amígdala basal pode integrar informações sobre estímulo condicionado saliente e o ambiente, permitindo que o animal altere seu estado atual de medo. Utilizam redes de neurônios de pulso (*spiking*) para desenvolver modelo de condicionamento de medo. Segundo os autores, o modelo desenvolvido resulta em novas perspectivas sobre os mecanismos neurais subjacentes ao condicionamento e extinção do medo contextual e com indicação, renovação e supertreinamento de extinção.

Em 2012, Burstein e Coculescu (34) desenvolvem estrutura de teoria e modelo matemático para análise da relação entre o hipocampo e eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), além da variação de cortisol em disfunções do ciclo de feedback negativo. O objetivo é controlar, corrigir, compensar, estabilizar e otimizar as teorias escolhidas a fim de realizar testes com dados fisiológicos e modelos matemáticos desenvolvidos nos últimos anos. Os autores concluem que é vantajoso unificar o hipocampo e HPA para formular estratégias para corrigir as disfunções.

John et al. (2013) (35) apresentam modelo computacional baseado em dados anatômicos, fisiológicos e comportamentais para verificar os mecanismos de aprendizado e desempenho pelos quais interagem a cognição e a emoção. Utilizam técnicas de modelagem computacional para simular circuitos da amígdala como base de processos emocionais e como os sinais moduladores do córtex pré-frontal podem influenciar nesses processos.

Como resultados, apresentam respostas compatíveis às evidências científicas e demonstram experimentos com condicionamento clássico de medo em modos normal, cauteloso, troca rápida, fóbico, entre outros. Concluem que a cognição e emoção devem ser analisadas como unidades que se completam e não como forças opostas.

Em 2014, Fiebig e Lansner (36) propõem implementação funcional de rede neural de três estados, que inclui o córtex pré-frontal, hipocampo e neocórtex. A rede une as percepções da memória de trabalho na escala de segundos e a memória consolidada de longo prazo na escala de semanas ou meses e foi chamada de Rede Neural de Propagação de Confiança Bayesiana Autoassociativa. Os resultados mais significativos apresentados são que o córtex pré-frontal armazena padrões recentes com maior segurança, enquanto o hipocampo recupera padrões mais antigos. Já o neocórtex é lento e somente consolida um terço dos padrões apresentados a ele. Os autores concluem que o modelo apresenta variedade de detalhes biológicos e viabilidade da utilização de consolidação em três estágios, principalmente por ser impulsionada por repetições autônomas que transformaram atratores.

Em 2014, Raudies e Hasselmo (37) apresenta modelo de rede neural do hipocampo com neurônios de pico e regra de plasticidade dependente do tempo de pico (STDP). O objetivo do trabalho é a realização de tarefas dependentes de contexto. Como resposta do modelo, verifica-se que os neurônios do hipocampo mostram disparos principalmente com base no local e a medida que aprende a tarefa, tornam-se mais seletivos para itens. Dessa forma, os autores confirmam que existe o aumento na especificidade para itens em relação ao contexto.

O modelo computacional, desenvolvido por Carrere e Alexandre (13), de 2015, enfatiza a relação da amígdala nos processos de memória. Os autores descrevem condicionamento pavloviano como aprendizado sistêmico e, a partir de argumentos neurobiológicos, demonstram que acetilcolina modula a ativação no núcleo basal e facilita o aprendizado no hipocampo.

Goldman et al. (2019) (38) desenvolveram modelo biofísico baseado na amígdala basolateral de ratos. Os autores admitem que existem conexões recorrentes dentro da BLA, com interneurônios de pico rápido gerando sinapses entre si e formando conexões recíprocas com células principais. A possibilidade considerada é que as conexões recorrentes suportem o geração de oscilações gama. Esse trabalho apresenta abordagem de testes que não podem ser realizados experimentalmente. Como resultados, as células principais sincronizam seu pico por bloqueio de fase ao ritmo gama, o que pode ser importante para integração pós sináptica das funções da amígdala basal. Além disso, a ativação do subconjunto de células principais ocasionou supressão daqueles que receberam entrada fraca. Os autores concluem que é importante compreender melhor a variedade de situações que geram e alterar as oscilações gama e que o modelo desenvolvido pode ser útil para testar alterações referentes

as oscilações.

Mattera et al. (2020) (39) propõem modelo computacional para investigação do condicionamento, extinção e reconsolidação do medo, através das interações entre amígdala e córtex pré-frontal. Os autores afirmam promover contribuições sobre o funcionamento do sistema de amígdala central e lateral no condicionamento, do sistema endocanabinóide na extinção e da formação de neurônios subjacentes.

Khalid et al. (2020) (40) apresentam primeiro modelo computacional quântico da interação cortico-hipocampal, para investigar sistemas intactos e lesionados. Para o trabalho, utilizaram paradigmas de condicionamento clássico e compararam os resultados com os trabalhos de Gluck e Myers (30) e Moustafa, Myers e Gluck (29). O proposto demonstrou êxito sobre a modelagem de vários processos biológicos e obteve resultados consistentes com estudos anteriores.

O trabalho de Davis et al. (2021) (41) apresenta modelo computacional com fundamentos neuroanatômicos, utilizando redes de atratores fechados, desenvolvido para simular o comportamento oculomotor em tarefas anti-sacádicas afetivas. Incorpora circuitos neurais essenciais, como a amígdala, responsável pela resposta ao medo, e o córtex pré-frontal, que regula o controle inibitório. O modelo é projetado para oferecer previsões experimentais sobre como variações nesses circuitos podem afetar tanto o desempenho em tarefas específicas quanto a ativação neural relacionada ao Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT).

Em 2023, Yamamori e Robinson (42) exploram o papel do medo e da ansiedade como emoções defensivas, destacando como podem evoluir para transtornos de saúde mental. Apresenta avanços na modelagem computacional dessas emoções, discutindo estratégias de aprendizado por reforço na previsão e evitação de ameaças, exploração de paradigmas de abordagem e prevenção de conflitos, e vieses negativos na tomada de decisões sob incerteza.

Por fim, em 2024, Drzewiecki and Fox (43) destacou os desafios dos transtornos de ansiedade, relacionados à sua heterogeneidade clínica e às limitações dos tratamentos disponíveis. A pesquisa propôs integrar tradução, tradução reversa e modelagem computacional como estratégias para conectar estudos interespecies e gerar hipóteses em humanos a partir de modelos animais. Essa abordagem visa aprimorar a compreensão dos mecanismos subjacentes, além de melhorar o diagnóstico e o tratamento desses transtornos.

Vários trabalhos têm sido desenvolvidos com o intuito de compreender os processos de aprendizado emocional e formação de memória, geralmente analisados de forma independente por meio das regiões da amígdala ou do hipocampo-neocórtex. No entanto, são ainda escassos os estudos que exploram sua interdependência e as influências hormonais e neuromodulatórias decorrentes dessa relação. Além disso, é reforçada a importância de

compreender as diversas conexões envolvidas e as possibilidades de abordagem, como a criação de hipóteses utilizando modelos animais e/ou modelos neurocomputacionais. A partir das informações descritas, pode-se formular a seguinte hipótese: i) se existem dados fisiológicos que confirmam a relação entre os hormônios do estresse, amígdala, hipocampo e regiões adjacentes; ii) e se existe relação entre hipocampo e condicionamento contextual; iii) e se é possível analisar os processos de formação de memória através do condicionamento contextual de medo e iv) e se existem lacunas na modelagem computacional referente a análise de interdependência e influências do estresse no aprendizado emocional e na formação de memória, logo é possível utilizar a modelagem computacional para simular e investigar as influências do medo e do estresse nos processos de formação de memórias.

O objetivo principal deste trabalho é desenvolver modelagem computacional para analisar a influência do medo e do estresse nos processos de formação de memória. Como objetivos específicos, têm-se: i) obter parâmetros computacionais compatíveis aos aspectos anatômicos, fisiológicos e comportamentais das estruturas cerebrais vinculadas as regiões investigadas, ii) desenvolver redes neurais artificiais capazes de reproduzir essas regiões e, por fim, iii) implementar e avaliar modelo através de ferramentas como condicionamento contextual de medo, déficit de extinção imediata (IED) e Aprendizagem do medo intensificada pelo estresse (SEFL).

O trabalho é dividido em sete capítulos. O Capítulo 1 descreve as definições gerais de memória. O Capítulo 2 expõe sobre medo e estresse, além dos mecanismos cerebrais correlacionados a eles. O Capítulo 3 apresenta modelagem computacional que representam estruturas neurais e sistemas de memória e estresse. O Capítulo 4 especifica a metodologia desenvolvida para a realização do trabalho e o Capítulo 5 apresenta os resultados. Por fim, o Capítulo 6 relata as conclusões e trabalhos futuros.

## Parte II

### Referenciais teóricos

# 1 MEMÓRIA

Este capítulo apresenta as definições básicas de memória, seus tipos e fases de processamento para formação. Apresenta sobre modelo padrão e teoria de múltiplos traços, referentes ao processo de consolidação de memória.

## 1.1 Conceituação

Memória é a capacidade de adquirir, armazenar e recuperar informações através de percepção, atenção, motivação e aprendizado. É processo neuropsicocognitivo necessário para andar, falar, comer, interagir, entre outras atividades humanas. A memória afeta de forma direta e indireta questões referentes à personalidade, ao desenvolvimento, ao carácter humano e à interação social.

Apesar dos esforços neurocientíficos nos últimos anos para compreender o cérebro, ainda existem lacunas quanto as bases biológicas das memórias (3, 44). Além disso, existem questões que intrigam a comunidade acadêmica, dentre elas: o motivo de lembrar ou esquecer certas informações; aprender certos assuntos com maior facilidade que outros; esquecer informações já memorizadas; ter maior facilidade em recordar situações emocionais; entre outros casos (6, 45, 46, 47, 44).

## 1.2 Tipos de Memória

O modelo tradicional, também chamado modelo de três estágios, compreende a memória pela perspectiva do processamento da informação, dividindo-a em três estágios: memória sensorial, memória de curto prazo e memória de longo prazo (48, 49, 2).

Quando o corpo humano recebe informações externas, receptores sensoriais são ativados e convertem essas sensações em percepções (2). A memória sensorial preserva a estimulação da informação, permitindo que o estímulo fique registrado até ser possível considerar, interpretar ou levar adiante a informação. Se ela for validada, avança para o próximo estágio, a memória de curto prazo (4, 50). As sensações podem ser percebidas pelas áreas corticais envolvidas, como as visuais pelo córtex visual, os sons pelo córtex auditivo, o toque pelo córtex somatossensorial, entre outras (4, 51).

A memória de curto prazo realiza armazenamento provisório de informações no cérebro para a realização de processos cognitivos. Oferece capacidade extremamente limitada de armazenamento de dados e depende de regiões do córtex pré-frontal, lobo frontal e lobo parietal. Nesse estágio, a retenção é frágil sem criação de alterações neurais

para recuperação posterior e a informação será perdida se não houver concentração (52, 50). Quando o indivíduo precisa executar tarefas com maior complexidade, a memória de curto prazo chamada de memória de trabalho é ativada e fornece armazenamento e manipulação temporários das informações necessárias para tarefas cognitivas complexas, como compreensão de linguagem, aprendizado e raciocínio (52).

O terceiro e último estágio é o da memória de longo prazo, que permite armazenamento de informações por períodos longos e possui capacidade ampla (53, 54). Para reter as informações por períodos mais longos, é preciso realizar esforços conscientes e/ou estimulação de recuperação de memória. Se não houver condições para que a memória seja registrada, é esquecida (4, 2).

A Figura 1.1, adaptada de Griggs (4) e Dharani (2), apresenta fluxograma dos estágios de memória sensorial, de curto prazo e longo prazo.

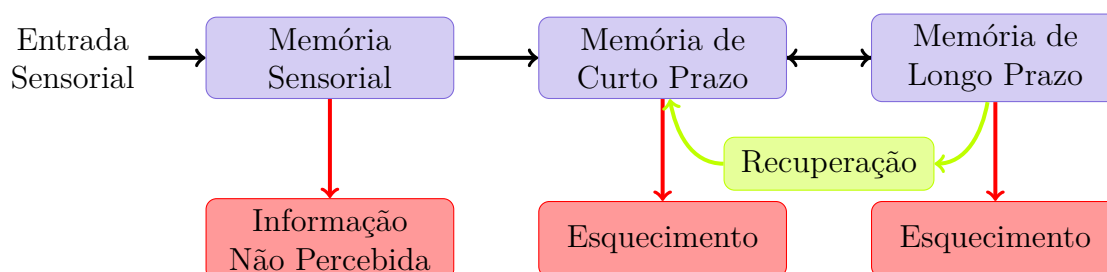


Figura 1.1 – Estágios da memória.

A memória de longo prazo é classificada em memória declarativa (explícita) e não declarativa (implícita). Segundo Squire e Dedee (55), a memória declarativa se refere ao conhecimento adquirido, como ideias, sons, imagens, fatos e eventos, já a memória não declarativa é utilizada para outras formas de memória que não se enquadram na primeira, incluindo habilidades, hábitos, preparação e condicionamento simples.

Esses sistemas de memória dependem de várias regiões cerebrais, dentre elas: hipocampo, amígdala, estriado, cerebelo e neocórtex. Além disso, cada sistema utiliza partes ou regiões distintas do cérebro para se formar. A Figura 1.2 apresenta organização de sistemas de memória de longo prazo, adaptada de Squire e Dedee (55).

Ainda que as memórias sejam classificadas e restritas a regiões específicas do cérebro, vários estudos apresentam que essas memórias e regiões são interdependentes e interconectados, como é o caso do condicionamento contextual de medo. Os contextos são ditos como parte fundamental da memória episódica e são responsáveis por auxiliar na recordação, familiaridade e reconhecimento. Por outro lado, o condicionamento clássico simples descreve o processo de aprendizagem, armazenamento e recuperação de memórias relacionadas a ameaças ao correlacionar pistas e/ou estímulos simples (56).

Quando interligados, condicionamento clássico e contexto podem ser importantes para análise de memória episódica e memória emocional, pois o condicionamento clássico

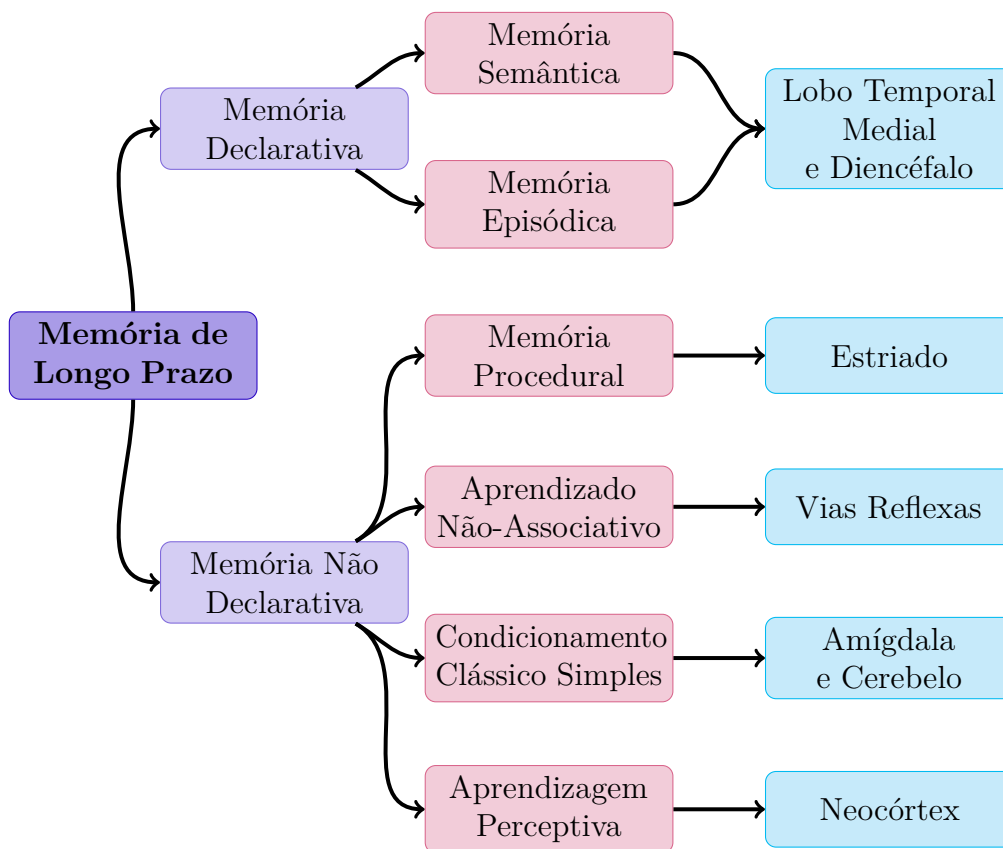


Figura 1.2 – Organização dos sistemas de memória de longo prazo.

permite que estímulos neutros sejam reforçados por experiências emocionais que auxiliam no processo de memória episódica e o circuito hipocampal pode ser relevante ao ser visto como responsável por controle de hormônios ou neurotransmissores emocionais, como o estresse (56, 57).

### 1.3 Fases de Processamento da Memória

A memória de longo prazo possui três fases de processamento: i) aquisição, ii) consolidação e iii) evocação, ou recuperação, onde a memória pode ser extinta ou reconsolidada. A Figura 1.3 apresenta as fases de processamento para formação.

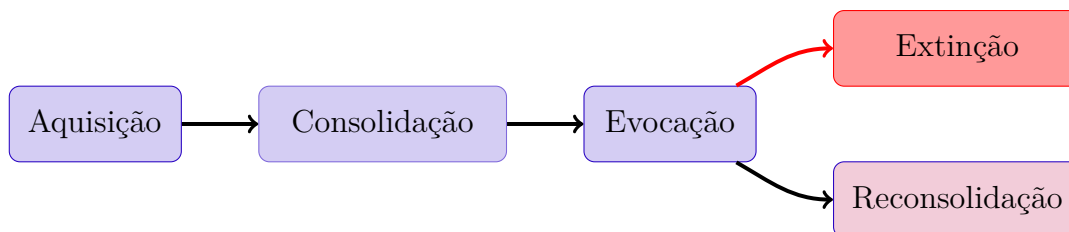


Figura 1.3 – Fases de processamento para formação da memória de longo prazo.

O lobo medial temporal (LMT), composto por hipocampo e córtices entorrinal, perirrenal e para-hipocampal, é fundamental para a formação de memória declarativa, onde

cada estrutura possui função específica para essa formação (58, 59, 60, 51, 54). Além disso, possui organização hierárquica que integra progressivamente as informações espalhadas pelos córtices associativos (61, 62).

Estudos sobre amnésia retrógrada<sup>1</sup> em pacientes com deficiência de memória demonstraram que a recuperação das memórias adquiridas dependem inicialmente do hipocampo, mas que essa dependência decai progressivamente ao longo do tempo e tende a depender de região extra-hipocampal, como o neocórtex (63, 64, 65, 59, 66, 67, 68, 69).

O processamento da memória mediado pelo sistema hipocampal começa durante a **aquisição** e o aprendizado, e permanece até a consolidação das memórias por período prolongado (70, 71). Quando ocorre o processo de intercalação das representações neurais, o hipocampo incorpora novas memórias e normalmente requer modificação da estrutura de rede preexistente para adicionar novas memórias (15).

Durante toda vida adulta de diversos mamíferos, a zona subgranular do giro dentado do hipocampo gera novos neurônios que formam sinapses e se integram aos circuitos neurais existentes (72, 73, 74). O nível de neurogênese depende de condições ambientais, atividade neuronal, envelhecimento, estresse, entre outros fatores (75, 74). Segundo Kitamura et al. (73), o declínio na atividade do hipocampo tem relação com a limpeza de memórias antigas que não estão em utilização, com o propósito de preservar sua capacidade de aprendizado.

Estudos nas áreas de eletrofisiologia, imagens funcionais por ressonância magnética e modelagem computacional evidenciam que o hipocampo é capaz de: i) formar rapidamente associações a partir de único evento, ii) estruturar representações distintas, realizando a separação de padrões e iii) recuperar representação completa de informações quando há a presença de entrada ambígua ou parcial, concluindo o padrão apresentado (76, 77, 78, 79, 80).

As informações recém-aprendidas passam por mudanças progressivas e processo de estabilização, conhecido como **consolidação** de memória (81, 12). Nessa fase, novas informações são fixadas em nível celular e inseridas entre as memórias já existentes. O termo foi proposto por Müller e Pilzecker (82) para indicar que após a fase de aquisição, a memória está inicialmente em estado lábil e, com o tempo, torna-se estável e resistente a perturbações.

A consolidação de memória pode ocorrer a nível sináptico ou de sistemas. Em cada tipo, suas propriedades cinéticas podem refletir em processos qualitativamente distintos ao formar as memórias (83, 44). A consolidação sináptica trata-se das mudanças morfológicas

---

<sup>1</sup> Existem dois tipos de perdas de memória: amnésia anterógrada e retrógrada. A amnésia retrógrada é a incapacidade de lembrar de informações ou eventos que ocorreram antes de momento específico, seja doença ou trauma. Já a amnésia anterógrada é a incapacidade de armazenar novas informações a partir de determinado trauma ou episódio de doença.

necessárias para estabilização inicial nos circuitos hipocampais, tais como reestruturação das conexões sinápticas existentes que ocorrem nas primeiras horas que se seguem após o aprendizado, as ativações sinápticas e sínteses de novas proteínas para mudanças estruturais, entre outras alterações (67, 83).

A consolidação de sistema ocorre em processo gradual e mais lento. É processo que transita inicialmente as memórias dependentes do hipocampo para regiões neocorticais, em processo de maturação/corticalização das memórias (84, 67). A consolidação de sistemas promove a independência neocortical para evocação de memórias remotas, aquelas armazenadas há meses ou anos, não necessitando da participação do hipocampo (73).

Existem várias linhas de pesquisa para compreender os caminhos percorridos pelas informações na consolidação de sistemas e ainda existem questionamentos quanto como ocorre. Nas teorias, o hipocampo funciona como armazenamento temporário de novas informações e o armazenamento permanente depende de rede cortical amplamente distribuída (67, 68, 85, 86).

O primeiro modelo de consolidação foi formulado por Marr, Willshaw e McNaughton (22). Propõe que as informações obtidas durante o dia são armazenadas inicialmente pelo hipocampo e que, posteriormente, são transferidas para o neocórtex para reorganização e reclassificação. Além disso, propõe que o processo de transferência depende da repetição de padrões de atividades neurais durante o sono.

Nesse modelo, conhecido como modelo padrão, a experiência é inicialmente codificada em paralelo no hipocampo e nas redes corticais. Segundo Morris et al. (87) e Eichenbaum (70), as informações perceptivas, motoras e cognitivas ocorrem nas áreas corticais primárias e associativas e, posteriormente, o hipocampo integra todas as informações rapidamente criando traço de memória coerente. Quando ocorre reativações sucessivas dessa rede hipocampo-cortical, há o fortalecimento das conexões cortico-corticais existentes ou estabelecem novas, tornando as memórias independentes do hipocampo e gradualmente integradas às memórias corticais já existentes (65, 77, 67).

No modelo padrão, a força das conexões entre o sistema hipocampal são rápidas e transitórias, enquanto as mudanças nas conexões entre as áreas corticais são lentas, incrementais e duradouras (67, 71). McClelland, McNaughton e O'Reilly (77) e Nadel et al. (88) argumentam que o aprendizado lento é essencial no neocórtex para que não ocorra eliminações de informações armazenadas anteriormente, pois alterações rápidas nos pesos sinápticos que compõem seus estoques de memória possuem efeito catastrófico. Já no hipocampo, tal interferência é improvável devido a forma em que as representações são geradas. A Figura 1.4 apresenta modelo padrão de memória, adaptado de Frankland (67).

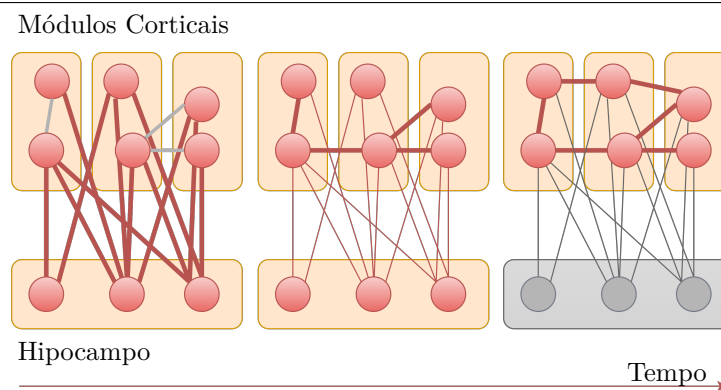


Figura 1.4 – Modelo padrão de memória.

Em 1995, [McClelland, McNaughton e O'Reilly](#) elaborou o modelo computacional de Sistemas de Aprendizagem Complementar (CLS) influenciado pelo modelo padrão. O hipocampo possui alta taxa de aprendizagem com representações esparsas e evita sobreposições para armazenar rapidamente os traços de memória (89). Em períodos *offline*, como o sono, o hipocampo transmite as experiências para as áreas corticais, que possuem aprendizagem lenta e representações sobrepostas. Para CLS, o hipocampo é necessário apenas para memórias recentes que não foram totalmente consolidadas, sendo dispensada para recuperação de memórias remotas.

Em 1997, [Nadel et al.](#) (59) propôs a Teoria de Traços Múltiplos (*Multiple Trace Theory* - MTT), como alternativa ao modelo padrão de consolidação. Segundo a teoria, toda vez que as memórias são reativadas, novos traços e rotas de ativação são criados. Desta forma, as memórias remotas possuem grande número de possibilidades capazes de evocá-las, mesmo com danos hipocampais.

Como as informações são armazenadas separadamente do episódio, através dos traços criados, é possível extrair informações sobre fatos de certo episódio, que são integradas com o conhecimento semântico (59, 86). Por conseguinte, em casos de amnésia retrógrada, o indivíduo não possui perda da memória semântica, somente há perda do contexto - componente episódico da memória (59).

Segundo [Frankland](#) (67), a teoria dos traços múltiplos apresentam em resumo as seguintes características: i) as memórias são codificadas em redes hipocampo-corticais, ii) a reativação de memória gera múltiplos traços no hipocampo, que estão ligados as redes corticais, iii) traços no hipocampo fornecem contexto episódico (espacial e temporal), iv) traços no neocórtex fornecem contexto semântico, v) a recuperação de memórias episódicas contextualmente ricas sempre depende de redes hipocampal-corticais e vi) é possível a recuperação de memórias semânticas remotas na ausência de hipocampo funcional. A Figura 1.5 apresenta a teoria de traços múltiplos, adaptada de (67).

De acordo com a MTT, quanto mais antiga a memória, maior a possibilidade de reativação e formação de traços múltiplos, fazendo com que memórias remotas sejam mais

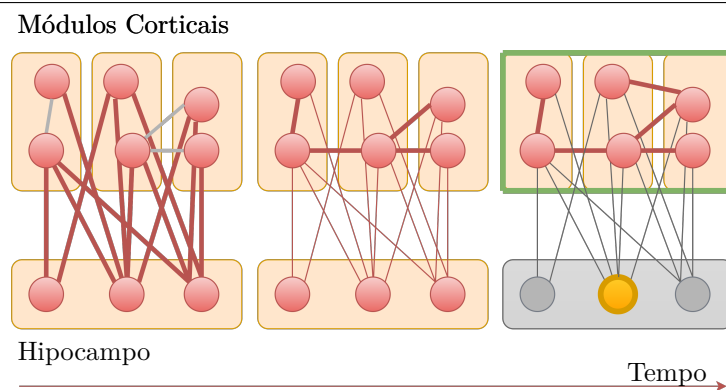


Figura 1.5 – Representação da Teoria de Traços Múltiplos.

resistentes a alterações que as recentes (59, 86). A Figura 1.6, adaptada de Frankland (67), apresenta a relação entre a amnésia retrógrada e informações (a) semânticas e (b) episódicas na MTT. As linhas verde, azul e vermelha significam sem lesão, lesão parcial e lesão completa no hipocampo, respectivamente.

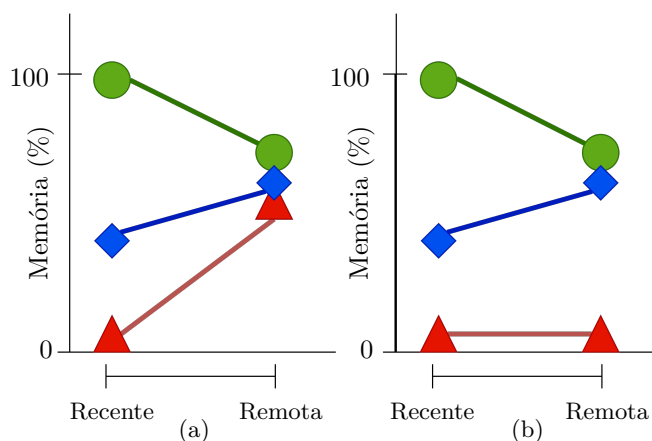


Figura 1.6 – Relação entre a amnésia retrógrada e informações (a) semânticas e (b) episódicas na MTT.

A terceira fase do processo de formação de memória é a **evocação**, fundamental para fortalecimento e estruturação das memórias. Segundo Dudai (90) e Gershman et al. (91), logo após a recuperação da memória é possível que a força e o conteúdo sejam modificados, sendo mais potente que aprendizado novo sem recuperação. O processo de recuperação é dividido em reconsolidação e extinção de memória.

A reconsolidação é o processo no qual a memória recém-consolidada foi reativada e está sujeita a modificações através de interferências (81, 12). As memórias são reativadas quando existe contexto antigo em seus traços (92).

Quando ocorre a reativação, a memória passa a estar em estado lábil e pode ser fortalecida ou enfraquecida com a atualização de informações novas e relevantes (93). Estudos indicam que o tempo influencia nessa estabilidade, sendo que quanto mais antiga a memória se torna, menos suscetível é a interrupção após sua reativação (94).

Já a extinção é o processo de inibição da evocação de certa resposta aprendida pela repetição de estímulos sem reforço (95). Atualmente, o processo de extinção é utilizado para auxiliar em tratamentos de memórias traumáticas.

## 1.4 Considerações

Compreender os fatores e as regiões que influenciam a formação da memória representa um dos principais objetivos da neurociência nos últimos anos. Sendo assim, esse capítulo descreveu sobre a memória, seus tipos e fases de processamento para formação. No próximo capítulo, serão apresentados conceitos sobre medo e estresse.

## 2 MEDO E ESTRESSE

Este capítulo apresenta os principais conceitos relacionados ao medo, ao estresse e as regiões cerebrais vinculadas ao estresse e ao medo. Além disso, são apresentados conceitos de condicionamento contextual do medo e modelos de estresse Déficit de Extinção Imediata (IED) e Aprendizagem do Medo intensificada pelo Estresse (SEFL).

### 2.1 Circuitaria Neural do Medo e do Estresse

Os fenômenos do medo e do estresse são fundamentais para impulsionar o comportamento adaptativo em resposta aos desafios ambientais. A ativação de respostas de medo e estresse instiga cascata de alterações autonômicas e endócrinas, como evidenciado por pesquisas seminais em neurologia e psicologia (6, 7, 1). Estas alterações têm implicações significativas nos processos de aprendizagem e memória, variando em impacto dependendo da sua relação temporal com o processo de aprendizagem (96).

Nesta seção, as principais estruturas associadas ao medo e ao estresse são apresentadas, e a Figura 2.1 ilustra essas estruturas.

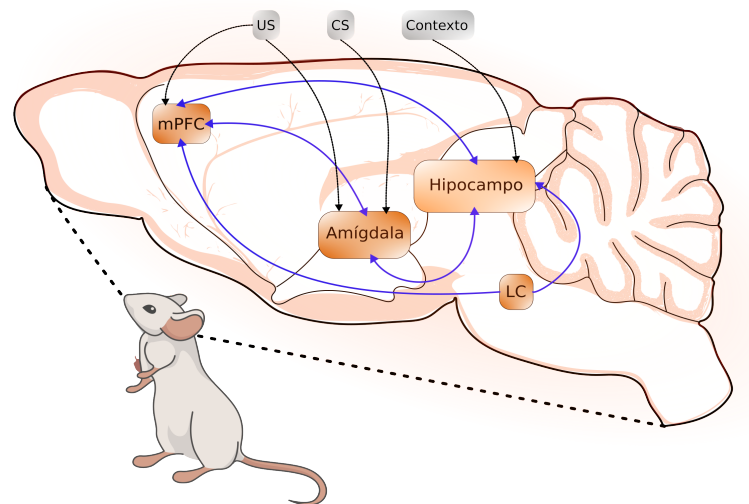


Figura 2.1 – Principais estruturas associadas ao medo e ao estresse. As siglas *mPFC* e *LC* representam, respectivamente, córtex pré-frontal medial e *locus coeruleus*.

#### 2.1.1 Amígdala

A amígdala é fundamentalmente responsável pela formação e extinção da memória do medo. Pode receber ou provocar comportamentos relacionados a estímulos condicionados e incondicionados para inserir informações sensoriais para influenciar funções executivas, motoras e de memória através de suas projeções (97, 13). A região de entrada sensorial

da amígdala é a lateral ( $LA$ ), recebendo projeções do tálamo e dos córtices auditivo, visual, gustativo, olfativo e somatossensorial, além de responder a todas as informações recebidas de  $CS$  e  $US$  (98). Estudos experimentais indicam que esta região é crítica para a plasticidade na formação da memória (99, 10, 100, 101, 102). A Figura 2.2 apresenta as principais conexões da amígdala.

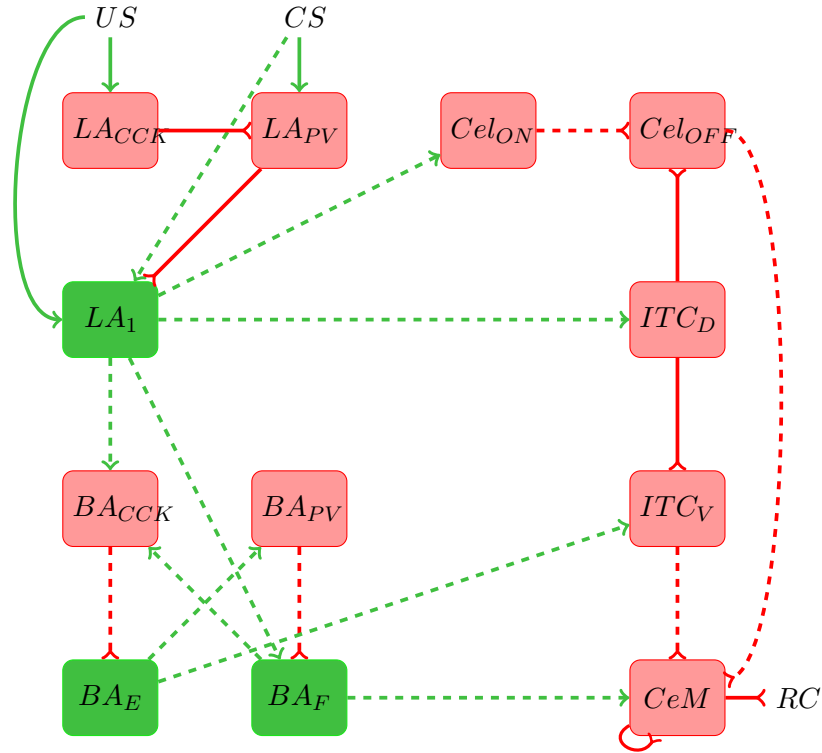


Figura 2.2 – Principais conexões da amígdala.

A região  $LA$  possui neurônios excitatórios ( $LA_{P_1}$  e  $LA_{P_2}$ ) e projeções inibitórias contendo somatostatina ( $LA_{SOM}$ ), parvalbumina ( $LA_{PV}$ ) e colecistocinina ( $LA_{CCK}$ ). As regiões  $LA_{P_1}$  e  $LA_{PV}$  recebem projeções  $CS$ . Os  $LA_{P_1}$  também recebem o  $US$  e as projeções inibitórias de  $LA_{PV}$ . Finalmente, os neurônios  $LA_{PV}$  recebem projeções inibitórias  $CS$  e  $LA_{CCK}$ , que também recebem projeção  $US$  (103, 104, 105).

A região  $LA$  é responsável pela entrada sensorial, e a amígdala central medial ( $CeM$ ) controla a expressão da saída do medo. A região  $CeM$  é responsável pelas respostas comportamentais, autonômicas e endócrinas através de projeções para o hipotálamo e áreas cinzentas centrais/periaquedutais (106). Existem três caminhos principais entre  $LA$  e  $CeM$ .

A primeira via entre  $LA$  e  $CeM$  é a via da amígdala basal ( $BA$ ). Estudos experimentais relatam que lesões pós-treinamento em  $BA$  abolem respostas de medo condicionado, indicando que esta área é essencial para enviar atividade para  $CeM$  (100, 107, 108). Neurônios  $LA$  excitam neurônios  $BA$ , divididos em duas subpopulações de neurônios, uma associada à aquisição do medo ( $BA_F$ ) e outra à extinção ( $BA_E$ ) (109).

A região  $BA_F$  recebe projeções de neurônios  $LA_{P_1}$  e de neurônios inibitórios especializados contendo parvalbumina ( $BA_{FPV}$ ), que recebe projeções de  $LA_{P_1}$  e  $BA_{E_3}$ . As regiões  $BA_{E_1}$  e  $BA_{E_2}$  recebem projeções de neurônios  $LA_{P_2}$  e neurônios inibitórios especializados contendo colecistocinina ( $BA_{CKK}$ ), que também recebem projeções de  $LA_{P_2}$  (110, 111, 112, 113, 114, 115, 105, 39). Assim, na extinção da memória, os neurônios  $BA_E$  diminuem a atividade dos neurônios  $BA_F$  através da excitação dos neurônios.

A segunda via está relacionada às células inibitórias intercaladas. Durante a aquisição, os neurônios inibitórios intercalados dorsais ( $ITC_D$ ) inibem os neurônios inibitórios intercalados ventrais ( $ITC_V$ ), permitindo que  $BA_F$  excite  $CeM$  (103, 116). Na extinção,  $ITC_V$  é ativado diretamente ou através da ativação de neurônios de extinção, que inibem a atividade dos neurônios  $CeM$ .

A terceira via é a subdivisão lateral da amígdala central ( $CeL$ ). Esta região recebe projeções de  $US$  ao longo de um relé  $LA$ , confirmadas após experimentos com pares de tons auditivos e estimulação optogenética  $LA$  (117, 39). Os neurônios  $LA_{P_1}$  e  $LA_{P_2}$  projetam-se para neurônios  $CeL$  chamados  $CeL_{ON}$ , que por sua vez inibem os neurônios  $CeL_{OFF}$ . Quando desinibidos, esses neurônios podem inibir a produção de células  $CeM$  (118, 103). Todos os estudos enfatizam que apenas uma das vias mencionadas é insuficiente para obter o condicionamento (119, 120, 100, 108).

### 2.1.2 Córtex Pré-Frontal Medial

Outra região crítica do circuito do medo para o circuito do medo é o córtex pré-frontal medial ( $mPFC$ ). Estudos indicam que a extinção da memória do medo requer plasticidade no córtex pré-frontal medial e no papel da amígdala. O  $mPFC$  pode modular bidirecionalmente a expressão do medo previamente aprendido, ou seja, realiza ações coordenadas integrando diversas entradas mnemônicas e regulação up-down de circuitos cerebrais específicos (121).

A amígdala recebe projeções do  $mPFC$ , especificamente do córtex infralímbico ( $IL$ ) e pré-límbico ( $PL$ ). O  $mPFC$  fornece uma interface entre as estruturas límbicas e o córtex, sendo capaz de modular bidirecionalmente a expressão do medo previamente aprendido e realizar ações coordenadas integrando diversas entradas mnemônicas e regulação de cima para baixo de circuitos cerebrais específicos (121). Estudos experimentais indicam que  $PL$  aferentes à amígdala basolateral ( $BLA$ ), junção de  $LA$  e  $BA$ , regulam a expressão do medo e do estresse condicionados, enquanto os aferentes  $IL$  regulam a extinção (122, 123, 124). As respostas condicionadas duram centenas de milissegundos em  $LA$ , mas em  $PL$ , há aumentos duradouros ao longo do tempo de congelamento para um tom. Esta afirmação sugere que a amígdala inicia as respostas condicionadas, mas é apoiada por  $PL$ .

Em geral, os neurônios  $mPFC$  exibem respostas evocadas por  $CS$  em processos

de recuperação de extinção. Ao mesmo tempo, sua estimulação pode reduzir a resposta condicionada e inibir indiretamente os neurônios na saída de CeM (125, 126, 100, 127). Células *IL* enviam projeções para  $BA_{E_3}$  e  $ITC_V$  (109, 128), enquanto *PL* direciona  $BA_F$  e  $ITC_D$  (129, 108, 35). Dentro de *mPFC*, ocorrem projeções excitatórias de neurônios *PL* a *IL*, com *PL* contendo atividade neuronal mais significativa durante a fase inicial de extinção, alguns dos quais se projetam para a amígdala (130).

As projeções *IL* exibem atividades evocadas por *CS* quando ocorre extinção de sessão única e  $BA_E$  somente quando recuperadas após treinamento de extinção de sessão única. Além disso, inativar a projeção de  $BA_E$  para *IL* prejudica o medo da extinção. Além disso, as sinapses *IL*,  $BA_E$  e *ITC* têm LTP e LTD, e a plasticidade dos interneurônios *ITC* pode causar danos que induzem um déficit na memória de extinção (126). Dentro do *mPFC*, ocorrem projeções excitatórias de neurônios *PL* a *IL*, com a atividade neuronal em *PL* sendo mais significativa durante a fase inicial de extinção, algumas das quais se projetam para a amígdala (130).

### 2.1.3 Hipocampo e Córtex Entorrinal

O hipocampo e o córtex entorrinal (*EC*) são responsáveis pela informação contextual sobre a memória do medo. Essas regiões enviam informações relacionadas à emoção para a amígdala e o *mPFC*, incluindo a representação sensorial e cognitiva do contexto. Além disso, controlam hormônios emocionais ou neurotransmissores, como o estresse.

O hipocampo e o *EC* podem se comunicar através das vias trissináptica (TSP) e monossináptica (MSP). A via TSP interliga *EC* com giro denteado (*dentate gyrus* - *DG*) e *cornu ammonis* 3 (*CA3*) através do caminho perfurante, *DG* com *CA3* pela fibra musgosa e, por fim, *CA3* com *CA1* pela via colateral Shaffer. Já a via MSP, interliga bidirecionalmente as regiões de *EC* e *CA1* (131). A Figura 2.3, adaptada de Ketz, Morkonda e O'Reilly (132), apresenta esquema de conexões do hipocampo com o córtex entorrinal.

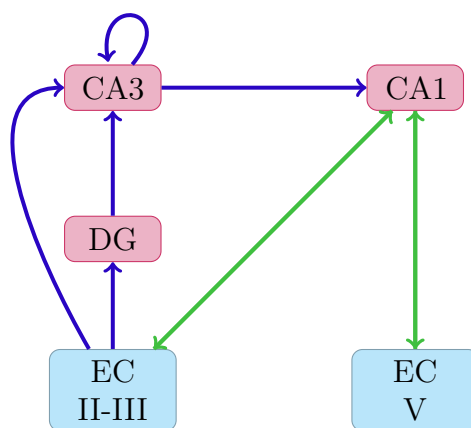


Figura 2.3 – Conexões do hipocampo com o córtex entorrinal. A via monossináptica (MSP) em verde e a via trissináptica (TSP) em azul.

Todas as projeções na via TSP possuem alta taxa de aprendizagem, alta esparsidade e alto nível de inibição, esse último é encontrado principalmente em CA3 e DG (133). O fato de CA3 e DG possuírem alta esparsidade de conexão e alta inibição resultam em poucas unidades ativas e permitem que essas camadas evitem interferência. Desta forma, são capazes de formar representações conjuntas e separadas de padrões de entrada, mesmo quando os padrões são semelhantes (132, 131). A sub-região CA3 apresenta conexões recorrentes que, em conjunto com a plasticidade em EC para CA3 e DG para CA3, são fundamentais para relembrar memórias, pois auxiliam no preenchimento de informações ausentes de pistas de evocação (132).

As projeções na via MSP são menos esparsas e a inibição é menor, também possui taxa de aprendizagem comparativamente menor. Desta forma, mais unidades podem ser ativadas a qualquer momento em CA1 (131). Por vezes, CA1 é considerado semelhante ao neocórtex e funciona como elo de comunicação entre as representações esparsas de TSP e representações sobrepostas em CE (89). Nas projeções via MSP, as projeções são totalmente conectadas.

A Tabela 2.1 apresenta número de neurônios e taxa estimada de atividade no hipocampo de roedores, baseada em O'Reilly e Rudy (134).

Tabela 2.1 – Quantidade de neurônios e taxa estimada de atividade no hipocampo de roedores.

Área	Neurônios	Atividade (%)
EC	$2,0 \times 10^5$	7,0
DG	$10,0 \times 10^5$	0,5
CA3	$1,6 \times 10^5$	2,5
CA1	$2,5 \times 10^5$	2,5

A força de excitação nas sub-regiões do hipocampo são alternadas durante as oscilações Theta ( $4 - 8Hz$ ) para que haja a mudança das fases de codificação e evocação em CA1 (135). A Figura 2.4 apresenta proposta de Hasselmo (135) para modulação da fase teta. A região que separa CA1 e DG, conhecida como fissura hipocampal, é que a registra maior força desse tipo de oscilação (132). É importante ressaltar que os estudos em relação a TSP e MSP estão sendo amplamente estudados e existem motivações para compreender a presença dos modos alternados de comportamento de rede, codificação versus evocação.

A codificação ocorre no vale e na inclinação de teta, em que as camadas que recebem entrada de CA3 e CA1 são fracas. Já em evocação, ocorre no pico e declive de teta e as camadas que recebem entradas advindas de CA3 são fortes.

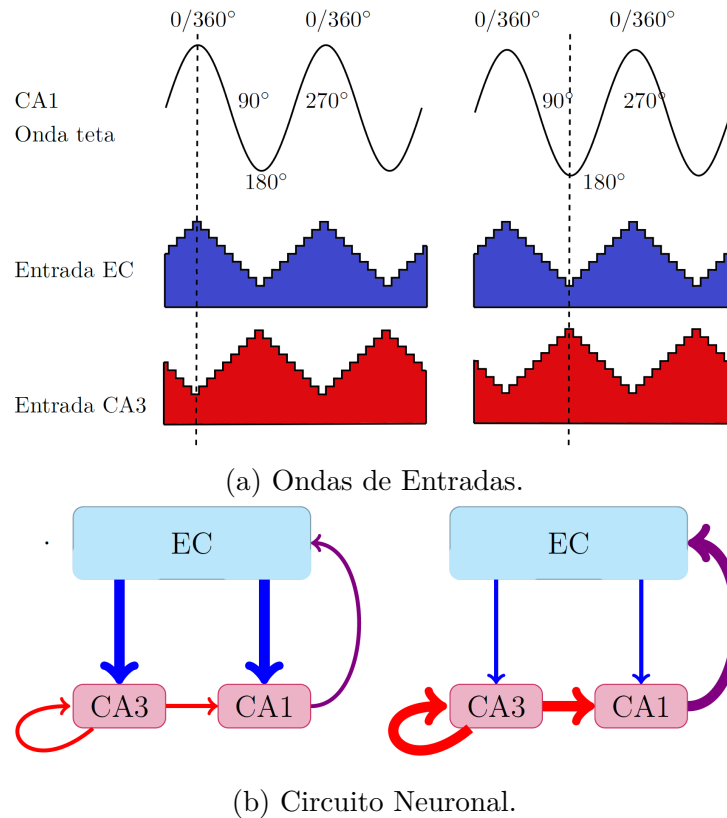


Figura 2.4 – Modulação da fase Theta: Codificação versus recuperação.

### 2.1.4 Interrelações entre amígdala, mPFC e hipocampo

Essas regiões enviam informações relacionadas à emoção para a amígdala e o *mPFC*, incluindo a representação sensorial e cognitiva do contexto. Além disso, controlam hormônios emocionais ou neurotransmissores, como o estresse (56, 57, 136, 14, 15).

A região *BA<sub>F</sub>* recebe projeções diretas do subículo e principalmente *CA1*, onde as projeções de *CA1* são em menor grau, mas mais precisas do que aquelas originadas do subículo. Além destas, a região *BA<sub>F</sub>* recebe projeções mais densas do *EC*, especificamente da camada V (*EC<sub>V</sub>*).

As regiões *PL* e *IL* recebem projeções *CA1* (137, 138), com *PL* recebendo projeções excitatórias mais significativas em interneurônios do que em células piramidais (137, 139). Estudos experimentais sugerem que a inibição hipocampal da atividade espontânea de *PL* se torna comportamentalmente aparente somente após a extinção, quando a produção de amígdala é reduzida (139). Estudos também revelaram que as projeções do hipocampo para *IL* afetam significativamente os neurônios piramidais via interneurônios PV+, que posteriormente se projetam para a amígdala (140). Os autores demonstram descobertas essenciais de como o hipocampo impulsiona a inibição feedforward de neurônios primários *IL* por interneurônios PV+ para mediar a recaída do medo após a extinção.

Essencialmente, não há projeção de retorno do *mPFC* para o hipocampo, sendo

o núcleo reuniens (*RE*) essencial para interconectar as estruturas corticais e o hipocampo (141, 142). Estudos recentes mostraram que *RE* é fundamental para tarefas de aprendizagem com estímulos temporais descontínuos e a expressão de memórias contextuais de medo (143). Foi relatado que a aquisição da memória contextual do medo é prejudicada quando *RE* é farmacologicamente inativado, aumentando significativamente a codificação e recuperação da memória de extinção, a fim de generalizar o medo (144). Existem projeções de neurônios de *mPFC* a *RE*, essenciais para a inibição do medo após a extinção (144). Projeções excitatórias bidirecionais densas de *RE* para *CA1* e *PL* ocorrem, e *EC* recebe aferentes de *RE*, e *RE* recebe aferentes de *IL* (145, 146, 147, 148).

### 2.1.5 Sistema nervoso simpático (SNS) e o eixo HPA

O evento estressante ativa o sistema nervoso simpático (SNS) e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), incluindo a liberação de glicocorticóides do córtex adrenal e catecolaminas da medula adrenal. Os principais glicocorticóides endógenos são o **cortisol** e a corticosterona, sendo que o cortisol é o glicocorticoide predominante nos seres humanos e a corticosterona é encontrada nos roedores. As principais catecolaminas são **adrenalina** (epinefrina) e **noradrenalina** (norepinefrina).

O cortisol, adrenalina e noradrenalina são conhecidos como **hormônios do estresse**, fornecem feedback ao cérebro e influenciam as estruturas neurais que controlam a emoção e a cognição, causando alterações fisiológicas, cognitivas e comportamentais (149, 96).

O eixo HPA é parte importante do sistema neuroendócrino responsável pela coordenação da resposta ao estresse. O hipotálamo recebe, monitora e integra informações neurais e humorais, atuando como sensor de alterações externas e internas. Sob estresse e fatores circadianos, o fator de liberação de corticotropina (*corticotropin* - CRF) é transferido do hipotálamo para a hipófise, que estimula a secreção de adrenocorticotropina (*adrenocorticotropin* - ACTH), que por sua vez ativa a síntese e libera glicocorticoides (GC) do córtex adrenal (31, 150). O eixo HPA é regulado pela circulação de GC via mecanismo de feedback negativo direcionados para a hipófise, hipotálamo, hipocampo e partes do córtex pré-frontal.

Existem dois tipos de receptores de glicocorticoides responsáveis pela manutenção do eixo HPA em ritmo circadiano natural ou em resposta ao estresse, são os receptores de glicocorticoide ou mineralocorticoide (151). Os receptores mineralocorticoides possuem alta afinidade com os glicocorticoides naturais, tais como o cortisol, e são ativados quando os níveis de cortisol circulantes estão em baixa, auxiliando na manutenção da atividade basal do eixo HPA. Já os receptores de glicocorticoide (*glucocorticoid receptors* - GR) possuem maior afinidade com os esteroides sintéticos e devem responder quando o nível de glicocorticoide aumenta e o MR está saturado, realizando funções homeostáticas de

feedback na presença de estressores (152, 151).

O hipocampo é elemento crítico do ciclo de feedback negativo, responsável por avaliar e encerrar a liberação de glicocorticoides (153). Assim, os níveis de cortisol são regulados pelo eixo HPA e hipocampo. O cortisol é mediado no hipocampo através das interações com MR, que aumentam a taxa de disparo dos neurônios da sub-região CA1. Quando os níveis de cortisol saturam totalmente, GR inibitórios diminuem o disparo de CA1 e aumentam o feedback negativo para HPA reduzir a secreção de cortisol (34, 31).

O cortisol é necessário para ativar os neurônios de CA1 em situações estressantes que requerem atenção e elevação da atividade neuronal. Contudo, o aumento significativo do cortisol a curto prazo pode causar a inibição das atividades neuronais em CA1 e causar amnésia transitória. Já a longo prazo, os níveis elevados de cortisol são associados a atrofia hipocampal (153, 31). A Figura 2.5, adaptada de McAuley et al. (31), apresenta a relação entre síntese do cortisol pelo eixo HPA e ligação com hipocampo.

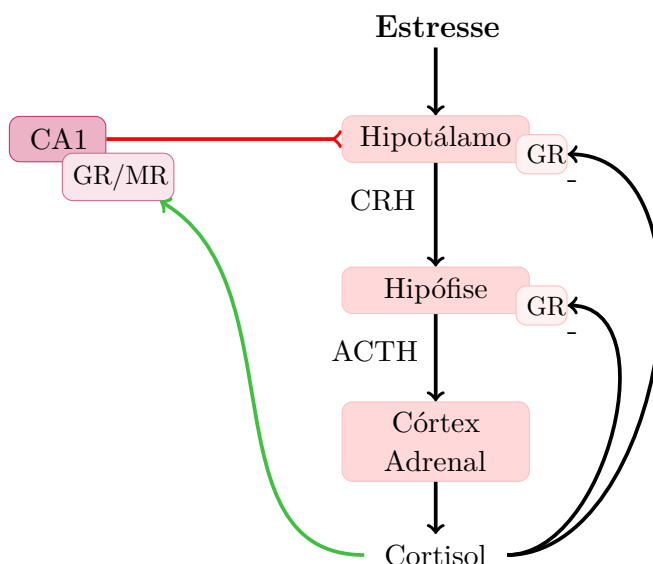


Figura 2.5 – Relação entre síntese do cortisol pelo eixo HPA e ligação com hipocampo.

O cortisol entra prontamente no cérebro e se liga aos GR e MR, no entanto, estudos indicam que as catecolaminas são bloqueadas na barreira hematoencefálica. Desta forma, os efeitos das catecolaminas são ativados por receptores  $\beta$ -adrenérgicos localizados na periferia, no nervo vago, que ativam células noradrenérgicas no núcleo do trato solitário e **locus coeruleus**, que por sua vez, estimulam a amígdala basolateral (154, 155). A amígdala é parte fundamental para o processamento emocional no cérebro.

Segundo Drexler et al. (96), além do processamento emocional, o estresse pode causar diferentes efeitos nos processos de aprendizagem e memória, que dependem principalmente do momento em que é causado, se a exposição ao estresse é realizada antes da aprendizagem, após a aprendizagem ou antes da recuperação. Em cada situação, o

estresse pode afetar um ou várias fases do processo de formação de memória. A Figura 3.9, adaptada de McGaugh (12), apresenta relação entre a modulação dos hormônios do estresse, amígdala basolateral, hipocampo, neocórtex e outras regiões.

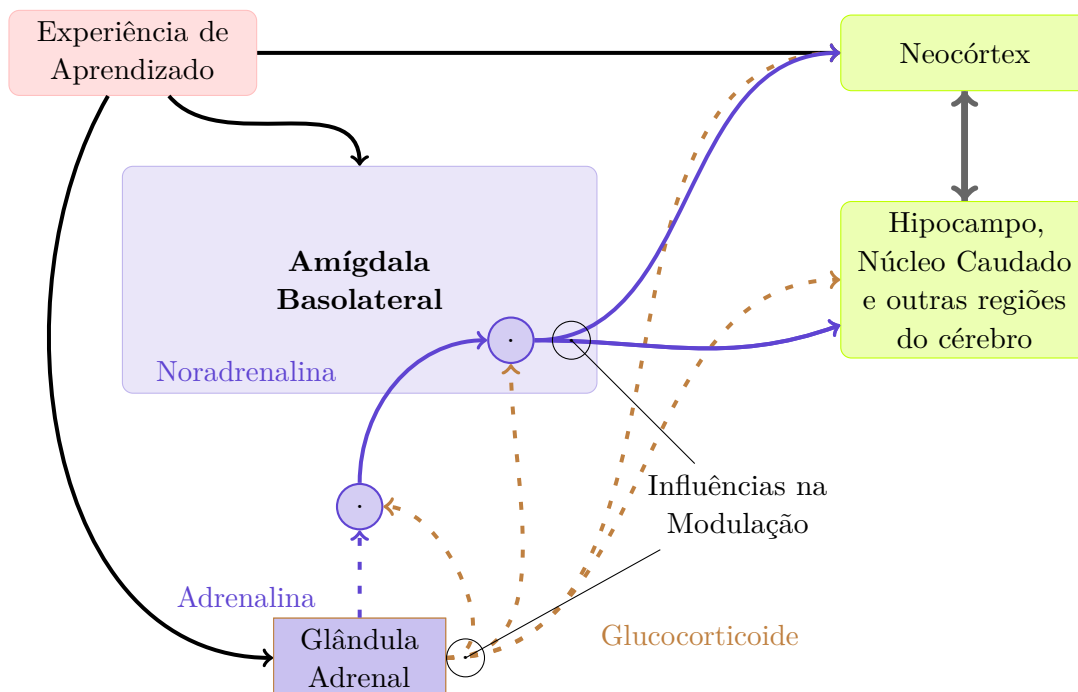


Figura 2.6 – Relação entre hormônios do estresse e modulação da memória.

Segundo McGaugh (12), a administração de adrenalina pós-treinamento aumenta a consolidação de memória, sendo que esses efeitos são de longa duração. Além disso, a adrenalina melhora a memória mesmo em condições em que o treinamento é realizado sem recompensas ou punições, visto que o cortisol produz o aumento da memória dependente da dose e do tempo. Ainda de acordo com McGaugh (12), a memória pode ser influenciada pelos hormônios do estresse após as experiências.

As respostas ao estresse a curto prazo são de suma importância para a sobrevivência, porém a ativação crônica pode causar estados patológicos, tais como ansiedade, fobias, depressão e transtorno de estresse pós traumático (156, 157). Normalmente, pacientes que sofrem dessas doenças apresentam anormalidades funcionais nas estruturas límbicas, particularmente no córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala (158).

## 2.2 Ferramentas de Análise de Medo e de Estresse

A ferramenta conhecida como **condicionamento de medo** pavloviano é amplamente utilizada para compreender os mecanismos fisiológicos da emoção e é capaz de analisar neurobiologia da aprendizagem e da memória (159).

O condicionamento pavloviano é processo experimental de aprendizagem associativa que envolve contingências estímulo-estímulo, em que o indivíduo aprende a relação entre estímulos ou entre estímulo e comportamento (160, 98). No condicionamento de medo, certo estímulo neutro é pareado a estímulo aversivo incondicionado (*unconditioned stimulus* - US), que estabelecem relações que resultam em propriedades aversivas do estímulo neutro, agora chamado de estímulo condicionado (*conditioned stimulus* - CS). Por fim, após o aprendizado, CS controla as respostas condicionadas (*conditioned response* - CR) (160).

O **condicionamento contextual de medo** é modificação do modelo de condicionamento de medo, em que o contexto é associado ao US (161). Assim que as memórias são consolidadas, a sua **recuperação** pode ser induzida pela apresentação de CS em novo contexto ou por reexposição no contexto de condicionamento (28, 149). Quando CS é apresentado repetidas vezes sem a presença de US, resulta em decréscimo de CR, que reflete em contexto dependente de aprendizagem denominado **extinção**.

Após um ou vários emparelhamentos de estímulos, CS favorece comportamentos de defesa, tais como congelamento, aumento da excitação no cérebro e secreção de glicocorticóides e noradrenalina (NE) periféricamente (149). As respostas condicionadas são conectadas e ocorrem em resposta a estímulos inatos e ameaças aprendidas.

Segundo LeDoux (10) e Rodrigues, LeDoux e Sapolsky (149), o condicionamento contextual de medo é importante método de aprendizado relacionados à defesa inata, pois com único pareamento é capaz de realizar associação de estímulos, fato que não ocorre no condicionamento apetitivo ou de piscar os olhos. O condicionamento de medo permite compreender com maior precisão os processos de aquisição, consolidação e evocação através de manipulações pré-treino, pós-treino e pré-teste (162).

Os agentes estressores, ou US, mais utilizados na pesquisa de condicionamento com animais de laboratório incluem estímulos que apresentam componentes físicos, químicos e emocionais, tais como calor, frio, choque, veneno, medo, exposição a novidade, entre outros (156).

A eficácia do condicionamento do medo pavloviano depende fortemente da força do emparelhamento de estímulos condicionados-incondicionados e é propensa à reversão durante os processos de extinção. Estas limitações colocam desafios na elucidação completa dos mecanismos subjacentes ao stress e à ansiedade, afectando conseqüentemente o desenvolvimento de terapias comportamentais eficazes para distúrbios ligados a estas condições (56, 163, 164, 105). Conseqüentemente, foram desenvolvidos modelos de estresse capazes de compreender a influência do estresse na memória do medo: i) aprendizagem do medo intensificada pelo estresse (SEFL) e déficit de extinção imediata (IED).

O modelo de estresse **Aprendizado do Medo intensificado pelo Estresse** (*Stress-Enhanced Fear Learning* - SEFL) visa melhorar nossa compreensão de transtornos

como o **Transtorno de Estresse Pós-Traumático** (TEPT). Ele se concentra em como as experiências traumáticas afetam as respostas de aprendizagem, como o congelamento em ratos expostos a choques em vários contextos (165). Este modelo enfatiza o papel da sensibilização e da generalização na aprendizagem do medo após o trauma (166).

Admite-se que, no modelo SEFL, a exposição inicial a estímulo aversivo (choque) intensifica significativamente a resposta ao medo condicionado durante subsequente experiência de aprendizagem. A extinção do medo associado ao contexto traumático original não neutraliza os efeitos do SEFL (166). Portanto, a amplificação da resposta ao medo em experiências subsequentes não se baseia em associações diretas entre o contexto traumático e o estímulo aversivo, mas resulta de sensibilização não associativa ao medo que é resistente à extinção.

Em contraste, o modelo **Déficit de Extinção Imediata** (*Immediate Extinction Deficit* - IED) investiga como o estresse afeta a capacidade de “desaprender” o medo. Demonstra que os animais expostos ao treino de extinção logo após o condicionamento exibem diferentes padrões de recuperação dependendo do momento deste treino (167, 168). Este modelo sublinha o impacto do tempo na eficácia da aprendizagem da extinção.

A necessidade de desenvolver tratamentos mais eficazes para doenças neurológicas relacionadas ao medo e ao estresse motiva a busca por uma compreensão mais profunda desses mecanismos. Embora os experimentos convencionais *in vivo* forneçam informações valiosas, eles enfrentam limitações significativas, especialmente a dificuldade de realizar ensaios completos em humanos devido a preocupações éticas e ao risco de causar trauma ou exacerbar condições pré-existentes. Esta situação realça a necessidade de adotar novas abordagens e tecnologias. Neste contexto, os modelos de stress e as ferramentas computacionais tornam-se recursos valiosos, permitindo uma análise mais detalhada dos mecanismos neurais associados ao medo e ao stress. A modelagem computacional, em particular, permite simular e compreender a complexa dinâmica entre medo, estresse e transtornos relacionados.

## 2.3 Considerações

O estresse afeta vários mecanismos corporais para autopreservação, porém situações agudas ou crônicas podem levar o indivíduo a graves transtornos ou doenças. Para compreender seu comportamento e bases fisiológicos, utiliza-se o condicionamento contextual de medo e modelos de estresse SEFL e IED, como apresenta a Figura 2.7.

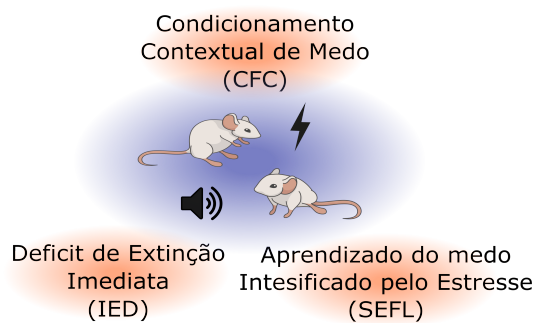


Figura 2.7 – Ferramentas utilizadas para auxiliar na compreensão de bases neurobiológicas de distúrbios emocionais e cognitivos.

Essas ferramentas também são capazes de auxiliar na compreensão de bases neurobiológicas de distúrbios emocionais e cognitivos. O próximo capítulo apresenta informações sobre modelo computacional relacionado as regiões neurais tratados no Capítulo 2 e Capítulo 3.

## 3 MODELAGEM COMPUTACIONAL

Este capítulo apresenta sobre modelagem computacional de memória, modelo de neurônio integra e dispara baseado em condutância, plasticidade sináptica, topologia e conectividade de rede.

### 3.1 Modelos Computacionais da Memória

Nos últimos anos, inúmeras pesquisas em ambiente computacional foram realizadas para compreender os processos de memória (36). Esses modelos computacionais tendem a simplificar propriedades neurais, a fim de reduzir a complexidade e otimizar tempo e espaço utilizados em computadores.

Ao desenvolver modelo computacional da memória, é necessário analisar os dados biológicos disponíveis sobre fenomenologia, anatomia e neurofisiologia, para que a plausibilidade biológica não seja comprometida, visto que várias circuitos neurais trabalham funcionalmente interligados.

### 3.2 Evolução das Redes Neurais Artificiais

O primeiro modelo de neurônio foi apresentado por McCulloch e Pitts (169), conhecido como primeira geração das redes neurais artificiais (RNA). A Figura 3.1, adaptada de Haykin (170), apresenta a configuração desse neurônio artificial, onde  $n$  é o número de neurônios dos sinais binários de entrada  $x_n$ , com pesos sinápticos  $w_n$  e sinal binário de saída  $S$ . O processamento dos neurônios possui três componentes principais: i) peso sináptico, ii) somador e iii) função de ativação.

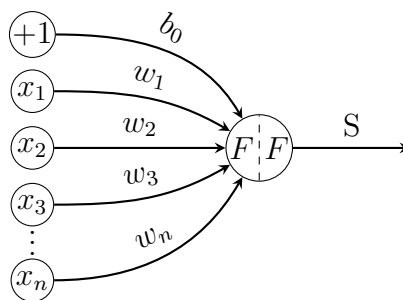


Figura 3.1 – Neurônio artificial.

Os sinais de entrada  $x$  representam os dendritos e recebem sinais advindos do meio externo, representando as variáveis específicas da aplicação. Os pesos sinápticos  $w$  são

caracterizados pela força da conexão entre os neurônios da rede e o limiar de ativação ou *bias*,  $b$ , tem capacidade de aumentar ou diminuir a entrada da função de ativação  $F$ , a fim de otimizar o resultado da RNA. O somador realiza a soma da multiplicação entre as entradas e pesos sinápticos correspondentes e, por fim, a saída  $S$  apresenta o valor final obtido pelo neurônio (170, 171), dada por:

$$S = F \left( b_0 + \sum_{i=1}^n w_i x_i \right) \quad (3.1)$$

A partir do modelo matemático do neurônio artificial de única camada, foi implementada a rede neural Perceptron Múltiplas Camadas (*Multilayer Perceptron* - MLP) com camadas intermediárias e maior número de neurônios na camada de saída. A Figura 3.2 apresenta representação da rede MLP, adaptada de Haykin (170).

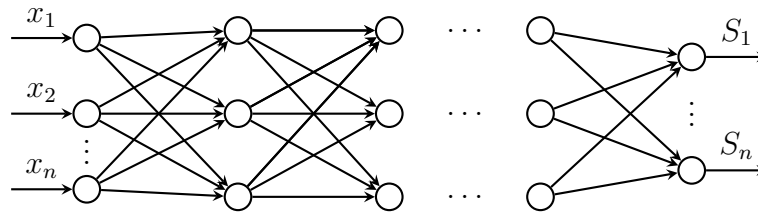


Figura 3.2 – Representação de Perceptron Múltiplas Camadas.

A MLP possui algoritmo de propagação e retropropagação para correção de erros da rede e melhor escolha os pesos sinápticos. Porém, o algoritmo de retropropagação de erros não é considerado biologicamente plausível. A Figura 3.3 apresenta algoritmo de retropropagação. : (a) etapa forward e (b) etapa backward.

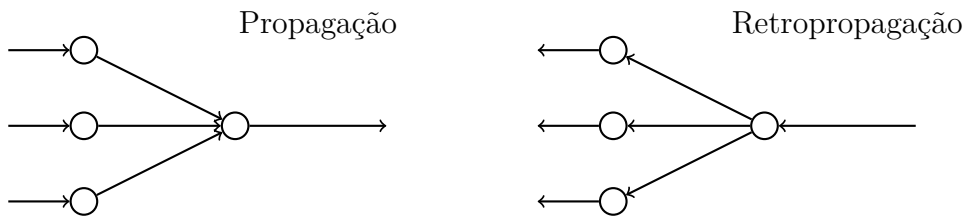


Figura 3.3 – Algoritmo de retropropagação: (a) etapa de propagação e (b) etapa de repropagação de erro.

Na segunda geração de RNA, tem-se os modelos de rede neural recorrente (*Recurrent Neural Network* - RNN) e rede neural convolucional (*Convolutional Neural Network* - CNN). Essas redes utilizam sinais reais para representar as entradas e saídas, permitindo maior otimização para os sistemas que a utilizam. Além disso, apresentam maior plausibilidade biológica e poder computacional que as redes da primeira geração, sendo também compatíveis com aprendizado online (172, 173, 174). A Figura 3.4 apresenta representação de rede neural recorrente.

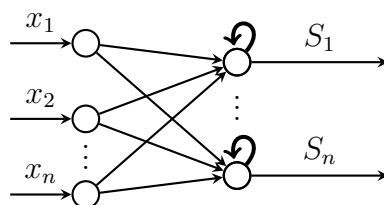


Figura 3.4 – Representação de Rede Neural Recorrente.

Em 1982, [Hopfield](#) desenvolveu a rede Hopfield, modelo de RNN mais utilizado para representar **memórias associativas**. Seu modelo, designado como sistema dinâmico não linear, utiliza neurônios de McCulloch e Pitts ([169](#)) e realimentação global, exceto para autorrealimentação. Os pesos sinápticos são simétricos para garantir a função energia, onde é possível recuperar o padrão de memória (atrator), a partir de conhecimento parcial do conteúdo ([175](#)). As redes Hopfield utilizam o aprendizado Hebbiano, ou seja, células que se ativam simultaneamente desenvolvem maior grau de interação do que aquelas as células que estão descorrelacionadas no tempo ([176](#)).

Na terceira geração das RNA, tem-se a **rede neural pulsada (*Spiking Neural Network* - SNN)**. A SNN é biologicamente inspirada e reproduz o processo em que o cérebro adquire e processa as informações, sendo capaz de modelar seu comportamento e potencial de aprendizagem ([174](#)).

Seu advento foi impulsionado pela necessidade de compreender o processamento do cérebro de seres humanos e animais com sistemas biológicos mais complexos. Possui conjunto de unidades computacionais, os **neurônios**, que se interligam a outros neurônios por meio de **sinapses** e suas informações são processadas de acordo com regras e equações específicas ao **modelo de processamento** ([177](#), [174](#)).

As SNN com múltiplas camadas são divididas em três formas de **conectividade de rede**: i) propagação direta (*feedforward*), ii) recorrente e iii) híbrida ([178](#)). A conectividade *feedforward* é semelhante a propagação da rede MLP, em que as entradas fluem em direção única para a saída. A conexão *feedforward* é utilizada em sistemas sensoriais de baixo nível e podem ser responsáveis por auxiliar na resolução de ampla gama de problemas.

Na conectividade recorrente, os neurônios individualmente ou parte dos neurônios podem ter relações de retorno (feedback). As redes SNN recorrentes são utilizadas principalmente para investigar a formação de memórias associativas ou memória de trabalho, assim como em redes com inibição lateral. Já as redes híbridas são aquelas em que são utilizadas as duas formas anteriores em mesma rede. A Figura [3.5](#) apresenta modelo de rede neural pulsada de múltiplas camadas com conectividade de propagação direta e recorrente ([179](#)).

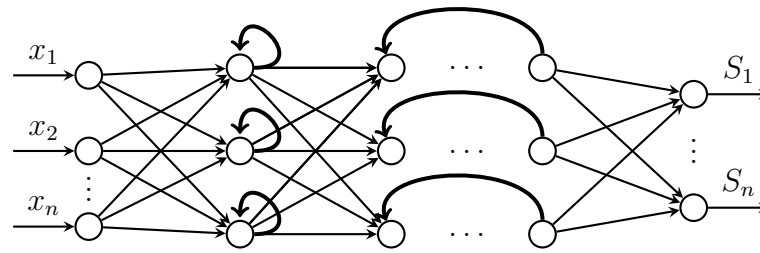


Figura 3.5 – Modelo de SNN de múltiplas camadas com conectividade de propagação direta e recorrente.

### 3.3 Modelo de Neurônio Integra e Dispara baseado em Condutância

O neurônio artificial Integra e Dispara (*Integrated and Fire* - IF) é modelo de neurônio capaz de expressar a dinâmica da SNN, no qual descreve matematicamente as propriedades dos neurônios biológicos que geram potencial elétrico através da membrana celular, ocasionadas pela mudança na condutância do canal receptor na região pré-sináptica (180, 179, 181, 37, 182, 183).

O modelo IF foi desenvolvido por Lapicque (184), sua finalidade é analisar a propagação de potencial de ação do neurônio através da corrente tempo-dependente. Quando o potencial atinge certo limiar estabelecido, ocorre o disparo do pulso (*spike*), no qual o potencial é elevado instantaneamente e, posteriormente, retorna ao valor de repouso (185).

O modelo de Lapicque é um dos modelos mais respeitados e utilizados em pesquisas de neurociência computacional, porém é baseado na injeção de corrente na membrana do neurônio. Entende-se que sinapses biológicas não são fontes de correntes, mas obtêm correntes através das mudanças na condutância do canal receptor, diretamente ou indiretamente, bloqueado por neurotransmissores liberados na pré-sinapse (180, 186). Assim, o fluxo de corrente para a membrana pode ser modulado tanto por picos pré-sinápticos, quanto pela diferença entre o potencial da membrana do neurônio e o potencial de reversão de íons específicos (186).

Em 1997, Destexhe (180) desenvolveu modelo IF baseado em condutância das correntes de sódio ( $Na^+$ ) e potássio ( $K^+$ ), inspirado nos modelos Integra e Dispara com Vazamento (*Leaky Integrated and Fire* - LIF) de Lapicque (1907) e modelo de Hodgkin e Huxley (1952). No modelo, o potencial de ação é analisado a partir das modificações de condutância durante e após o pico, que são fundamentais para a formação das respostas neuronais.

Na camada celular, os íons são dissolvidos em concentrações diferentes de fluido intra e extracelular, possibilitando o desequilíbrio na concentração de íons de cada lado da membrana, que gera a diferença do potencial elétrico (187). No neurônio, existe grande

quantidade de íons de sódio e potássio, sendo que os de sódio ( $Na^+$ ) são carregados positivamente e os de potássio ( $K^+$ ), negativamente. A membrana é mais permeável ao potássio que ao sódio, fato que demonstra que o potencial de repouso é próximo ao de equilíbrio do potássio. Desta forma, com base na condutância, as sinapses excitatórias e inibitórias sejam tratadas de maneira diferente.

Segundo o modelo LIF baseado em condutância, o potencial da membrana é dado por:

$$C \frac{dV_i}{dt} = -g_{leak}[V_i(t) - E] + I(t) + \eta \quad (3.2)$$

em que a membrana é modelada por meio de capacitância  $C_i$  que possui potencial  $V_i$ , que é impulsionada pela corrente de entrada  $I$  que vaza através de canal de condutância de vazamento  $g_{leak}$ . O potencial de equilíbrio de reversão da condutância sináptica é dado por  $E$  e o índice  $i$  representa a  $i$ -ésima região modelada. O potencial de reversão ocorre quando existe aumento ou diminuição do potencial de ação que reverte o fluxo de íons através de canal específico.

Além disso, o modelo IF baseado em condutância pode assumir pequenas flutuações do potencial de membrana que podem ser simuladas adicionando termo de ruído  $\eta$ , que é representado por variável aleatória  $\eta \in N(\mu, F)$ , extraída de distribuição gaussiana  $N$  com valor médio  $\mu$  e desvio padrão  $F$ .

Ao considerar o potencial da membrana em relação a constante de tempo da unidade  $\tau$ , também conhecido como período refratário, tem-se:

$$\tau \frac{dV_i}{dt} = [E - V_i(t)] + \frac{I}{g_{leak}} + \eta \quad (3.3)$$

a constante de tempo  $\tau = \frac{C}{g_{leak}}$  e possui diferentes valores para cada tipo de neurônio.

A corrente sináptica é modelada como a condutância ôhmica multiplicada pela força motriz, que é diferença entre o potencial da membrana  $V_i$  e o potencial de equilíbrio de reversão da condutância sináptica, sendo  $E_E$  para excitatória e  $E_I$  para inibitória (180).

$$I_{exc}(t) = +g_E(t)[E_E - V_i(t)] \quad (3.4)$$

$$I_{inib}(t) = +g_I(t)[E_I - V_i(t)] \quad (3.5)$$

A diferença entre modelos baseados em condutância e em corrente é significativa quando existem várias sinapses inibitórias, isso porque o potencial de reversão inibitória

$E_I$  pode estar próximo ou acima do potencial de repouso  $V_{reset}$ . Desta forma, a corrente sináptica é altamente dependente da tensão pós-sináptica, acarretando no encurtamento de  $\tau$ .

Ao incluir as condutividades elétricas excitatórias,  $g_E$ , e inibitórias,  $g_I$ , o potencial da membrana é dado por:

$$\tau \frac{dV_i}{dt} = [E - V_i(t)] + \frac{g_E}{g_{leak}} [E_E - V_i(t)] + \frac{g_I}{g_{leak}} [E_I - V_i(t)] + \eta \quad (3.6)$$

$$V_i \rightarrow V_{reset} \quad \text{if}(V_i > V_{th}) \quad (3.7)$$

onde  $V_{th}$  é potencial máximo da membrana.

Quando  $V_i(t) > V_{th}$  significa que houve **disparo** do neurônio. Desta forma, o valor do potencial da membrana é redefinido para o valor de referência, ou valor de repouso  $V_{reset}$ .

A Figura 3.6 apresenta relação entre sinais de entrada e saída em SNN, em que neurônios pré-sinápticos são conectados por neurônios pós-sinápticos através de pesos sinápticos  $\omega$ . Quando atinge o limite de pico, um pico pós-sináptico é evocado (188).

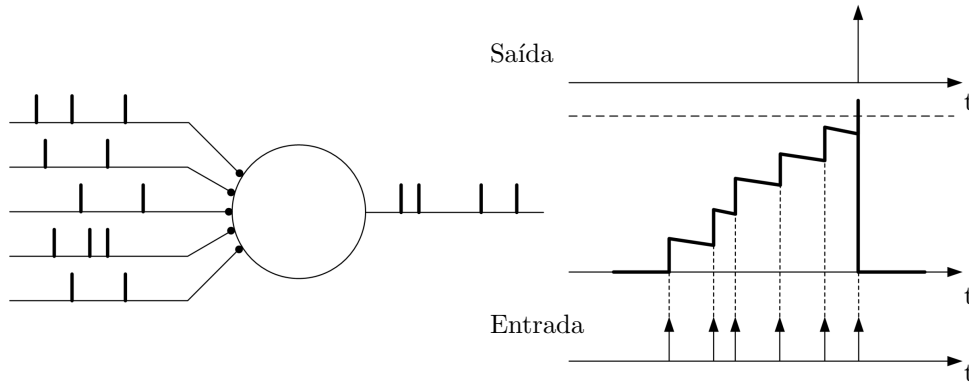


Figura 3.6 – Relação de sinais de entrada e saída em SNN.

As mudanças de condutância excitatória ou inibitória são modeladas como funções alfa:

$$g(t) = J \cdot \frac{t}{\tau} \cdot \exp\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \quad (3.8)$$

A condutância sináptica obedece ao equação diferencial ordinária:

$$\frac{dg_i}{dt} = -\frac{g_i}{\tau_i} + \sum_s \omega \delta(t - t_s) \quad (3.9)$$

### 3.4 Modelagem Funcional de Regiões Cerebrais

Para fins de modelagem computacional neuroinspirada, todas as regiões cerebrais representadas na arquitetura proposta foram abstraídas em termos de três compartimentos funcionais: entrada, camadas intermediárias e saída. Essa estrutura foi adotada de maneira padronizada para promover comparabilidade e consistência entre diferentes núcleos, mesmo na ausência de laminação histológica evidente.

No caso de estruturas corticalizadas, como o hipocampo ( $DG$ ,  $CA_3$ ,  $CA_1$ ) e o córtex entorrinal ( $ECII$  e  $ECV$ ), a divisão funcional em três camadas reflete diretamente a organização anatômica clássica: uma camada de entrada (ex: estrato molecular ou radiante), uma intermediária com corpos celulares (grânulos ou piramidais) e uma camada de saída (ex: hilar ou subicular). Já para núcleos subcorticais como os componentes da amígdala ( $LA$ ,  $BA$ ,  $CeM$ ) e os núcleos intercalados ( $ITC$ ), essa divisão foi aplicada com base no papel funcional de suas subpopulações neuronais: neurônios aferentes (que recebem projeções sensoriais ou contextuais), interneurônios locais (predominantemente GABAérgicos), e neurônios eferentes (com projeções para estruturas motoras ou moduladoras).

Regiões como o córtex pré-frontal medial ( $PL$ ,  $IL$ ) e o núcleo reuniens do tálamo ( $RE$ ), embora não apresentem laminação densa visível como no neocórtex, exibem fluxo informacional claramente organizado, com recebimento de entradas de múltiplas fontes (como hipocampo e amígdala), integração interna por redes locais de projeção cruzada e envio de saídas moduladoras de volta ao hipocampo, amígdala ou tronco encefálico. Dessa forma, a adoção do modelo funcional em três compartimentos permanece válida, mesmo para essas estruturas difusas.

Por fim, essa representação não implica uniformidade estrutural, mas sim abstração computacional guiada por evidências funcionais e anatômicas, garantindo maior interpretabilidade, robustez matemática e flexibilidade na implementação em redes neurais pulsadas.

A Figura 3.7 exemplifica o comportamento da SNN diante de um estímulo sensorial que é encaminhado simultaneamente para múltiplas regiões neurais. Nesse caso, a mesma entrada propaga-se para duas áreas distintas, refletindo a arquitetura paralela e distribuída típica dos circuitos neurais biológicos. Esse tipo de configuração permite que diferentes regiões processem a mesma informação de maneira independente, contribuindo para respostas complementares ou moduladas ao longo do tempo. O diagrama destaca a importância da conectividade divergente para a integração e especialização funcional do processamento neural.

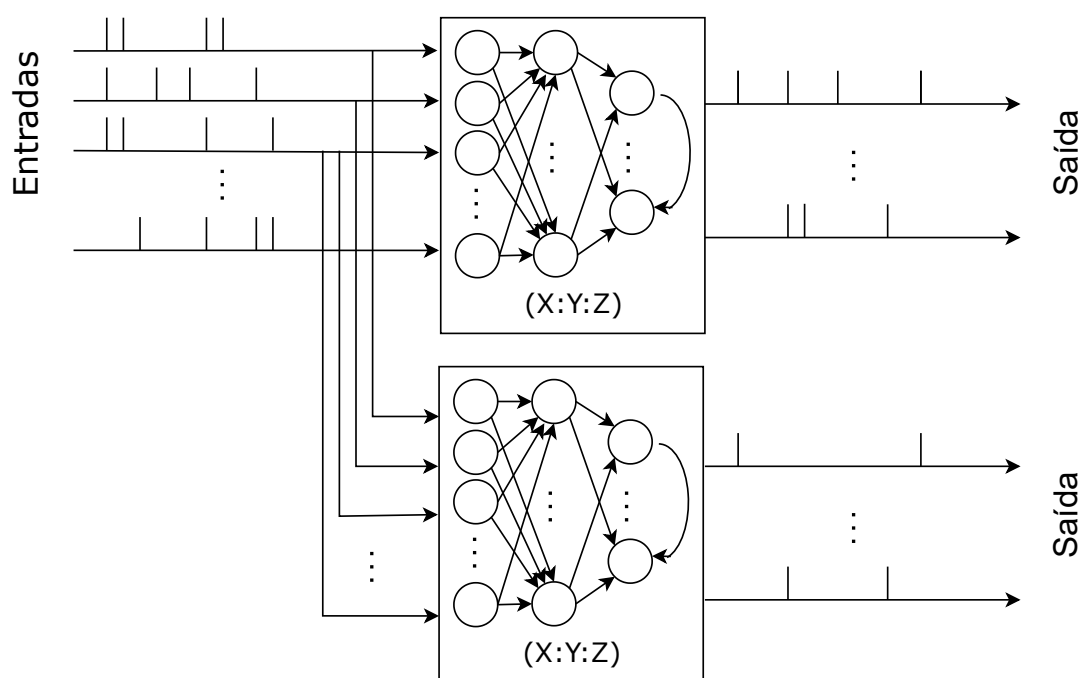


Figura 3.7 – Representação esquemática das conexões entre regiões neurais da rede SNN. A notação  $(X:Y:Z)$  indica, respectivamente, o número de neurônios na camada de entrada, o número de neurônios na camada intermediária e o número de neurônios de saída em cada região. O diagrama evidencia a presença de entradas compartilhadas e múltiplas rotas de saída, característica típica de circuitos neurais.

### 3.5 Aprendizado Neural

A **plasticidade sináptica** é fenômeno pelo qual a força das conexões sinápticas (pesos) entre os neurônios pode ser fortalecida ou enfraquecida com o passar do tempo, a partir de processos bioquímicos. A plasticidade é fundamental para adaptação a mudanças, armazenamento de novas informações associadas a aprendizagem, reorganização dos circuitos neuronais, recuperação de lesões, entre outras funções (189).

Existem três estratégias de aprendizagem mais utilizadas em RNA: i) Aprendizagem Não Supervisionada, ii) Aprendizagem Supervisionada e iii) Aprendizagem por reforço (190). O aprendizado não supervisionado é utilizado quando não se dispõe de rótulos ou classificações prévias nos dados. Nesse caso, o modelo analisa os dados de entrada de forma autônoma, buscando identificar padrões, estruturas ou agrupamentos ocultos, sem receber respostas corretas durante o treinamento. Já o aprendizado supervisionado ocorre quando o modelo é treinado com dados rotulados, ou seja, cada entrada está associada a uma saída esperada, permitindo que o modelo aprenda a fazer previsões ou classificações com base nesses exemplos. Por fim, na aprendizagem por reforço, o agente aprende a tomar decisões por meio da interação com o ambiente, recebendo recompensas ou punições com base nas ações realizadas, a fim de maximizar seu desempenho ao longo do tempo.

No contexto biológico, a plasticidade sináptica pode durar de segundos a horas. Aquelas que duram várias horas são denominadas Potencialização de Longo Prazo (*Long Term Potentiation* - LTP) e Depressão de Longo Prazo (*Long Term Depression* - LTD). A LTP representa as alterações quando ocorre aumento sináptico e a LTD, diminuição no ganho sináptico. Ambas as formas de longo prazo ocorrem em sinapses glutamatérgicas, ou seja, excitatórias e podem ser observadas nos neurônios do hipocampo, neocórtex e amígdala (191).

O postulado de Hebb (176) é inspiração para vários trabalhos de aprendizagem e memória, em que afirma que "quando um axônio da célula A está próximo o suficiente para excitar uma célula B e repetidamente ou persistentemente a faz disparar, algum processo de crescimento ou alteração metabólica ocorre em uma ou ambas as células de forma que a eficiência de A, como uma das células disparando B, é aumentada" (176). Esse postulado foi fortalecido após experimentos e descoberta da Potencialização de Longo Prazo (*Long Term Potentiation* - LTP).

A **plasticidade dependente de tempo de pico** (*Spike Time Dependent Plasticity* - STDP) é forma adaptada da aprendizagem Hebbiana e frequentemente implementada em redes SNN. A STDP sugere que quando os picos pré-sinápticos precedem picos pós sinápticos por milissegundos, a eficácia sináptica é aumentada. Da mesma forma, quando os picos pós sinápticos ocorrem antes dos picos pré-sinápticos, a força diminui (192). A STDP pode ser utilizada em neurônios inibitórios e excitatórios.

A adaptação de pesos ( $\omega$ ) pela regra STDP é dada por:

$$\Delta\omega = \begin{cases} A_+ \cdot \exp\left(\frac{-(t_{pre}-t_{pos})}{\tau_+}\right) & \text{se } \Delta t \leq 0 \\ A_- \cdot \exp\left(\frac{+(t_{pre}-t_{pos})}{\tau_-}\right) & \text{se } \Delta t > 0 \end{cases} \quad (3.10)$$

sendo que  $\Delta t = (t_{pre} - t_{pos})$  e é tempo relativo entre o pico pré-sináptico e pós sináptico.  $\Delta t$  positivo representa LTP e negativo, LTD.

Existem diferentes formas para calcular as alterações de peso entre vários picos pré e pós sinápticos. O modelo utilizado por Raudies e Hasselmo (37) utiliza mecanismo de aprendizagem que analisa repetição em ordem temporal para frente e para trás (*forward and backward replay*), que é baseado em dados fisiológicos hipocampais. Sua adaptação de peso é dada por:

$$\omega_{n+1} = \begin{cases} \omega_n + \eta\Delta\omega(\omega_{max} - \omega_n) & \text{se } \Delta\omega \geq 0 \\ \omega_n + \eta\Delta\omega(\omega_n - \omega_{min}) & \text{se } \Delta\omega < 0 \end{cases} \quad (3.11)$$

$$\tau_\omega \frac{d\omega}{dt} = \begin{cases} (\omega_{max} - \omega)\exp\left(\frac{-(t_{pre}-t_{pos})}{\tau_+}\right) & \text{se } \Delta t \leq 0 \\ (\omega_{min} - \omega)A_- \cdot \exp\left(\frac{+(t_{pre}-t_{pos})}{\tau_-}\right) & \text{se } \Delta t > 0 \end{cases} \quad (3.12)$$

$$\begin{aligned} \tau_{\omega} \frac{d\omega}{dt} = & (\omega_{max} - \omega) \cdot \exp\left(\frac{-(t_{pre} - t_{pos})}{\tau_{+}}\right) \\ & - (\omega_{min} - \omega) \cdot A_{-} \cdot \exp\left(\frac{+(t_{pre} - t_{pos})}{\tau_{-}}\right) \end{aligned} \quad (3.13)$$

onde  $\tau_{\omega} \frac{d\omega}{dt}$  é a taxa de modificação sináptica,  $\omega_{min}$  e  $\omega_{max}$  referem-se a limite inferior e superior do alcance da dinâmica dos pesos e  $A_{+}$  e  $A_{-}$  representam amplitude para depressão e potencialização sináptica. Por fim, as constantes de tempo  $\tau_{+}$  e  $\tau_{-}$  da curva de aprendizagem LTP e LTD, respectivamente. Em modelo computacional,  $A_{+}$  é três vezes maior que a  $A_{-}$  (37).

A Figura 3.8 apresenta janelamento de aprendizagem por STDP, adaptada de Kasabov (193).

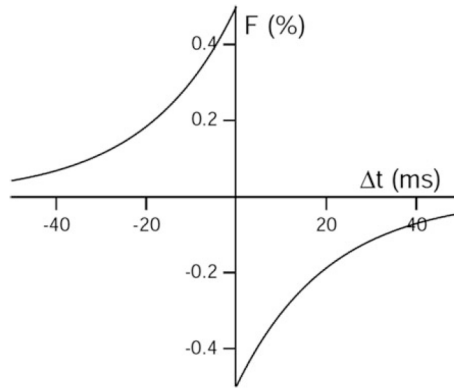


Figura 3.8 – Janelamento de aprendizagem por STDP.

Existem regras de aprendizagem direcionadas para o condicionamento clássico, verificando o erro de predição, tais como a regra de **Rescorla Wagner** (RW).

A regra de Rescorla Wagner é modelo proposto em 1972 e apresenta o nível de aprendizado da rede através da força associativa entre o estímulo  $CS$  e  $US$ , como resposta ao condicionamento (194). Esse modelo verifica a diferença entre a expectativa de  $US$  e seu valor real, o erro de previsão ou surpresa, e impulsiona o aprendizado. Caso a surpresa seja positiva, o aprendizado é excitatório. Caso contrário, é inibitório. A mudança da força associativa em condicionamento contextual de medo, baseada em 13, é determinada por:

$$\frac{d\omega}{dt} = \omega(t) + E(t) \cdot US \cdot \alpha \cdot U_{Pre} \cdot U_{Pos} \quad (3.14)$$

onde  $E(t) = (US - U_{CeM}(t))$  é erro de predição,  $\alpha$  é coeficiente de aprendizagem (constante) e  $U_{Pre}$  e  $U_{Pos}$  são os valores de entrada e saída.

No modelo de Rescorla Wagner, na fase de aquisição, a força associativa inicialmente é fraca e cresce progressivamente, até que o aprendizado seja capaz de prever com maior

certeza a presença de US. De forma semelhante, na fase de extinção, a ausência real de US em cada ensaio, reduz regressivamente o valor preditivo de US, causando a extinção (195).

### 3.6 Esparsidade

As camadas das redes neurais podem assumir conectividade total ou parcial com a próxima camada. Quando ocorre a conectividade parcial, é dito que ocorre atividade esparsa, que pode ser alcançada matematicamente através de função denominada vencedor leva tudo (*k - Winner Take All - k-WTA*). Essa função limita a quantidade de neurônios ativos ao aplicar valor inibitório global a todos os neurônios da camada e aumenta a inibição até tudo menos  $k$  das ativações dos neurônios abaixo do limite delimitado.

Como a atividade nas camadas fluem entre pesos excitatórios e inibitórios ( $\omega_{exc}$  e  $\omega_{inib}$ ), a função k-WTA auxilia no processo de inibição ao ativar os picos mais fortes e evitar que os outros neurônios excitatórios disparem (196). Ao utilizar a função k-WTA para gerar pulso  $I$  de corrente, tem-se:

$$I_{j^*} = I_k \quad \text{se } j^* = \arg \max_j \left\{ \sum_{i=1}^{n_k} (V_i - E) \omega^{exc} - \sum_{i=1, i \neq j}^{n_k} (V_i - E) \omega^{inib} \right\} \quad (3.15)$$

onde  $j = 1, \dots, n_l$ . Caso contrário, a corrente de entrada é definida para zero.

### 3.7 Neurotransmissores

Os neurotransmissores desempenham um papel crucial nos sistemas neurais, sendo responsáveis por manter o equilíbrio ou causar instabilidade, como acontece com os neurotransmissores do estresse. Desta forma, os potenciais de ação das camadas com interferência de neurotransmissores são multiplicados por um valor que representa o nível tônico  $\beta$  (197).

Após o evento estressante, os neurônios são expostos a altos níveis de ambos os hormônios (mais explicações em (198, 199, 200)). A figura 3.9 mostra o nível de norepinefrina e corticosteróides após o evento estressante, com curvas adaptadas de (198, 199).

A equação e a base temporal para modelagem do ciclo da norepinefrina e do corticosteróide são, respectivamente, baseadas no trabalho de (198, 199).

$$\beta_{NE} = 0.3853 \cdot \text{sen} \left( \frac{2 \cdot \pi(t)}{60} \right) + 0.7706 \cdot \text{abs} \left( \text{sen} \left( \frac{2 \cdot \pi(t)}{60} \right) \right) \quad (3.16)$$

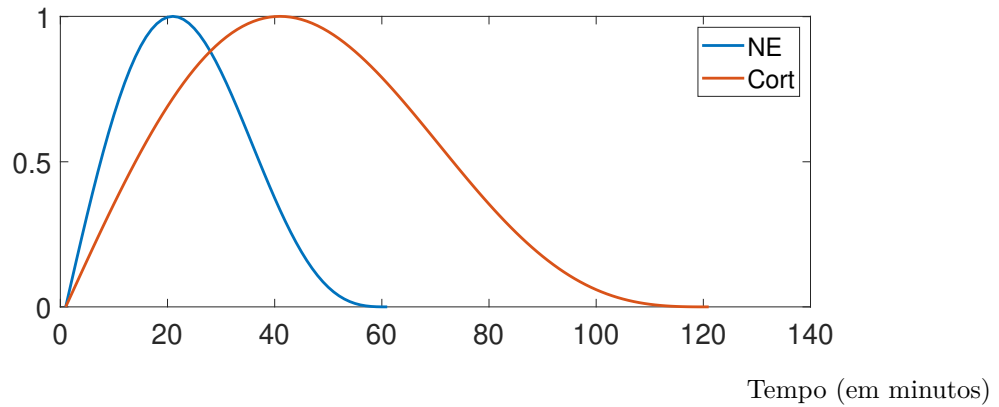


Figura 3.9 – **Respostas neuroendócrinas ao estresse.** Os níveis de noradrenalina (NE) aumentam até aproximadamente vinte minutos e diminuem até sessenta minutos. Os níveis de corticosteroides (Cort) também aumentam exponencialmente e retornam aos valores basais após uma a duas horas.

$$\beta_{CORT} = 0.3853 \cdot \text{sen} \left( \frac{2 \cdot \pi(t)}{120} \right) + 0.7706 \cdot \text{abs} \left( \text{sen} \left( \frac{2 \cdot \pi(t)}{120} \right) \right) \quad (3.17)$$

Para representar os efeitos da neuromodulação nas regiões *PL* e *IL*, todas as entradas influenciadas pelo NE são multiplicadas pelo valor  $\beta$ . Desta forma, a entrada  $I_j$  é calculada da seguinte forma:

$$I_{inf} = \sum_{inf=1}^{n-inf} (V_i - E) \omega_{inf} \quad (3.18)$$

$$I_j = \arg \max_j \left\{ (1 + \beta) \cdot I_{inf} + \sum_{i=1}^{n_k} (V_i - E) \omega^{exc} - \sum_{i=1, i \neq j}^{n_k} (V_i - E) \omega^{inib} \right\} \quad (3.19)$$

onde  $I_{inf}$  é a influência do estresse.

Para representar a influência dos corticosteróides na região *CA1* e o consequente aumento no disparo de neurônios, o percentual de dispersão da região *CA1* pode variar de 10%, valor padrão, a 50%, valor de saturação em 40 minutos após a situação estressante.

### 3.8 Considerações

A modelagem computacional trouxe vários benefícios para as descobertas das regiões envolvidas no cérebro e na memória. Desta forma, esse capítulo descreveu sobre modelagem computacional da memória, evolução das redes neurais, neurônio artificial integra e dispara baseado em condutância, regras de aprendizagem, função matemática para atividade esparsa e para neurotransmissores. O próximo capítulo trata da metodologia desenvolvida no projeto de doutorado.

Parte III

Metodologia

## 4 METODOLOGIA

Este capítulo descreve sobre as técnicas de modelagem computacional propostas utilizadas para desenvolver e simular circuito hipocampal-cortical-amígdala, a fim de compreender a influência do medo e do estresse nos processos de memória. São descritas as representações de entrada, padrões de treinamento, arquitetura e conectividade para os dois modelos propostos.

### 4.1 Modelos Propostos

Para o seguinte trabalho, são propostos dois modelos neurocomputacionais capazes de reproduzir parâmetros computacionais e aspectos anatômicos, fisiológicos e comportamentais correlacionados ao condicionamento contextual de medo, estresse e fases de processamento de memória.

#### 4.1.1 Modelo Proposto 1: Arquitetura Reduzida para Validação Funcional

Como etapa inicial da proposta, propõe-se modelo neurocomputacional com arquitetura reduzida, contendo subconjunto das principais regiões envolvidas nos circuitos neurais relacionados ao medo e ao estresse. O objetivo principal deste modelo é validar a lógica funcional da arquitetura computacional, por meio de testes preliminares que exploressem a dinâmica básica da rede. A estrutura simplificada permite identificar limitações importantes, como a necessidade de maior integração entre regiões e camadas neurais, além de possibilitar o ajuste dos mecanismos de aprendizado utilizados.

Este modelo inclui representação básica das entradas corticais, que caracterizam os estímulos sensoriais provenientes do tálamo ao córtex perirrinal, e suas projeções para regiões como a amígdala, córtex infralímbico, hipocampo, córtex entorrinal, neocórtex, medula adrenal e córtex adrenal. A Figura 4.2 apresenta a arquitetura completa do modelo 1.

A amígdala lateral (*LA*) é importante camada de entrada sensorial da amígdala, recebe estímulos condicionados (*CS*) e incondicionados (*US*) e envia projeções excitatórias para a amígdala basal (*BA*) e células intercaladas inibitórias dorsais (*ITC<sub>d</sub>*). A amígdala basal envia projeções excitatórias para células intercaladas inibitórias ventrais (*ITC<sub>v</sub>*) e para a amígdala central (*CeM*), que é a região de saída e responsável pela previsão de *US* no modelo. As células *ITCd* possuem projeções inibitórias para *ITC<sub>v</sub>*, que também possui projeção inibitória para *CeM*. Além disso, as células *ITCd* e *ITCv* recebem cada projeções excitatórias do córtex infralímbico (*IL*).

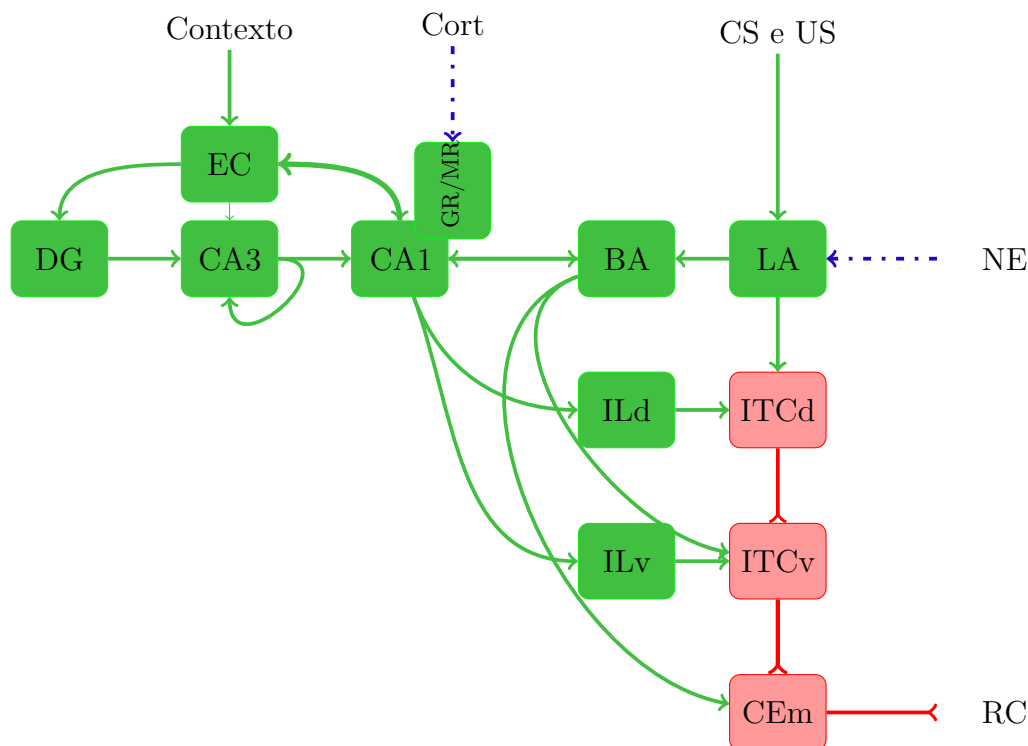


Figura 4.1 – Arquitetura do modelo proposto.

O córtex entorrinal (*EC*) também é camada sensorial e recebe estímulos de contexto. Ao receber informações, *EC* projeta para o hipocampo, representado por giro denteado (*DG*), *cornu ammonis* 3 (*CA<sub>3</sub>*) e *CA<sub>1</sub>*. A região hipocampo - (*EC*) é região com variações quanto a conectividade da rede e aprendizado, sendo que a via trissináptica (TSP) possui maiores níveis de esparsidade, aprendizado e inibição e a via monossináptica (MSP) possuem tais características em menor proporção. O hipocampo, através de *CA<sub>1</sub>*, realiza projeções monossinápticas diretamente para os neurônios inibitórios e excitatórios de IL.

Quando ocorre excitação emocional aversiva, sinais são enviados ao córtex adrenal e à medula adrenal, que liberam cortisol (ou corticosterona) e adrenalina, respectivamente. Como a adrenalina é bloqueada na barreira hematoencefálica, receptores *beta*-adrenérgicos ativam seus efeitos a partir do nervo vago, liberando noradrenalina que estimula LA. Adicionalmente, o cortisol é enviado aos receptores de glicocorticóides e mineralocorticóides de *CA<sub>1</sub>*, para que atenção eleve através de maior excitação neuronal, ou seja, ocorre aumento da taxa de disparo dos neurônios. O controle de liberação de cortisol é controlado por hipocampo e eixo HPA, assim quando os níveis de cortisol

Em todos os ensaios, deve-se realizar o cálculo de erro de predição para verificar a diferença entre o valor previsto e real advindo da rede proposta. A partir desse erro, é possível realizar as modificações sinápticas necessárias para que o modelo otimize a força entre as camadas e produza resposta adequada.

O método Rescorla Wagner é utilizado para calcular o erro de predição e possibilita

melhor generalização da rede. Para isto, deve-se treinar a rede, realizar a modificação sináptica até que a saída seja capaz de prever o US real e analisar os resultados obtidos. O método RW associados a sinais de ensino, como neurotransmissores ou valência emocional, é utilizado para auxiliar o aprendizado por reforço e são responsáveis no modelo proposto em atualizar os pesos sinápticos entre entrada e amígdala,  $LA$  para  $BA$ , de  $LA$  para  $ITC_d$  e de  $BA$  para  $ITC_v$ . Todos os outros pesos sinápticos dentro da amígdala são mantidos constantes.

Em contrapartida, para atualizar os pesos sinápticos das outras regiões é utilizada *STDP*, justificado pelas comprovações fisiológicas existentes em que a depressão de longo prazo (LTD) é necessária para aprendizado com contexto e é método compatível para definir intervalo de tempo e frequência de pico para dentro da faixa de oscilações da fase *Theta*, presente nas fases de codificação e evocação em  $CA_1$ .

#### 4.1.1.1 Etapas do Verificação de Memória e Tipos de Ensaios do Modelo 1

Para o primeiro modelo proposto, busca-se avaliar duas etapas de verificação de processos de memória, com base no paradigma consolidado de condicionamento contextual do medo. A primeira etapa consiste na análise da saída da amígdala como resposta condicionada. Na segunda etapa, são incorporados hormônios do estresse ao circuito, permitindo investigar seus efeitos sobre a memória emocional. A combinação dessas duas etapas visa explorar a relação entre a memória emocional, mediada pela amígdala, e a memória declarativa, associada a regiões hipocampais e corticais.

Na segunda etapa, são incorporados hormônios do estresse à rede neural, simulando a modulação fisiológica típica de respostas emocionais. Quando ocorre resposta condicionada, os níveis desses hormônios deixam de se manter em estado tônico, passando a aumentar ou diminuir progressivamente em função da repetição de respostas semelhantes. Essa modulação continua até que haja regulação pelo eixo HPA e pela região  $CA_1$  do hipocampo. Durante os processos de aquisição ou renovação do medo, observa-se aumento nos níveis hormonais. Em contrapartida, nos paradigmas de extinção e recuperação da extinção, os níveis hormonais tendem a diminuir, refletindo o papel regulador do circuito hipocampal.

A Tabela 4.1 apresenta a relação entre as regiões neurais simuladas, o número de neurônios e os padrões de ativação utilizados no primeiro modelo computacional, com base em dados encontrados na literatura.

Todos os pesos sinápticos são inicializados randomicamente entre zero e um e, posteriormente, modificados conforme sua regra de atualização sináptica. Os pesos entre entrada, córtex infralímbico, córtex entorrinal e hipocampo são atualizados conforme o método *STDP*, já os pesos entre entrada e  $LA$ ,  $LA$  e  $BA$ ,  $LA$  e  $ITC_d$  e  $BA$  e  $ITC_v$  são modificados pelo método de Rescorla Wagner. Todos os outros pesos sinápticos são mantidos constantes.

Tabela 4.1 – Número de neurônios utilizados no primeiro modelo computacional proposto.

Região	Número de Neurônios
EC	6
DG	400
CA3	81
CA1	100
EC V	6
LA	10
BA	20
ILd	5
ILv	5
ITCd	2
ITCv	2
CeM	2

Os cálculos de pesos sinápticos e aplicação de *WTA* para alteração da corrente sináptica, além de construção dos neurônios artificiais, auxiliam na formação da rede neural pulsada utilizada neste trabalho. Essa rede é formada por conectividades *feedforward*, recorrência de  $CA_3$  e inibições laterais das camadas hipocampais. Todas as ligações excitatórias, inibitórias e inibição lateral são apresentadas pela Tabela 4.2.

Tabela 4.2 – Entradas sinápticas para cada grupo de neurônios para o modelo 1.

Região	Entrada Sináptica
$EC_{II}$	$V_{EC_{II}} \cdot \omega_{Entrada-EC_{II}} - V_{EC_{II}} \cdot \omega_{EC_{II}-EC_{II}}$
$DG$	$V_{DG} \cdot \omega_{EC_{II}-DG} - V_{DG} \cdot \omega_{DG-DG}$
$CA_3$	$V_{CA_3} \cdot \omega_{DG-CA_3} - V_{CA_3} \cdot \omega_{CA_3-CA_3}$
$CA_1$	$V_{CA_1} \cdot \omega_{CA_3-CA_1} - V_{CA_1} \cdot \omega_{CA_1-CA_1}$
$LA$	$V_{CS} \cdot \omega_{CS-LA} + V_{US} \cdot \omega_{US-LA}$
$BA$	$V_{CA_1} \cdot \omega_{CA_1-BA} + V_{LA} \cdot \omega_{LA-BA}$
$IL_d$	$V_{CA_1} \cdot \omega_{CA_1-IL_d}$
$IL_v$	$V_{CA_1} \cdot \omega_{CA_1-IL_v}$
$ITC_d$	$V_{LA} \cdot \omega_{LA-ITC_d} + V_{IL_d}$
$ITC_v$	$V_{BA} \cdot \omega_{BA-ITC_v} - V_{ITC_d} \cdot \omega_{ITC_d-ITC_v}$
$CeM$	$V_{BA} \cdot \omega_{BA-CEM} - V_{ITC_v} \cdot \omega_{ITC_v-CEM}$

#### 4.1.2 Modelo Proposto 2

Com base nos resultados obtidos e nas limitações observadas no modelo inicial, inicia-se a construção de modelo mais robusto. Este modelo avançado integra várias sub-regiões de estruturas cerebrais cruciais, como a amígdala, o hipocampo, o córtex pré-frontal medial e o núcleo reuniens. Além disso, propõe modelo computacional inovador que incorpora curvas de hormônio do estresse e utiliza redes neurais de disparo com integração e disparo de neurônios baseados em condutância. Empregamos o paradigma

bem estabelecido de Condicionamento Contextual do Medo para validação inicial do modelo. Posteriormente, utilizamos os protocolos IED e SEFL para avaliar a aplicabilidade do modelo no estudo de transtornos relacionados ao medo e ao estresse.

A Figura 4.2 apresenta representação gráfica da arquitetura do modelo, destacando suas relações com o medo e o estresse.

A Tabela 4.3 apresenta todas as conexões de entrada para cada grupo de neurônios utilizado no modelo proposto. Esforços foram feitos para manter todos os valores baixos e levar em conta a diferença proporcional encontrada na literatura (201, 202, 134, 203, 204).

Tabela 4.3 – Entradas sinápticas para cada grupo de neurônios para o modelo 2.

Região	Entrada Sináptica
$EC_{II}$	$Contexto \cdot \omega_{Contexto-EC_{II}} + RE \cdot \omega_{RE-EC_{II}} - EC_{II} \cdot \omega_{EC_{II}-EC_{II}}$
$DG$	$EC_{II} \cdot \omega_{EC_{II}-DG} - DG \cdot \omega_{DG-DG}$
$CA3$	$EC_{II} \cdot \omega_{EC_{II}-CA3} + DG \cdot \omega_{DG-CA3} + CA3 \cdot \omega_{CA3-CA3}$
$CA1$	$CA3 \cdot \omega_{CA3-CA1} + RE \cdot \omega_{RE-CA1} + BA_F \cdot \omega_{BA_F-CA1} - CA_1 \cdot \omega_{CA_1-CA_1}$
$EC_V$	$CA_1 \cdot \omega_{CA_1-EC_V} + EC_{II} \cdot \omega_{EC_{II}-EC_V} - EC_V \cdot \omega_{EC_V-EC_V}$
$IL$	$PL \cdot \omega_{PL-IL} + BA_E \cdot \omega_{BA_E-IL} - US \cdot \omega_{US-IL}$ $+ CA_1 \cdot \omega_{CA_1-IL} + (1 + \beta_{NE}) \cdot (LC \cdot \omega_{LC-IL})$
$PL$	$RE \cdot \omega_{RE-PL} - CA_1 \cdot \omega_{CA_1-PL} + CA_1 \cdot \omega_{CA_1-PL} + BA_F \cdot \omega_{BA_F-PL}$ $+ (1 + \beta_{NE}) \cdot (LC \cdot \omega_{LC-PL})$
$RE$	$PL \cdot \omega_{PL-RE} + IL \cdot \omega_{IL-RE} + CA_1 \cdot \omega_{CA_1-RE}$
$LA$	$CS \cdot \omega_{CS-LA} + US \cdot \omega_{US-LA} - LA_{PV} \cdot \omega_{LA_{PV}-LA}$
$LA_{PV}$	$CS \cdot \omega_{CS-LA_{PV}} - LA_{CCK} \cdot \omega_{LA_{CCK}-LA_{PV}}$
$LA_{CCK}$	$US \cdot \omega_{US-LA_{CCK}}$
$BA_E$	$IL \cdot \omega_{IL-BA_E} - BA_{CCK} \cdot \omega_{BA_{CCK}-BA_E}$
$BA_{CCK}$	$LA \cdot \omega_{LA-BA_{CCK}} + BA_F \cdot \omega_{BA_F-BA_{CCK}}$
$BA_F$	$LA \cdot \omega_{LA-BA_F} + PL \cdot \omega_{PL-BA_F} + CA_1 \cdot \omega_{CA_1-BA_F}$ $- BA_{PV} \cdot \omega_{BA_{PV}-BA_F} - ITC_V \cdot \omega_{ITC_V-BA_F}$
$BA_{PV}$	$BA_E \cdot \omega_{BA_E-BA_{PV}} + IL \cdot \omega_{IL-BA_{PV}}$
$CeLON$	$LA \cdot \omega_{LA-CeLON}$
$CeLOFF$	$- CeLON \cdot \omega_{CeLON-CeLOFF} - ITC_D \cdot \omega_{ITC_D-CeLOFF}$
$ITC_D$	$LA \cdot \omega_{LA-ITC_D} + PL \cdot \omega_{PL-ITC_D}$
$ITC_V$	$BA_E \cdot \omega_{BA_E-ITC_V} + IL \cdot \omega_{IL-ITC_V} - ITC_D \cdot \omega_{ITC_D-ITC_V}$
$CeM$	$BA_F \cdot \omega_{BA_F-CeM} - ITC_V \cdot \omega_{ITC_V-CeM} - CeLOFF \cdot \omega_{CeLOFF-CeM}$

Os pesos sinápticos devem ser modificados até que a rede esteja convergindo adequadamente para realizar todos os treinamentos e testes. Eles são inicializados aleatoriamente dentro do intervalo de valores determinados pela distribuição normal, com desvio padrão ( $\sigma$ ) sendo 0,3 e média ( $\mu$ ). A Tabela 4.4 apresenta o número de neurônios, conexões, média da distribuição normal e as referências de projeto em cada região utilizada no modelo proposto.

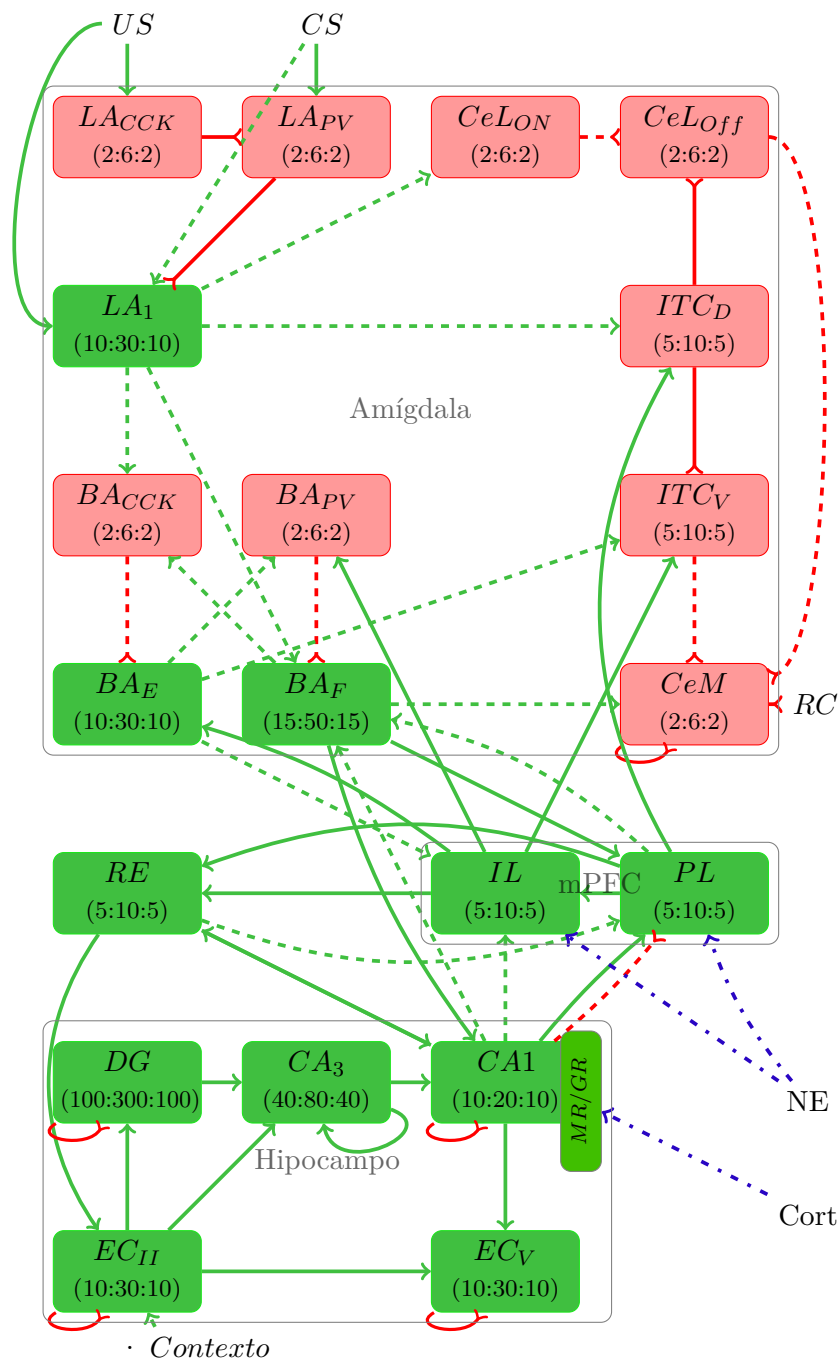


Figura 4.2 – **Arquitetura do segundo modelo proposto.** Cada retângulo representa uma região cerebral com neurônios organizados por camadas funcionais, conforme a notação (entrada:intermediária:saída), que abstrai as funções de entrada, processamento e projeção. As linhas e retângulos verdes indicam conexões excitatórias; os vermelhos, conexões inibitórias; as linhas azuis representam modulações relacionadas ao estresse; e as linhas tracejadas destacam conexões plásticas.

Tabela 4.4 – Número de neurônios, conexão, peso sináptico inicial e referências em cada região utilizada no modelo proposto.

Região	Neurônios	Conexão	$\mu$	Referência
<i>RE</i>	20	<i>IL – RE</i>	3.0	(145, 146, 144, 147, 148)
		<i>PL – RE</i>	3.0	(145, 146, 144, 147, 148)
		<i>CA1 – RE</i>	3.0	(145, 146, 144, 147, 148)
<i>EC<sub>II</sub></i>	50	<i>Contexto – EC<sub>II</sub></i>	1.2	(134, 132, 56, 89, 131)
		<i>RE – EC<sub>II</sub></i>	3.0	(145, 146, 144, 147, 148)
<i>DG</i>	500	<i>EC<sub>II</sub> – DG</i>	1.2	(134, 132, 56, 89, 131)
<i>CA<sub>3</sub></i>	160	<i>EC<sub>II</sub> – CA<sub>3</sub></i>	1.2	(134, 132, 56, 89, 131)
		<i>DG – CA<sub>3</sub></i>	1.2	(134, 132, 56, 89, 131)
		<i>CA<sub>3</sub> – CA<sub>1</sub></i>	1.2	(134, 132, 56, 89, 131)
<i>CA<sub>1</sub></i>	40	<i>BA<sub>F</sub> – CA<sub>1</sub></i>	1.0	(134, 132, 56, 89, 131)
		<i>RE – CA<sub>1</sub></i>	3.0	(145, 146, 144, 147, 148)
		<i>BA<sub>E</sub> – IL</i>	3.3	(205, 39, 206)
<i>IL</i>	20	<i>CA<sub>1</sub> – IL</i>	1.2	(137, 138, 140)
		<i>PL – IL</i>	1.2	(130, 39)
		<i>US – IL</i>	1.2	(39)
		<i>BA<sub>F</sub> – PL</i>	2.2	(207, 208, 116)
<i>PL</i>	20	<i>RE – PL</i>	2.0	(145, 146, 144, 147, 148)
		<i>CA<sub>1</sub> – PL</i>	0.6	(137, 139, 138)
		<i>US – LA</i>	1.52	(209, 102, 39)
<i>LA</i>	50	<i>CS – LA</i>	0.35	(209, 102, 39)
		<i>LA<sub>PV</sub> – LA</i>	0.35	(210, 211, 39)
<i>LA<sub>PV</sub></i>	10	<i>CS – LA<sub>PV</sub></i>	0.5	(210, 211, 39)
		<i>LA<sub>CCK</sub> – LA<sub>PV</sub></i>	1.8	(210, 211, 212, 39)
<i>LA<sub>CCK</sub></i>	10	<i>US – LA<sub>CCK</sub></i>	1.8	(210, 211, 212, 39)
		<i>BA<sub>F</sub> – BA<sub>CCK</sub></i>	1.9	(110, 111, 112, 39)
<i>BA<sub>CCK</sub></i>	10	<i>LA – BA<sub>CCK</sub></i>	1.9	(110, 111, 112, 39)
		<i>BA<sub>CCK</sub> – BA<sub>E</sub></i>	0.7	(103, 115, 39)
<i>BA<sub>E</sub></i>	50	<i>IL – BA<sub>E</sub></i>	3.3	(113, 114, 205, 39)
		<i>LA – BA<sub>F</sub></i>	5.0	(110, 111, 112, 39)
		<i>PL – BA<sub>F</sub></i>	3.6	(113, 114, 205, 39)
<i>BA<sub>F</sub></i>	80	<i>BA<sub>PV</sub> – BA<sub>F</sub></i>	2.0	(134, 132, 56, 89, 131, 39)
<i>BA<sub>PV</sub></i>	10	<i>BA<sub>E</sub> – BA<sub>PV</sub></i>	2.0	(208, 39)
<i>ITC<sub>D</sub></i>	20	<i>LA – ITC<sub>D</sub></i>	1.0	(116)

Tabela 4.4 – Continuação.

Região	Neurônios	Conexão	$\mu$	Referência
		$IL - ITC_V$	1.0	(103, 116)
$ITC_V$	20	$ITC_D - ITC_V$	1.0	(103, 116)
		$BA_E - ITC_V$	1.0	(106, 39)
$CeL_{ON}$	10	$LA - CeL_{ON}$	0.8	(100, 213, 39)
$CeL_{OFF}$	10	$CeL_{ON} - CeL_{OFF}$	0.2	(117, 103, 116)
		$ITC_D - CeL_{OFF}$	1.0	(105)
		$BA_F - CeM$	1.9	(107)
$CeM$	10	$ITC_V - CeM$	1.0	(103, 116)
		$CeL_{OFF} - CeM$	2.3	(118, 39)

#### 4.1.2.1 Avaliação Estatística do Modelo 2

Esta seção descreve os procedimentos estatísticos adotados para avaliar a robustez e a validade dos resultados obtidos pelo Modelo 2. Serão aplicadas duas abordagens complementares: (i) análise da estabilidade das médias com diferentes números de repetições, utilizando o paradigma de Condicionamento Contextual de Medo e (ii) análise de correlação de Pearson, a fim de comparar os resultados do modelo com dados de referência da literatura.

##### 4.1.2.1.1 Estabilidade das Médias e Intervalos de Confiança

Com o objetivo de garantir a confiabilidade estatística das simulações, investiga-se o impacto do número de repetições sobre a estabilidade das médias nos diferentes estágios do protocolo Condicionamento Contextual de Medo. Para isso, são simulados os processos de aquisição, extinção, renovação do medo e repetição da extinção com diferentes números de repetições (10, 20, 30, 40 e 50).

As simulações são analisadas por meio de representações gráficas das médias e boxplots das respostas obtidas, bem como dos intervalos de confiança das médias para cada fase e número de repetições. Essa abordagem permite identificar o ponto de convergência dos dados, isto é, a quantidade mínima de repetições a partir da qual os resultados se estabilizam e se tornam estatisticamente representativos.

##### 4.1.2.1.2 Correlação de Pearson

A correlação de Pearson é utilizada com o objetivo de comparar os resultados obtidos pelo Modelo 2 com dados oriundos de experimentos ou modelos computacionais

previamente validados na literatura. Essa análise visa verificar o grau de similaridade entre o comportamento do modelo proposto e os padrões já descritos na literatura especializada.

O coeficiente de correlação de Pearson, representado por  $r$ , mede a associação linear entre duas variáveis quantitativas e é calculado por meio da seguinte equação:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

onde  $x_i$  e  $y_i$  representam os valores das variáveis  $X$  e  $Y$ ,  $\bar{x}$  e  $\bar{y}$  são as médias de cada conjunto de dados e  $n$  é o número total de observações.

O valor de  $r$  varia entre -1 e 1:

- $r = 1$ : correlação linear perfeita positiva;
- $r = -1$ : correlação linear perfeita negativa;
- $r = 0$ : ausência de correlação linear.

No presente trabalho, essa métrica é utilizada para quantificar o grau de correspondência entre as respostas simuladas e os dados experimentais de referência. A aplicação da correlação de Pearson possibilita validação externa do modelo, ao demonstrar sua capacidade de reproduzir comportamentos consistentes com os achados experimentais da literatura, reforçando sua plausibilidade biológica e relevância para o estudo dos mecanismos relacionados ao medo e ao estresse.

## 4.2 Parâmetros de Entrada

Cada experimento é composto por diferentes grupos, sendo que cada grupo executa conjunto específico de tarefas. Os episódios comportamentais são organizados em múltiplas fases, nas quais diferentes estímulos de entrada são apresentados para desencadear comportamentos ou reações distintas. Dentro de cada fase, ocorrem diversos ciclos de repetição, permitindo a avaliação da consistência das respostas da rede. A Tabela 4.5 apresenta a correspondência entre as expressões comportamentais, o número de ciclos por fase e os respectivos estímulos de entrada utilizados em cada condição experimental.

As entradas para a rede neural consistem em estímulos sensoriais e contextos, os quais dependem do método de treinamento e de teste aplicado. O estímulo *CS* e o estímulo *US* são compostos por unidade binária, enquanto os contextos *A*, *B*, *C* e *Home* são compostos por quatro unidades cada. Sendo que se o estímulo sensorial ou contexto estiver ativo na rede neural, todas as suas unidades assumem valor um, caso contrário, zero.

Tabela 4.5 – **Relação entre expressões e estímulos de entrada.** Os contextos são *A*, *B*, *C* e *Home*. *X* representa a presença do estímulo sonoro, e os símbolos + e – representam a presença ou ausência de *US* (choque), respectivamente. Por exemplo, *AX+* representa o contexto *A*, com som e choque.

Expressão	Estímulo de Entrada		
	Contexto	Som	Choque
Home	Home	Não	Não
A	A	Não	Não
B	B	Não	Não
C	C	Não	Não
AX-	A	Sim	Não
BX-	B	Sim	Não
CX-	C	Sim	Não
AX+	A	Sim	Sim
BX+	B	Sim	Sim
CX+	C	Sim	Sim

A Figura 4.3 apresenta demonstração visual de cada estímulo de entrada examinado neste estudo.

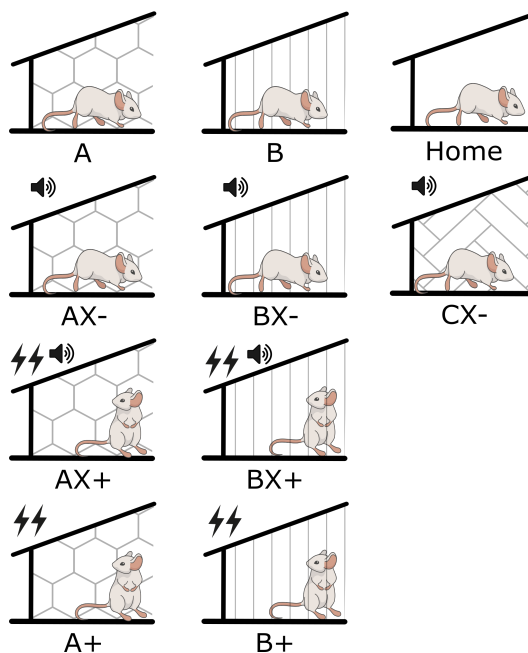


Figura 4.3 – Demonstração visual de cada estímulo de entrada.

### 4.3 Parâmetros de Simulação

Nos experimentos, cada ciclo consiste em 8000 iterações. Nas fases em que o estímulo incondicionado (*US*) é ativado, ele só é introduzido nas últimas 2000 iterações de cada fase, respeitando a regra de evitar choques ao longo do tempo em que o estímulo auditivo estiver presente. Por exemplo, quando a expressão *AX+* é ativada, o modelo é exposto ao

*Contexto A* e ao estímulo condicionado (*CS*) ao longo das 8000 iterações de cada fase. Porém, o estímulo incondicionado (*US*) só é apresentado nas últimas 2000 iterações deste ciclo.

Os neurônios são inicializados com um potencial de repouso de  $-70 \times 10^{-3}V$ , e o potencial de membrana é ajustado em cada ciclo conforme descrito anteriormente. Após quinze ciclos de aquisição do medo, os níveis de estresse são ajustados de acordo com as equações 3.16 e 3.17. Finalmente, após a última fase de cada experimento, examinamos a atividade dos neurônios no *CeM* para deduzir a previsão da rede do estímulo incondicionado (*US*).

Antes de iniciar qualquer experimento, estabelecemos a configuração inicial do modelo computacional através de simulação no ambiente ‘Home’ para garantir o equilíbrio dinâmico da rede. Esta etapa crucial envolve a calibração de pesos sinápticos, adotados como parâmetros de linha de base para todos os experimentos subsequentes. A simulação continua até que a saída *CeM* se estabilize abaixo do limite de 10% por dez ciclos consecutivos, garantindo assim a consistência e robustez do modelo neural antes de realizar os experimentos.

Os parâmetros para configuração do neurônio IF são apresentados na Tabela 4.6, na qual os valores da capacitância  $C$  e da condutância  $G_l$  foram definidos para que o valor de  $\tau$  seja mantido  $0,5ms$ . O intervalo de tempo e o passo para simulação do modelo computacional foram definidos de forma que a frequência da rede ficasse próxima de  $8Hz$ , representando a oscilação Theta. Com isso, o tempo varia próximo ao valor de  $125ms$ . Cada análise é realizada com um intervalo entre zero e  $4000ms$  e  $\tau = 0,5ms$ , resultando em 8000 ciclos.

Tabela 4.6 – Parâmetros utilizados para configurar neurônio LIF.

Parâmetros	Valor	Unidade
Capacitância da Membrana ( $C$ )	5,5	pF
Condutância da Membrana ( $g_l$ )	10	nS
Potencial de Pico ( $V_{pico}$ )	0	mV
Potencial Limite ( $V_{th}$ )	$-50 \cdot 10^{-3}$	mV
Potencial de Repouso ( $E$ )	$-70 \cdot 10^{-3}$	mV

A regra de modificação sináptica STDP é utilizada nos pesos entre as camadas e no tempo relativo entre os picos pré-sinápticos e pós-sinápticos dessas camadas. Os valores necessários para parametrizar a equação STDP são mostrados na Tabela 4.7.

A função k-WTA é utilizada para determinar a escassez do hipocampo no modelo proposto. A sub-região *DG* recebe 30% da *EC*, *CA<sub>3</sub>* recebe 5% da *DG* e, por fim, *CA<sub>1</sub>* recebe entre 50% e 100%, em casos de elevação do estresse. A rede recorrente do *CA<sub>3</sub>* está totalmente conectada para ajudar a vincular partes da representação e recuperar padrões

Tabela 4.7 – Parâmetros utilizados para modificação sináptica STDP.

Parâmetros	Valor	Sigla
Constante de Tempo para adaptação de pesos	10	$\tau$
Constante de Tempo LPT	10	$\tau_+$
Constante de Tempo LTD	0	$\tau_-$
Amplitude LTP	1.2	$A_+$
Amplitude LTD	-0.4	$A_-$
Valor Mínimo para Pesos Sinápticos	0	$\omega_{min}$
Valor Máximo para Pesos Sinápticos	1	$\omega_{max}$

da memória.  $CA1$  recebe projeção totalmente conectada de  $CA_3$ , e  $EC_V$  tem dispersão de 50%.

Finalmente, para demonstrar a diminuição do fluxo que entra nas camadas neurais, a corrente sináptica inicial, mais próxima da camada de entrada, tem valor de  $1,00nA$  de corrente e uma taxa decrescente de  $0,01nA$  por camada.

## 4.4 Considerações

Esse capítulo descreve sobre a representação de entrada, padrões de treinamento, arquitetura e conectividade do modelo, descreve as fases para a simulação computacional e correlaciona a fisiologia cerebral e, por fim, apresenta os procedimentos para validação da modelagem computacional. O próximo capítulo aponta os resultados preliminares obtidos em relação a metodologia descrita.

## Parte IV

# Resultados e Discussões

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo, detalham-se os resultados alcançados mediante a aplicação da metodologia proposta. Inicialmente, expõe-se o treinamento e a avaliação do modelo computacional desenvolvido, seguindo os paradigmas de condicionamento contextual de medo (CFC). Em seguida, os resultados são analisados em dois modelos específicos: o déficit de extinção imediata (IED) e a aprendizagem do medo intensificada pelo estresse (SEFL).

### 5.1 Modelo 1 - Validação Funcional da Estrutura Inicial de Medo e Estresse

A cada tempo de ensaio, o potencial das membranas de todas as camadas são modificados, podendo ou não gerar disparos, dependendo da força sináptica das entradas anteriores. A Figura 5.1 apresenta exemplo de disparos na camada  $BA_F$  em certo ensaio. Quando o potencial da membrana atinge o potencial limite da membrana ( $-50 \cdot 10^{-3} mV$ ), o neurônio dispara e eleva até o potencial de pico ( $0 mV$ ) e, logo em seguida, retorna ao potencial de repouso ( $-70 \cdot 10^{-3} mV$ ).

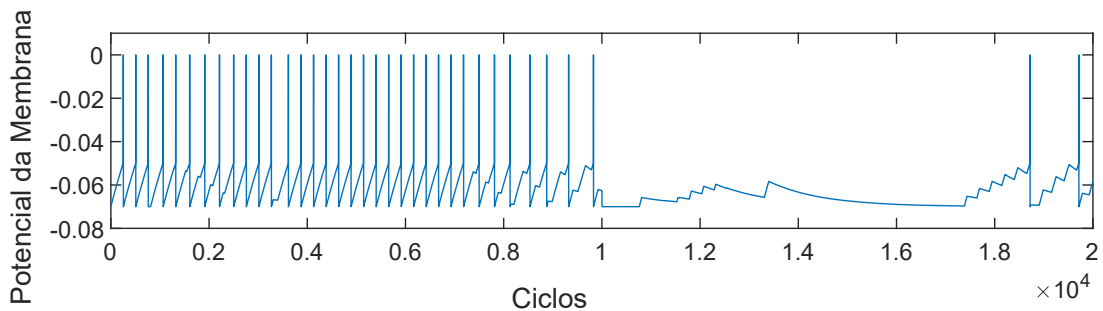


Figura 5.1 – Exemplo de disparos.

Dentre os disparos em  $BA_F$ , identifica-se várias curvas que crescem até atingir o potencial de pico e curvas que decrescem quando a força sináptica não é forte o suficiente para disparar os neurônios da camada, retornando para o valor de potencial de repouso.

Para confirmar o papel das forças sinápticas na rede neural, a Figura 5.2 apresenta os sinais na saída da camada  $CeM$ . Os sinais de entrada correspondem à soma do potencial de membrana de  $BA$  ( $V_{BA}$ ), ponderado pelos pesos sinápticos  $\omega_{BA-CeM}$ , e do potencial de membrana de  $ITC_V$  ( $V_{ITC_V}$ ), ponderado pelos pesos sinápticos  $\omega_{ITC_V-CeM}$ . É importante destacar que  $BA$  exerce projeções excitatórias, enquanto  $ITC_V$  exerce projeções inibitórias.

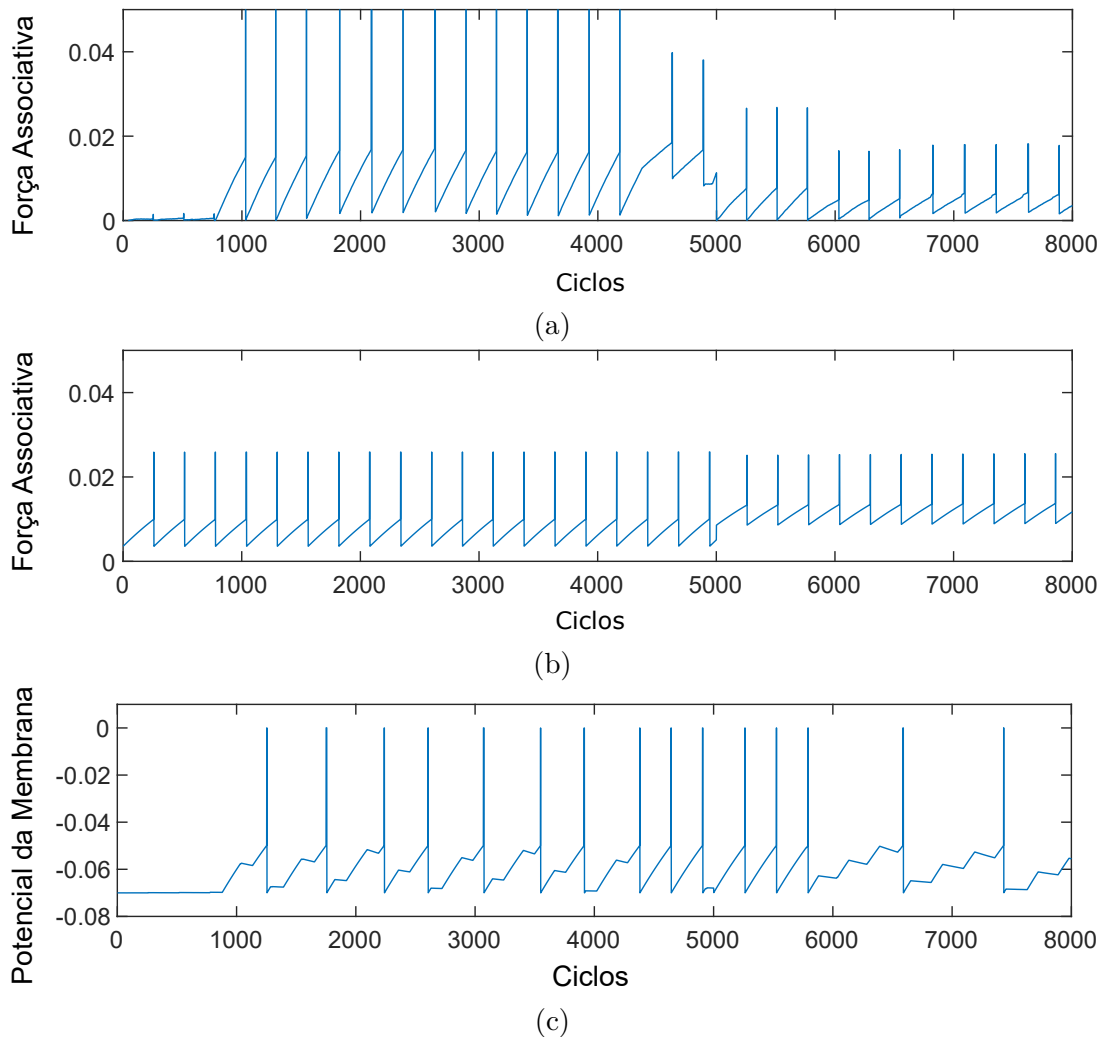


Figura 5.2 – Relação entre a força associativa das camadas  $BA$  e  $ITC_V$  para  $CeM$ . (a) Força associativa entre o potencial de membrana da camada  $BA$ , ponderado pelos pesos excitatórios  $\omega_{BA-CeM}$ ; (b) força associativa entre o potencial de membrana da camada  $ITC_v$ , ponderado pelos pesos inibitórios  $\omega_{ITC_V-CeM}$  e (c) potencial de membrana resultante na camada  $CeM$ , demonstrando a combinação das projeções excitatórias de  $BA$  e inibitórias de  $ITC_v$ .

Observa-se que, na ausência de sinal de entrada proveniente de  $BA$  (entre 0 e 900 ciclos), as saídas de  $CeM$  permanecem inibidas. A partir de 5000 ciclos, quando a força associativa de  $ITC_V$  se torna dominante, a taxa de disparos de  $CeM$  apresenta decréscimo.

Além disso, as respostas encontradas neste trabalho corroboram os achados da literatura, demonstrando que o potencial de  $ITC_D$  inibe  $ITC_V$ , que possibilita  $CeM$  possa ser excitado por  $BA$ , levando o medo a responder. Quando o  $ITC_D$  não consegue inibir  $ITC_V$ ,  $CeM$  é suprimido de responder ao medo. A Figura 5.3 apresenta potencial de membrana das camadas  $ITC_D$ ,  $ITC_V$  e  $CeM$ , em períodos de aquisição no intervalo de zero a 8000 ciclos e de extinção no intervalo de 8001 ciclos a 16000 ciclos.

A primeira etapa de verificação de memória do modelo computacional foi realizada com paradigmas de condicionamento contextual de medo: aquisição, extinção, renovação de

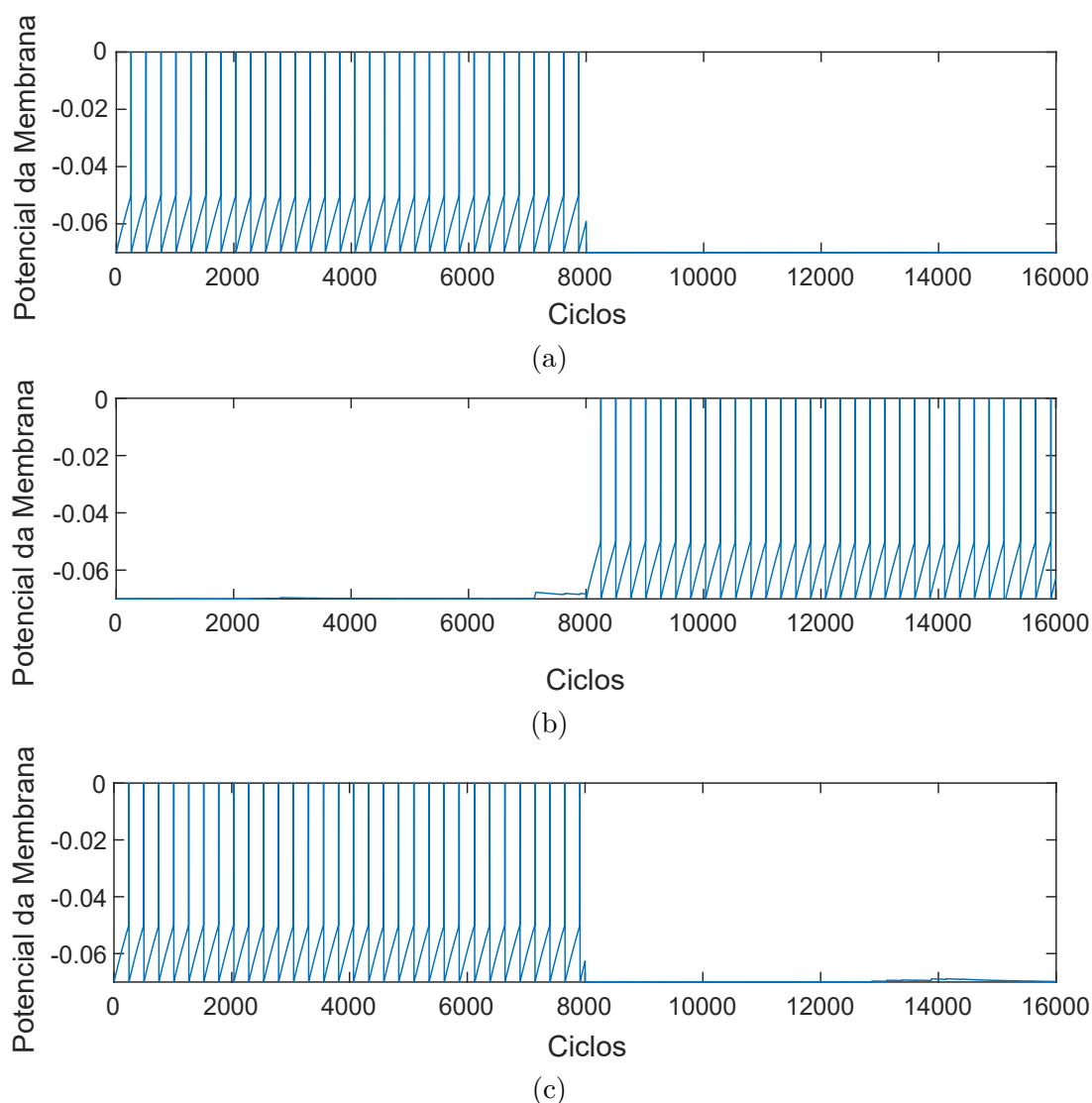


Figura 5.3 – Potencial de membrana durante os processos de Aquisição e Extinção do medo nas seguintes camadas: (a)  $ITC_D$ , (b)  $ITC_V$  e (c)  $CeM$ . O intervalo de 0 a 8000 ciclos corresponde à fase de aquisição, enquanto o intervalo de 8001 a 16000 ciclos representa a fase de extinção.

medo e recuperação de extinção. O modelo computacional é inicializado sem entradas, como proposta de declarar que a rede neural está em nível basal de ativação. Posteriormente, foi inicializado o processo de condicionamento contextual de medo.

A Figura 5.4 e a Figura 5.5 apresenta disparos em  $CeM$  sem e com estresse, respectivamente, quando ocorre os processos de aquisição, extinção, renovação em mesmo contexto de aquisição, recuperação de extinção e renovação em contexto diferente dos anteriores.

Na simulação sem estresse, após a estabilização da rede neural basal, inicia-se a fase de aquisição do medo, na qual os estímulos  $CS$ ,  $US$  e o *Contexto A* são inseridos no modelo para que a rede aprenda a associar tais entradas à resposta de medo. Durante a fase de extinção, o estímulo aversivo  $US$  é removido do modelo computacional. Para

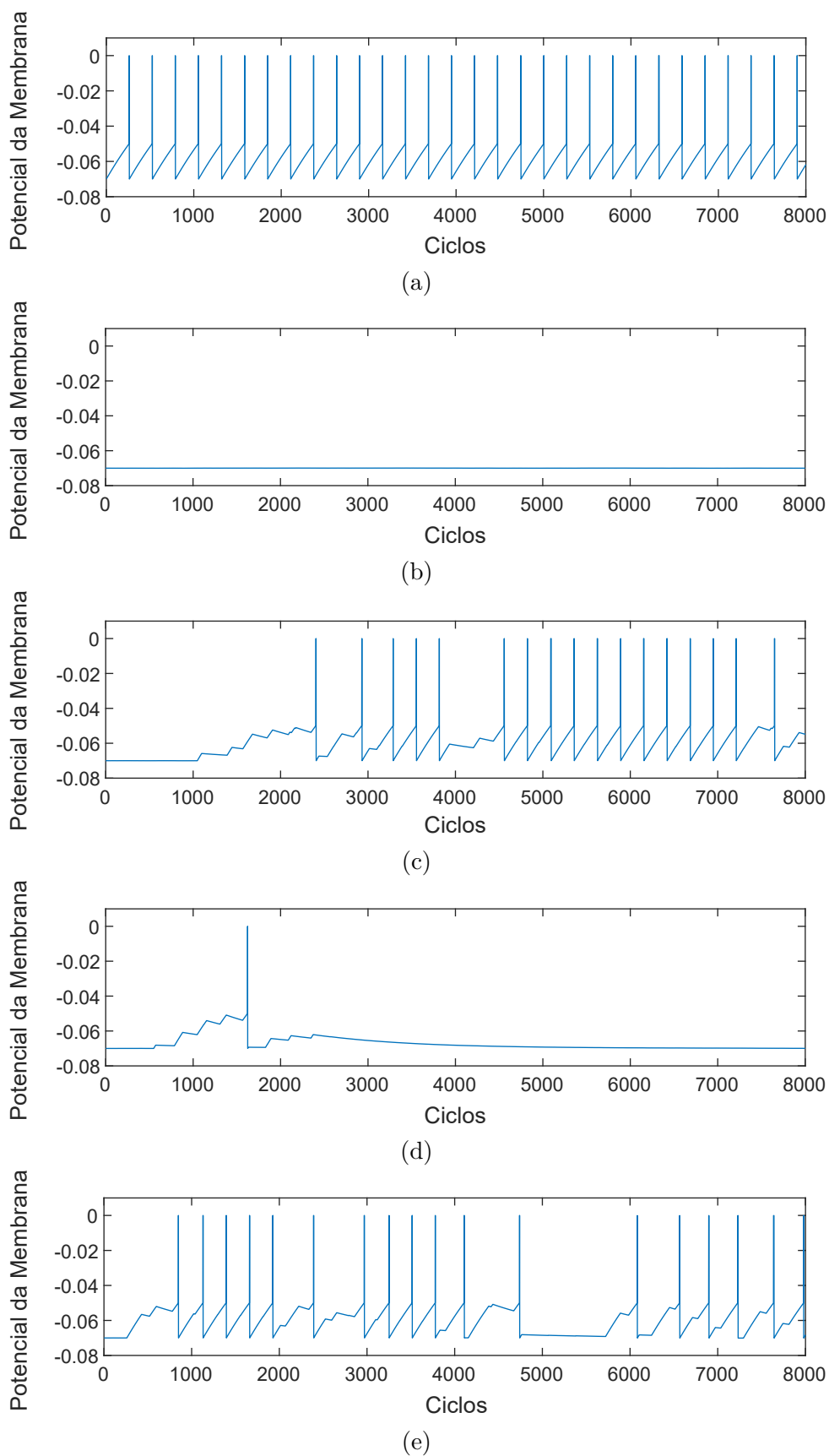


Figura 5.4 – Potencial de membrana, em simulação sem estresse, durante os processos de (a) aquisição, (b) extinção, (c) renovação em mesmo contexto de aquisição, (d) recuperação de extinção e (e) renovação em contexto diferente dos anteriores.

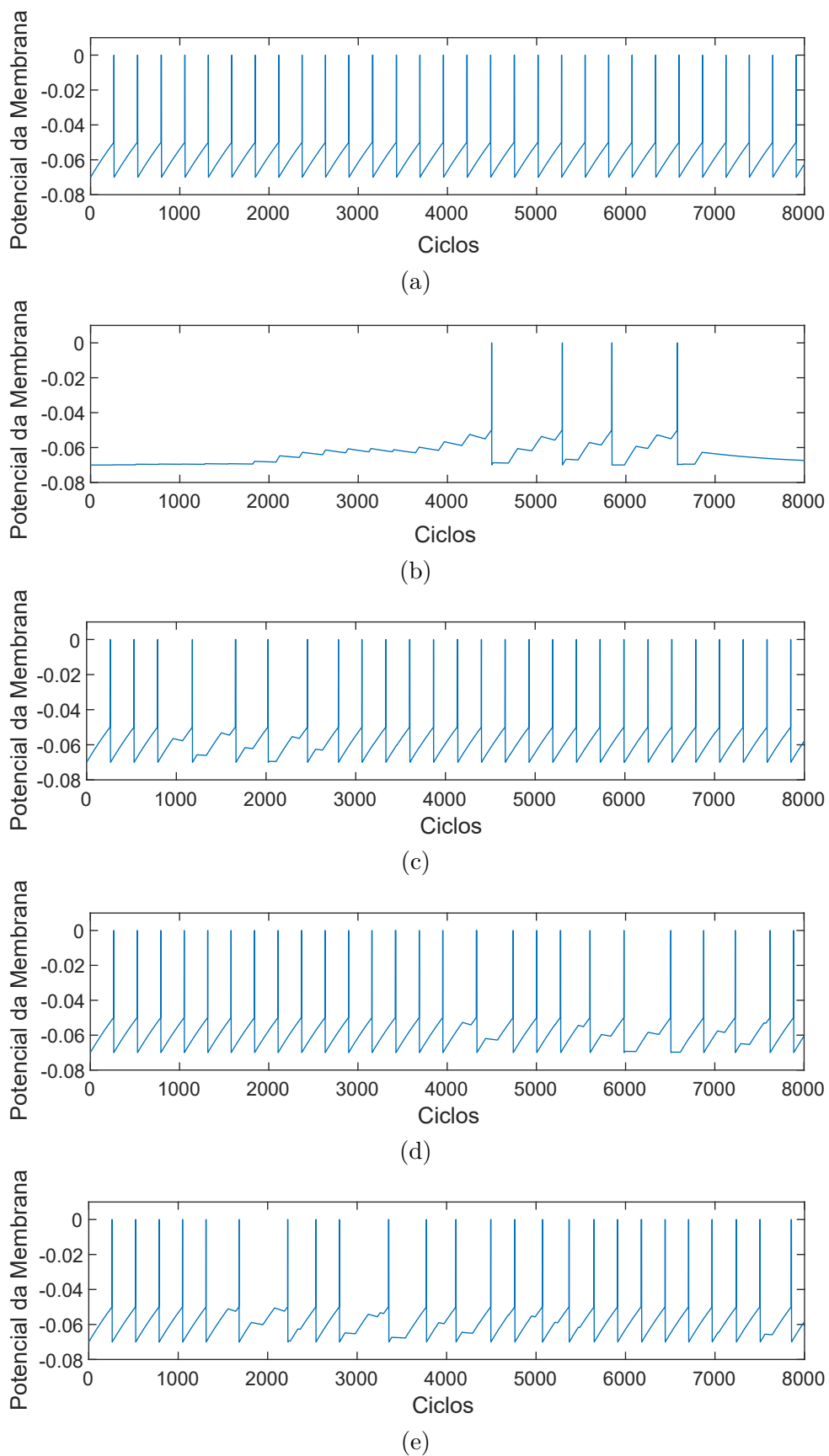


Figura 5.5 – Potencial de membrana, em simulação com estresse, durante os processos de (a) aquisição, (b) extinção, (c) renovação em mesmo contexto de aquisição, (d) recuperação de extinção e (e) renovação em contexto diferente dos anteriores.

a fase de renovação, o estímulo  $CS$  é reapresentado em associação com o *Contexto A*, e a previsão do  $US$  é monitorada ao longo dos ensaios. Adicionalmente, a recuperação da extinção ocorre quando o modelo retorna ao contexto em que a extinção foi inicialmente realizada, o *Contexto B*, e, por fim, a renovação final é testada no *Contexto C*.

Na simulação com adição do estresse, observa-se que os disparos da unidade  $CeM$  são significativamente intensificados. Além disso, após a aquisição e o teste correspondente, o processo de extinção torna-se mais difícil, indicando que o estresse pode favorecer a consolidação das memórias de medo.

Essa intensificação também sugere mecanismo de amplificação sináptica, em que o aumento do estresse promove maior responsividade das regiões associadas ao medo, como a amígdala e o hipocampo. Conseqüentemente, as representações contextuais e emocionais tornam-se mais robustas, dificultando a extinção e favorecendo a recuperação espontânea das memórias. No modelo computacional, esse efeito é representado pelo aumento da atividade nas conexões entre as camadas  $LA$  e  $CeM$ , bem como pela elevação da sensibilidade às entradas contextuais moduladas por  $CA_1$ . Tais resultados estão em consonância com achados experimentais que apontam que altos níveis de estresse podem consolidar memórias emocionais com maior intensidade e persistência.

## 5.2 Modelo 2 - Validação e Aplicação da Estrutura Completa em Medo e Estresse

Nesta seção, são apresentados os resultados obtidos em cada um dos experimentos em que o Modelo 2 foi utilizado, considerando que este apresenta avanços em relação ao Modelo 1. Como já descrito anteriormente, os experimentos referem-se ao protocolo de medo (CFC), o Déficit de Extinção Imediata (IED) e a Aprendizagem do Medo Intensificada pelo Estresse (SEFL).

### 5.2.1 Condicionamento Contextual de Medo

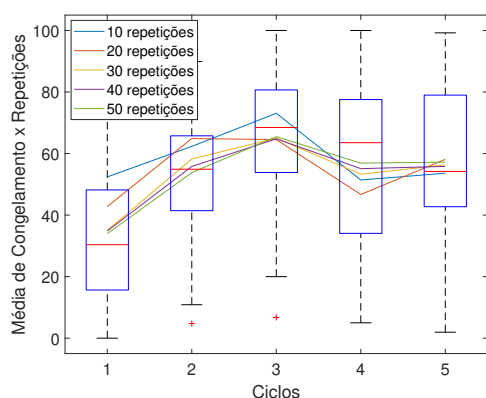
Este experimento é composto por três fases: na Fase CFC 1, todos os grupos foram expostos a cinco ciclos de  $AX+$  para aquisição do medo. Na Fase CFC 2, quinze ciclos de  $BX-$  foram aplicados para a extinção do medo. Na Fase CFC 3, o Grupo 1 foi reintroduzido a  $AX-$  para avaliar a renovação do medo e o Grupo 2 a  $BX-$  para avaliar a repetição da extinção. Este experimento analisa o processo de extinção do medo e examina os meios de renovação do medo após a extinção. A Tabela 5.1 detalha cada etapa.

Figura 5.6 (a), Figura 5.7 (a), Figura 5.8 (a) e Figura 5.9 (a) apresentam, respectivamente, a representação gráfica da média e do boxplot com 10, 20, 30, 40 e 50 repetições para aquisição, extinção, renovação do medo e repetição da extinção. Por outro lado,

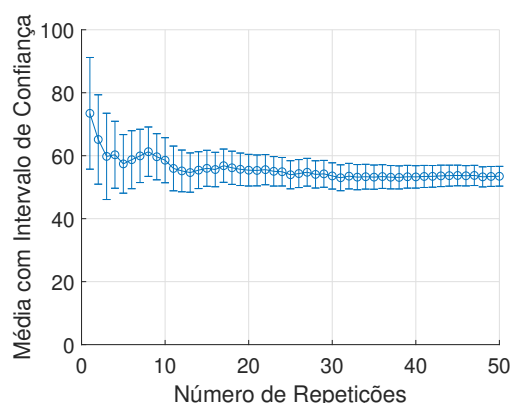
Tabela 5.1 – Condicionamento Contextual de Medo.

Grupo	Fase CFC 1 Dia 1	Fase CFC 2 Dia 2	Fase CFC 3 Dia 3
1	5 AX+	15 BX-	3 AX-
2	5 AX+	15 BX-	3 BX-

Figura 5.6 (b), Figura 5.7 (b), Figura 5.8 (b) e Figura 5.9 (b) demonstram os intervalos de confiança das médias de congelamento pelo número de repetições, para aquisição, extinção, renovação e repetição da extinção, respectivamente. Os intervalos de confiança das médias de congelamento pelo número de repetições demonstram que a precisão das estimativas das médias melhora e se estabiliza à medida que o número de repetições aumenta.

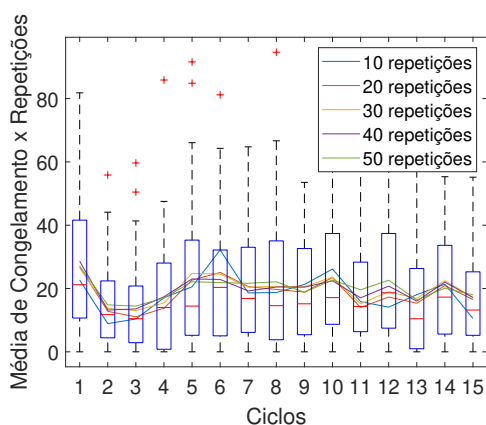


(a)

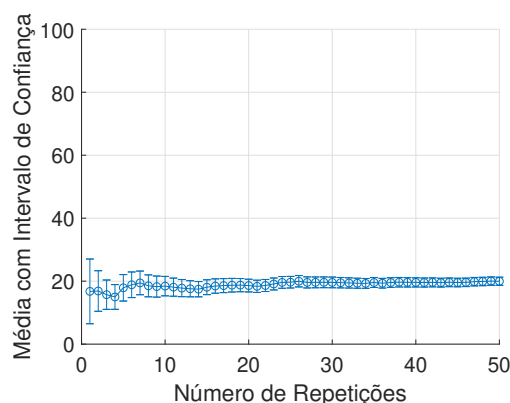


(b)

Figura 5.6 – **Processo de Aquisição:** (a) Representação gráfica da média e do boxplot para 50 repetições e (b) Representação gráfica dos intervalos de confiança das médias pelo número de repetições.



(a)



(b)

Figura 5.7 – **Processo de Extinção.** (a) Representação gráfica da média e do boxplot para 50 repetições e (b) Representação gráfica dos intervalos de confiança das médias de congelamento pelo número de repetições.

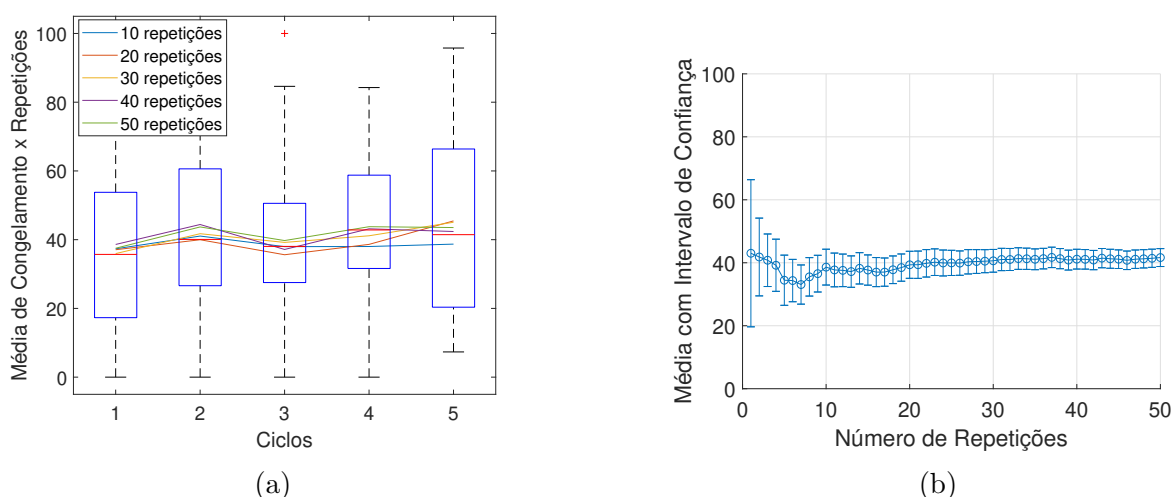


Figura 5.8 – **Processo de Renovação.** (a) Representação gráfica da média e do boxplot para 50 repetições e (b) Representação gráfica dos intervalos de confiança das médias de congelamento pelo número de repetições.

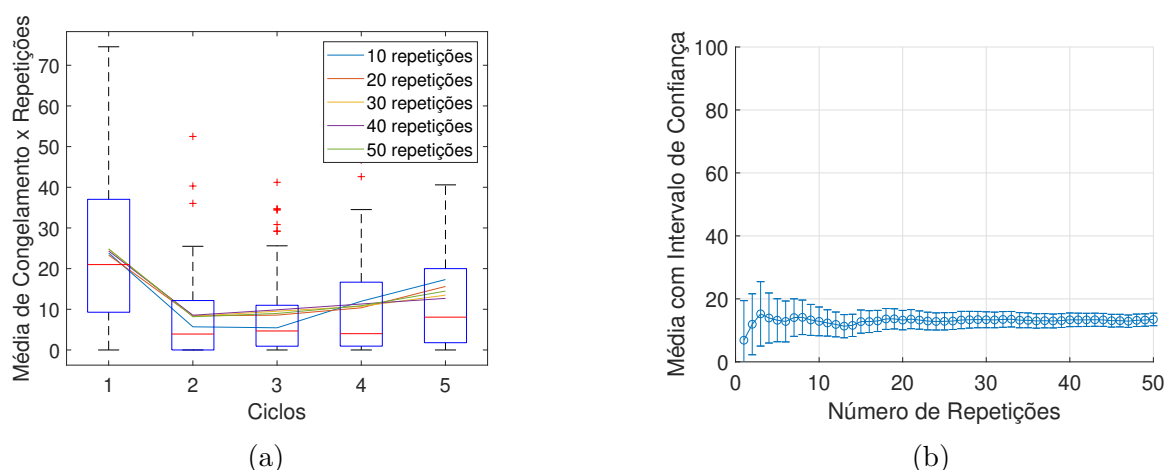


Figura 5.9 – **Processo de Repetição da Extinção.** (a) Representação gráfica da média e do boxplot para 50 repetições e (b) Representação gráfica dos intervalos de confiança das médias de congelamento pelo número de repetições.

Ao analisar as representações gráficas da média, do boxplot e dos intervalos de confiança das médias de congelamento por número de repetições, observa-se que os processos começam a convergir a partir da décima quinta repetição. Neste ponto, a largura dos intervalos de confiança apresenta um limite superior e inferior de 5%. Conseqüentemente, um mínimo de quinze repetições pode ser suficiente para produzir resultados consistentes e representativos para os experimentos conduzidos neste estudo. A Figura 5.10 esboça o nível máximo de congelamento obtido para cada fase com as quinze repetições.

Com base nos resultados de correlação de Pearson entre os dados experimentais e as curvas clássicas da literatura, pode-se avaliar em que medida cada grupo replicou o padrão esperado de comportamento.

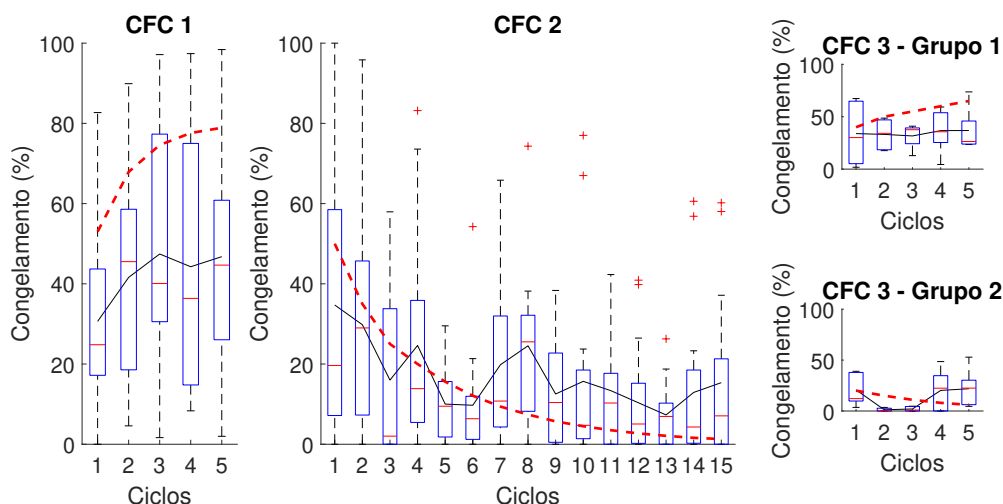


Figura 5.10 – **Nível médio de congelamento (%) para Condicionamento de Medo Contextual.** A Figura ilustra o protocolo sequencial de (CFC 1) aquisição de medo, (CFC 2) extinção de medo, (CFC 3) renovação e repetição da extinção do medo. Na Fase CFC 1, ocorre a aquisição para  $AX+$ . Na Fase CFC 2, é introduzido o contexto ‘B’ para extinção, denotado como  $BX-$ . Na Fase CFC 3, o Grupo 1 apresenta renovação e o Grupo 2 com repetição da extinção, com uma redução notável nos níveis de congelamento, destacando a eficácia da extinção e a inibição do  $CeM$ . A curva em vermelho ilustra o formato típico observado na literatura para este tipo de resposta comportamental.

No Grupo 1, a correlação com a curva clássica de aquisição foi alta ( $r = 0.905$ ,  $p = 0.0345$ ), indicando que os sujeitos apresentaram uma evolução de congelamento compatível com o processo de aprendizagem associativa ao longo dos ciclos, o que reforça a eficácia do protocolo de aquisição utilizado. O Grupo 2 também apresentou correlação elevada com o padrão clássico de extinção ( $r = 0.910$ ,  $p < 0.0001$ ), sugerindo que os animais reduziram progressivamente o comportamento de congelamento, como esperado em um processo de extinção bem-sucedido.

Por outro lado, o Grupo 3 exibiu apenas correlação moderada com a curva teórica ( $r = 0.735$ ,  $p = 0.1572$ ), o que pode indicar variabilidade individual na recuperação do medo em contexto alternativo ou uma resposta menos robusta de renovação. A ausência de significância estatística reforça que essa fase pode não ter sido plenamente expressiva. Já o Grupo 4 apresentou correlação ainda mais fraca ( $r = 0.549$ ,  $p = 0.3378$ ) com a curva esperada de nova extinção. Essa baixa aderência pode refletir interferência do trauma prévio e da sobreposição entre os contextos, dificultando a consolidação de um novo traço de extinção.

Essas análises reforçam que, embora os primeiros grupos sigam padrões esperados de aquisição e extinção, os grupos relacionados a testes de generalização e reextinção apresentam maior variabilidade, apontando para a complexidade dos efeitos contextuais

na modulação do medo condicionado.

A arquitetura neural proposta e a modelagem computacional possibilitam verificar que a fase de extinção é fundamental para atenuar a associação entre o contexto e o medo. Este resultado sugere que a extinção diminui a resposta de medo preexistente e dificulta a reativação do medo no mesmo contexto.

### 5.2.2 Resposta ao medo em diferentes magnitudes de choque durante a fase de aquisição

O estudo a seguir investiga os mecanismos subjacentes à resposta ao medo em diferentes magnitudes de choque (*SM*) durante a fase de aquisição. Especificamente, explorar o papel da intensidade no pareamento estímulo condicionado-estímulo incondicionado (*CS – US*) fornece informações valiosas sobre como diferentes níveis de ameaça modulam a resposta ao medo.

Para a simulação, cada grupo recebe, respectivamente, um, dez, vinte e trinta choques na fase de aquisição (Fase *SM* 1). O experimento apresenta quinze ciclos de extinção na Fase *SM* 2. A Tabela 5.2 e a Figura 5.11 apresentam detalhes dos experimentos.

Tabela 5.2 – **Resposta ao medo em diferentes magnitudes de choque durante a fase de aquisição.** Este experimento investiga e quantifica a intensidade da resposta ao medo em diferentes magnitudes durante a fase de aquisição, permitindo uma compreensão mais aprofundada de como os sujeitos reagem de forma variável ao medo nas primeiras etapas de exposição ou aprendizagem.

Grupo	Fase SM 1	Fase SM 2
	Dia 1	Dia 2
1	2 <i>AX+</i>	15 <i>BX–</i>
2	10 <i>AX+</i>	15 <i>BX–</i>
3	20 <i>AX+</i>	15 <i>BX–</i>
3	30 <i>AX+</i>	15 <i>BX–</i>

Este experimento demonstra que, ao submeter animais a choques de baixa magnitude, como observado nos grupos que recebem até dois choques, a intensidade pode não ser suficiente para estabelecer uma memória aversiva duradoura ligada ao contexto ou ao estímulo condicionado. Consequentemente, esses animais demonstram retenção de medo reduzida.

No entanto, ao administrar dez ou mais choques, há um aumento significativo na resposta de congelamento. Tal situação sugere um ponto de inflexão onde a intensidade e regularidade do estímulo incondicionado (os choques, neste cenário) tornam-se adequadas para consolidar uma memória aversiva mais firme. Portanto, nesses casos, os animais mostram alta retenção de medo, expressa por taxas mais altas de congelamento na fase de extinção. Vale ressaltar que há mudanças nos níveis de noradrenalina e corticosteroides

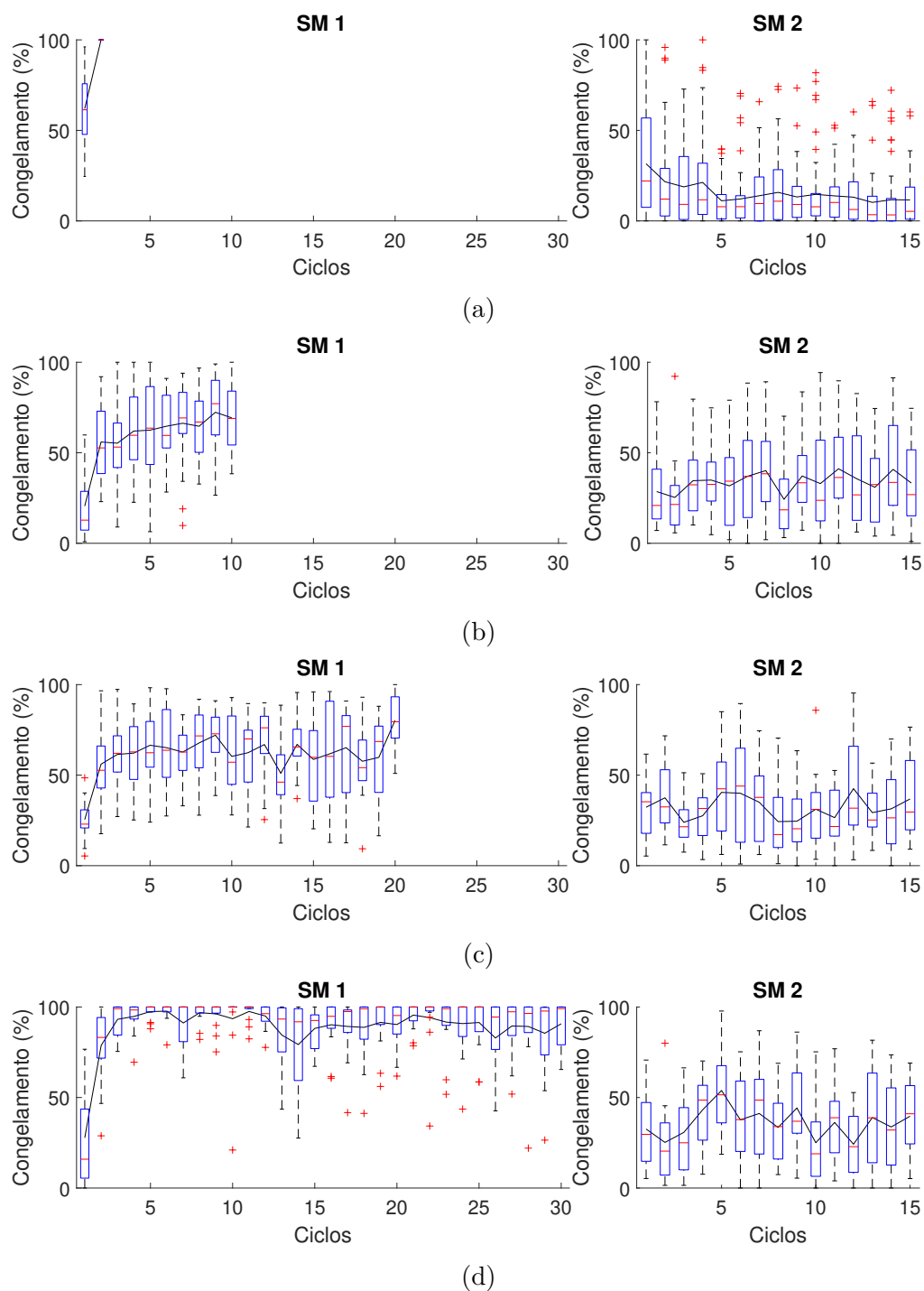


Figura 5.11 – Nível médio de congelamento (%) para respostas ao medo em diferentes magnitudes durante a fase de aquisição. A Figura apresenta uma simulação que captura respostas ao medo em diferentes magnitudes durante a fase de aquisição. Na Fase SM-1, três grupos distintos são submetidos a diferentes intensidades de choque elétrico em  $AX+$ : (a) Grupo 1 recebe dois choques, (b) Grupo 2 recebe dez choques, (c) Grupo 3 recebe vinte choques e (d) Grupo 4, trinta choques. A simulação avança para a Fase SM-2 com quinze ciclos em  $BX-$ .

após quinze ciclos de aprendizagem do medo, impactando diretamente os comportamentos

observados nos Grupos 2, 3 e 4.

Tal entendimento poderia auxiliar em futuras intervenções terapêuticas personalizadas e aumentar a validade ecológica de configurações experimentais, permitindo tratamentos e medidas preventivas mais eficazes para condições que vão desde ansiedade generalizada até TEPT.

Como este experimento não possui um padrão de curva amplamente descrito na literatura, optamos por não realizar a análise por correlação de Pearson, uma vez que não há referência teórica consolidada para comparação direta.

### 5.2.3 Aprendizado do Medo intensificado pelo Estresse

Baseado no modelo SEFL, o seguinte experimento investiga a aumento da aprendizagem do medo pelo estresse. Durante a Fase SEFL 1, o Grupo 1 e o Grupo 2 passam por quinze ciclos em *A*, e o Grupo 3 e o Grupo 4 passam por quinze ciclos em *A+*. Na Fase SEFL 2, o Grupo 1 e o Grupo 3 vivenciam um ciclo em *B*, e o Grupo 2 e o Grupo 4 são expostos a um ciclo em *B+*. Na Fase SEFL 3, todos os grupos passam por um ciclo em *B*. Os detalhes do experimento são apresentados na Tabela 5.3, enquanto a Figura 5.12 apresenta os dados coletados.

Tabela 5.3 – Aprendizado do Medo intensificado pelo Estresse.

Grupo	Fase SEFL 1	Fase SEFL 2	Fase SEFL 3
	Dia 1	Dia 2	Dia 3
1	15 <i>A</i>	1 <i>B</i>	1 <i>B</i>
2	15 <i>A</i>	1 <i>B+</i>	1 <i>B</i>
3	15 <i>A+</i>	1 <i>B</i>	1 <i>B</i>
4	15 <i>A+</i>	1 <i>B+</i>	1 <i>B</i>

O experimento revela resultados distintos para cada grupo estudado, indicando variações no comportamento e na resposta ao medo. O Grupo 1 e o Grupo 2 não apresentam mudanças significativas em seu comportamento, sugerindo uma resposta estável às condições experimentais.

O Grupo 3 demonstra uma reação leve de congelamento durante a fase de teste, o que é notável considerando que os choques ocorreram em um contexto diferente daquele usado para testes. Esta análise sugere uma possível generalização do medo para diferentes contextos.

O Grupo 4 apresenta um nível levemente mais alto de congelamento. Este grupo experimentou um trauma prévio no Contexto A e também foi submetido a um choque no Contexto B no dia anterior ao teste. Esse Grupo sugere que o medo pré-existente, quando combinado com trauma adicional, pode resultar em uma resposta de medo mais pronunciada.

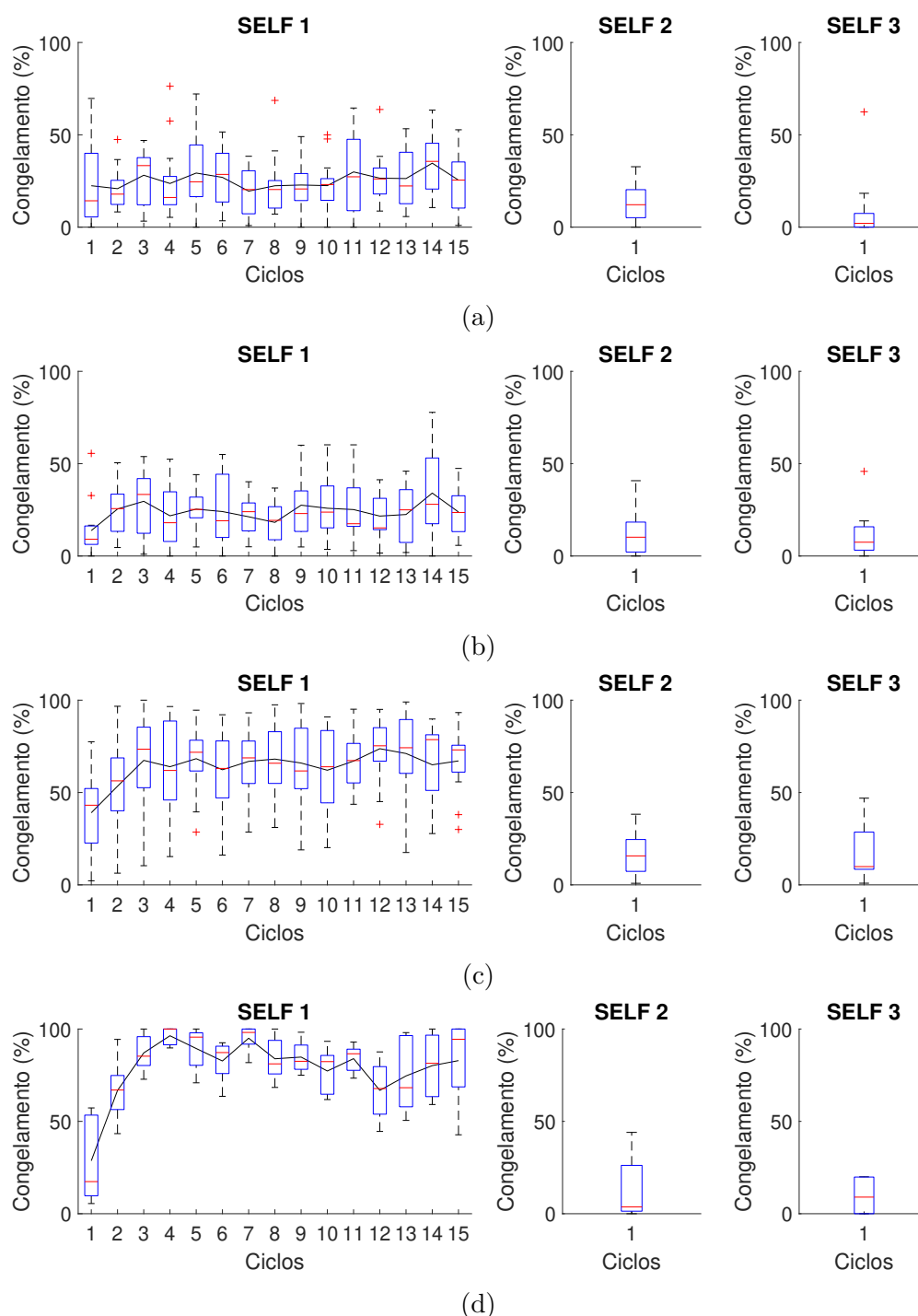


Figura 5.12 – **Nível médio de congelamento (%) para respostas ao medo obtidas para SEFL.** (a) O Grupo 1 passa pela Fase SEFL 1, quinze ciclos em A, na Fase SEFL 2, um ciclo em B, e na Fase SEFL 3, um ciclo em B. (b) O Grupo 2 prossegue com a Fase SEFL 1, quinze ciclos em A, Fase SEFL 2, um ciclo em B+, e Fase SEFL 3, um ciclo em B. (c) O Grupo 3 vivencia a Fase SEFL 1, quinze ciclos em A+, Fase SEFL 2, um ciclo em B na Fase SEFL 2, e Fase SEFL 3, um ciclo em B. (d) O Grupo 4 passa pela Fase SEFL 1, quinze ciclos em A+, Fase SEFL 2, um ciclo em B+, e Fase SEFL 3, um ciclo em B.

Como os resultados deste experimento são provenientes de um único ciclo por grupo, optou-se por uma análise exploratória da correlação entre as médias obtidas nos quatro grupos e os valores descritos na literatura. A correlação de Pearson resultante foi moderada ( $r = 0.664$ ), porém sem significância estatística ( $p = 0.3359$ ), o que limita conclusões diretas. Ainda assim, essa tendência sugere certa aderência do modelo aos valores esperados para alguns grupos.

#### 5.2.4 Estresse por choque deve preceder o condicionamento do medo

Este experimento analisou se a exposição prévia e prolongada ao estresse pode aumentar as respostas de medo. Na Fase SS 1, todos os grupos foram inseridos no Contexto *B*, com o Grupo 3 e Grupo 4 recebendo um choque. Na Fase SS 2, o Grupo 2 e o Grupo 4 recebem quinze choques no Contexto *A*, enquanto o Grupo 1 e o Grupo 3 permanecem no contexto *A*. Na Fase SS 3, todos os grupos foram submetidos ao Contexto *B* apenas uma vez, e finalmente, na Fase SS 4, todos os grupos são inseridos no Contexto *A*.

Os detalhes específicos do experimento são elucidados na Tabela 5.4, enquanto a Figura 5.13 apresenta os dados coletados.

Tabela 5.4 – Estresse por choque deve preceder o condicionamento do medo.

Grupo	Fase SS 1	Fase SS 2	Fase SS 3	Fase SS 4
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
1	1 <i>B</i>	15 <i>A</i>	1 <i>B</i>	1 <i>A</i>
2	1 <i>B</i>	15 <i>A</i> +	1 <i>B</i>	1 <i>A</i>
3	1 <i>B</i> +	15 <i>A</i>	1 <i>B</i>	1 <i>A</i>
4	1 <i>B</i> +	15 <i>A</i> +	1 <i>B</i>	1 <i>A</i>

Neste estudo, foi possível observar que a exposição prolongada a estímulos aversivos, como choques, pode aumentar a tendência de um organismo desenvolver respostas de medo mais intensas em situações futuras. Experiências traumáticas prévias parecem amplificar o processo de aprendizado relacionado ao medo, aumentando a sensibilidade do sistema comportamental a novos estímulos aversivos.

A análise dos dados revelou que, em animais submetidos a um único choque no Contexto *B*, os níveis de reação ao medo, medidos por meio do comportamento de imobilidade, foram consistentes, independentemente de terem sido previamente expostos a múltiplos choques no Contexto *A*. Por outro lado, sujeitos que não passaram por choques no Contexto *A* apresentaram reações mínimas de medo ao serem testados no Contexto *B*. Além disso, animais que enfrentaram 15 choques no Contexto *A* demonstraram níveis elevados de congelamento neste mesmo contexto, sem que esse padrão fosse significativamente modificado pela exposição posterior ao Contexto *B*.

Na Fase *SS* 3, observou-se uma correlação forte entre os valores do modelo e os dados

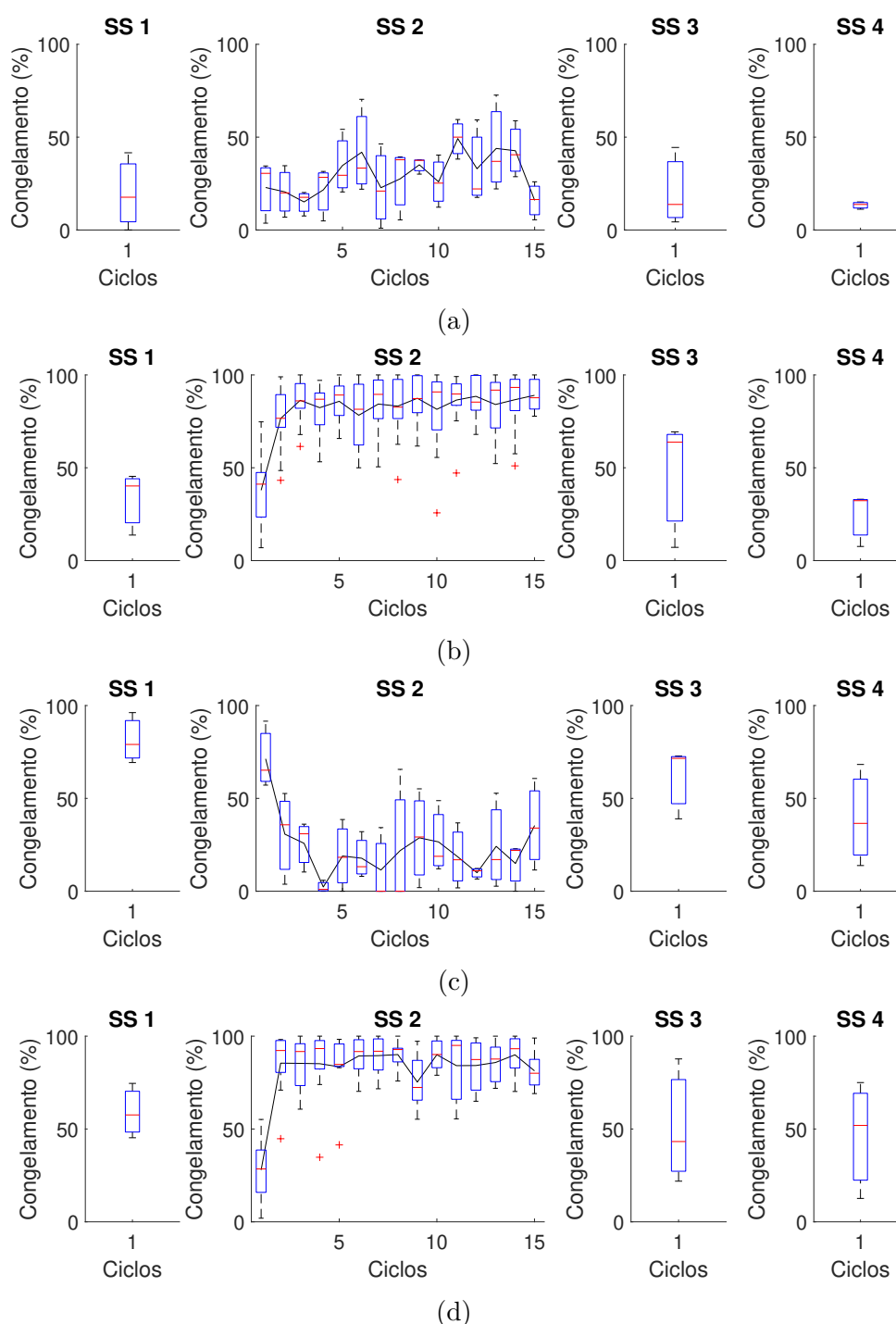


Figura 5.13 – Nível médio de congelamento (%) para respostas ao medo obtidas para ‘O estresse por choque (SS) deve preceder o condicionamento do medo.’. Todos os grupos passam por testes no Contexto *B* na Fase SS 3 e Contexto *A* na Fase SS 4. (a) O Grupo 1 passa pela Fase SS 1, um ciclo no Contexto *B*, e Fase SS 2, quinze ciclos no Contexto *A*. (b) O Grupo 2 passa pela Fase SS 1, um ciclo no Contexto *B* e quinze ciclos com choque no Contexto *A*. (c) O Grupo 3 prossegue com a Fase SS 1, um choque no Contexto *B*, e Fase SS 2, quinze ciclos no Contexto *A*. (d) O Grupo 4 vivencia a Fase SS 1, um choque no Contexto *B*, e Fase SS 2, quinze choques no Contexto *A*.

da literatura ( $r = 0,873; p = 0,1273$ ). Embora a significância estatística não tenha sido atingida devido ao número reduzido de grupos ( $N = 4$ ), os dados indicam que o modelo foi capaz de reproduzir de forma coerente o padrão comportamental observado empiricamente, especialmente nos grupos com respostas mais consistentes de medo condicionado.

Já na Fase *SS* 4, a correlação entre modelo e literatura foi consideravelmente mais baixa ( $r = 0,334; p = 0,6664$ ), refletindo uma menor aderência do modelo aos dados empíricos. Uma possível explicação para essa discrepância é que, no modelo, os ciclos de estresse aplicados podem ter sido mais intensos ou prolongados do que o necessário, resultando em uma resposta de medo exacerbada, mesmo em situações onde a literatura sugere ausência ou atenuação do comportamento de congelamento. Além disso, essa fase envolve condições mais complexas, como extinção ou supressão do medo, que o modelo ainda pode não representar com precisão.

Esses resultados reforçam que, embora experiências traumáticas anteriores influenciem a predisposição à resposta de medo, a manifestação específica dessa resposta está mais diretamente associada ao contexto em que o estímulo aversivo é experimentado. A sobreposição de contextos e a intensidade do estresse prévio são variáveis críticas que afetam a expressão do medo condicionado e que devem ser cuidadosamente ajustadas na modelagem computacional.

### 5.2.5 Déficit de Extinção Imediata

Este experimento baseia-se no modelo IED e é utilizado para analisar se o timing da extinção influencia a magnitude do medo na fase de retenção do medo. O experimento é dividido em quatro grupos: 1) extinção imediata, 2) extinção atrasada, 3) não-extinção imediata, e 4) não-extinção atrasada. Na Fase IED 1, todos os grupos são expostos cinco vezes ao Contexto *AX+* para adquirir medo. Na Fase IED 2, o Grupo 1 passa por cinco ciclos no Contexto *BX-* 15 minutos após a aquisição, enquanto o Grupo 2 recebe os mesmos cinco ciclos no Contexto *BX-*, mas apenas 24 horas após a aquisição. O Grupo 3 passa por cinco ciclos no Contexto *B* 15 minutos após a aquisição, e o Grupo 4 vivencia os mesmos cinco ciclos no Contexto *B*, mas 24 horas após a aquisição. Após 48 horas da aquisição, todos os grupos são expostos a três ciclos no Contexto *CX-*. A Tabela 5.5 apresenta os experimentos relacionados ao modelo.

Tabela 5.5 – Déficit de Extinção Imediata

Grupo	Fase IED 1	Fase IED 2		Fase IED 3
	Dia 1	Dia 1	Dia 2	Dia 3
1	5 <i>AX+</i>	5 <i>BX-</i>	<i>Home</i>	3 <i>CX-</i>
2	5 <i>AX+</i>	<i>Home</i>	5 <i>BX-</i>	3 <i>CX-</i>
3	5 <i>AX+</i>	5 <i>B</i>	<i>Home</i>	3 <i>CX-</i>
4	5 <i>AX+</i>	<i>Home</i>	5 <i>B</i>	3 <i>CX-</i>

O modelo IED é crucial para estudar como o tempo para extinção do medo após sua aquisição afeta a longevidade e a magnitude da resposta ao medo durante testes de retenção subsequentes. Essa percepção é fundamental para compreender aplicações terapêuticas potenciais para condições como o transtorno de estresse pós-traumático, onde memórias de medo podem ser persistentemente atípicas ou facilmente reativadas.

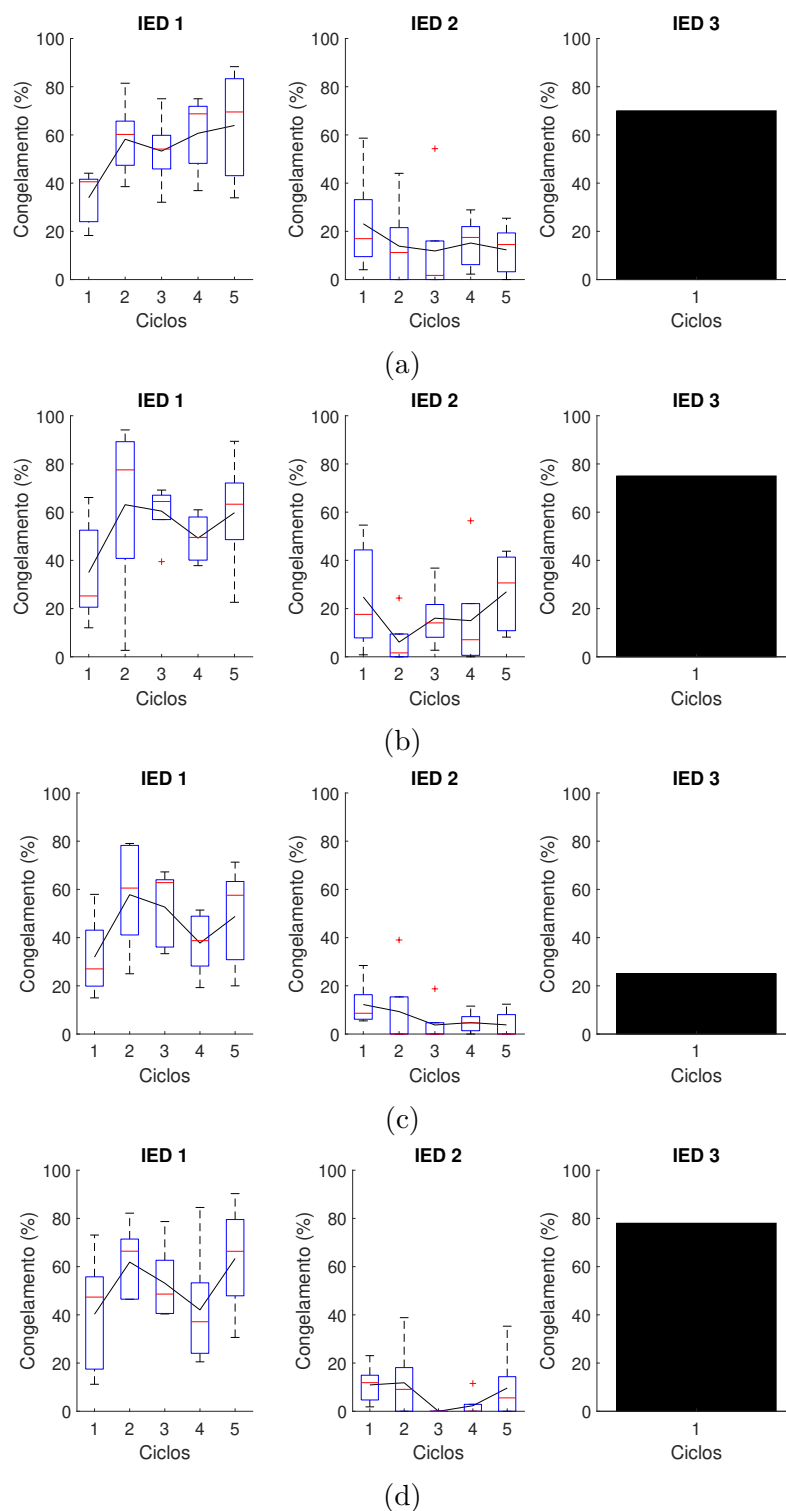


Figura 5.14 – Média de Nível de Congelamento (%) para modelo IED.

Em nosso experimento, observamos que os resultados médios entre os grupos foram bastante semelhantes. No entanto, identificamos que o Grupo 1 teve uma média de congelamento mais significativa do que os outros grupos quando inserido em  $CX-$ . Nessa situação, a tentativa de extinção precoce pode interferir na capacidade da memória de extinção de predominar sobre a memória de medo. Além disso, o IED parece ser causado por uma resposta geral de medo que não depende do ambiente específico onde o animal aprendeu o medo.

No experimento IED, a correlação entre os valores do modelo e os dados da literatura foi perfeita ( $r = 0,98; p = 0,02$ ), indicando que o modelo foi capaz de reproduzir com extrema fidelidade o padrão comportamental esperado para os quatro grupos experimentais.

Ao analisar este e outros experimentos, pode-se sugerir que o estresse causado por estímulos aversivos durante a aquisição do medo é a principal causa das variações na forma como ocorre a extinção do medo. Conseqüentemente, essas variações podem ser evitadas ao reduzir o medo inicialmente induzido, seja realizando menos testes de medo ou reduzindo a força dos estímulos aversivos. O IED parece ser causado por uma resposta geral de medo que não depende do ambiente específico onde o animal aprendeu o medo.

### 5.3 DISCUSSÃO

A terapia de exposição é essencial no tratamento de transtornos psiquiátricos. No entanto, enfrenta o desafio da fragilidade das memórias inibitórias associadas à extinção do medo, que são suscetíveis a recaídas em situações de estresse ou diante de gatilhos traumáticos. Essa fragilidade destaca a importância de reforçar tais memórias inibitórias, a fim de reduzir o risco de recaídas e melhorar os resultados terapêuticos a longo prazo. Conseqüentemente, torna-se vital o desenvolvimento e aprimoramento de modelos experimentais que capturem a complexidade dos cenários clínicos, permitindo uma compreensão mais profunda desses transtornos (56, 57, 136, 14, 15).

Dessa forma, o presente trabalho desenvolveu uma arquitetura computacional biologicamente e comportamentalmente plausível, baseada no cérebro de roedores, com o objetivo de analisar os mecanismos neurais relacionados ao medo e ao estresse. A arquitetura proposta inclui interações entre a amígdala, o córtex pré-frontal medial, o núcleo reuniens e o hipocampo, incorporando dados sobre hormônios do estresse e seus efeitos diretos sobre esses processos.

O modelo fornece uma estrutura organizada para simular e analisar diferentes aspectos do condicionamento ao medo, do déficit de extinção imediata (IED) e do aprendizado do medo intensificado pelo estresse (SEFL). No contexto do condicionamento ao medo, o modelo representa como a intensidade e o tempo dos estímulos aversivos consolidam memórias de medo, influenciando a retenção e a extinção das respostas condicionadas.

Para o IED, o modelo demonstra que sessões de extinção realizadas imediatamente após a aquisição do medo podem gerar respostas de medo generalizadas devido à consolidação insuficiente da memória, evidenciando a vulnerabilidade temporal da memória de medo. No caso do SEFL, o modelo simula o processo de sensibilização, no qual exposições prévias ao estresse intensificam o aprendizado do medo em eventos subsequentes, refletindo como experiências aversivas reforçam redes de memória de medo e aumentam a resistência à extinção. Esses mecanismos, simulados dentro do modelo, oferecem insights sobre os caminhos neurais e hormonais que influenciam cada um desses processos.

A escolha dos ratos como base para a modelagem computacional deste estudo se fundamenta na predominância dessa espécie em protocolos de condicionamento ao medo, como o Condicionamento Contextual ao Medo, o SEFL e o IED. Os ratos apresentam estruturas cerebrais complexas e respostas de medo similares às observadas em humanos, tornando-se ideais para investigações detalhadas sobre os mecanismos relacionados ao medo e ao estresse. Seu uso nesses protocolos assegura elevada fidelidade biológica, reforçando a validade do modelo computacional para a formulação de hipóteses experimentais e para a investigação de dinâmicas comportamentais com precisão. Assim, a escolha dos ratos contribui para a robustez e aplicabilidade dos resultados do modelo em estudos que simulam processos comportamentais em contextos de medo.

Durante o desenvolvimento deste estudo, foram conduzidas análises extensivas e interpretações de simulações computacionais e de modelagem biológica presentes na literatura. Essas análises abordaram diversos aspectos das reações de medo, do estresse e de suas inter-relações, constituindo a base da arquitetura proposta. Os modelos anteriores citados neste trabalho, incluindo os de (29, 35, 127, 28, 214, 13, 5, 215, 216, 161, 39, 40, 217), forneceram o conhecimento essencial para a condução dos experimentos e para o desempenho do modelo.

Nosso modelo está alinhado com os achados consolidados da literatura científica sobre a neurobiologia do medo e sua extinção. Ele enfatiza o papel central da amígdala, em especial da sua região lateral (*LA*), como núcleo fundamental no processamento de estímulos condicionados e não condicionados, em concordância com os estudos de Akirav e Quirk (97) e Carrere (13). As extensas projeções do *LA* oriundas de córtices sensoriais e associativos reforçam seu papel como principal local de codificação das associações de medo. Dessa forma, o modelo reflete a compreensão atual de que o *LA* é essencial para a formação inicial das memórias de medo e exerce papel relevante na modulação da extinção, por meio da reconfiguração das vias internas da amígdala após exposições repetidas a estímulos condicionados sem reforço.

Além disso, o modelo reconhece o papel da amígdala central medial (*CeM*) na orquestração de respostas comportamentais, autonômicas e endócrinas associadas ao medo, conforme demonstrado por Pape (100) e Asede (107). As vias de saída do *CeM*

influenciam estruturas do tronco encefálico responsáveis por regular respostas fisiológicas ao medo, conectando o processamento emocional às funções somáticas e autonômicas. Essa integração sustenta a função do *CeM* na coordenação de respostas comportamentais complexas, especialmente relevantes em contextos de estresse elevado.

O córtex pré-frontal medial (*mPFC*) é outro componente essencial do modelo, em consonância com os trabalhos de Gilmartin (121) e Duvarci (103). Sua influência moduladora sobre a expressão do medo foi representada de forma a refletir seu papel duplo: tanto na inibição quanto na facilitação das respostas, dependendo dos contextos e estágios de aprendizado. O *mPFC* atua na regulação descendente da amígdala, especialmente durante o processo de extinção, sendo essencial para respostas adaptativas e para a prevenção da generalização do medo. Essa parte do modelo evidencia como alterações na atividade do *mPFC* podem modificar a expressão do medo, aspecto especialmente relevante para abordagens terapêuticas voltadas a medos desadaptativos.

O modelo também incorpora o hipocampo e o córtex entorrinal, que são fundamentais para a codificação e evocação de memórias de medo contextual. Isso está alinhado às pesquisas de Schapiro (131) e Maren (56), que destacam o papel do hipocampo na diferenciação entre contextos seguros e ameaçadores. O córtex entorrinal, por sua vez, transmite informações espaciais e contextuais ao hipocampo, refinando a resposta com base em pistas ambientais.

O núcleo reuniens também é integrado ao modelo, atuando como elo entre estruturas corticais e o hipocampo, influenciando o aprendizado do medo contextual e a consolidação da memória, como descrito por Ramanathan (144). Sua posição estratégica permite integrar entradas pré-frontais com saídas hipocâmpais, potencializando o papel modulador da informação contextual nas respostas de medo.

Por fim, o modelo considera a ativação do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) em situações estressantes, conforme estudos de Drexler (96) e Grzelka (218). A inclusão de respostas hormonais, como a liberação de corticosteroides e catecolaminas, permite representar os efeitos do estresse sobre a atividade cerebral, a plasticidade sináptica e o processamento de memórias. Corticosteroides são modelados como moduladores da plasticidade sináptica, afetando a consolidação e evocação das memórias de medo. Já as catecolaminas, como a noradrenalina, contribuem para o aumento da vigilância e da prontidão em situações de ameaça. A interação desses sistemas hormonais com os circuitos neurais reproduz uma resposta multidimensional ao medo e ao estresse, reforçando a complexidade do processo de extinção e a necessidade de um equilíbrio preciso entre influências fisiológicas, neurais e hormonais.

### 5.3.1 Comparação com outros modelos

Nos últimos anos, diversos modelos computacionais de diferentes tipos foram propostos para o estudo do condicionamento e da extinção do medo. Dado o grande volume de publicações, este trabalho foca explicitamente nos modelos que mais se alinham com os objetivos delineados por nossa pesquisa e que compartilham similaridades com a arquitetura aqui proposta.

Primeiramente, entre os trabalhos computacionais identificados como compatíveis com nossa proposta, nenhum apresenta testes específicos para a compreensão do estresse (29, 35, 28, 214, 39, 40). No entanto, todos eles trazem contribuições fundamentais para a literatura sobre o medo. Assim como esses estudos, nosso modelo é capaz de simular condicionamento, extinção, reaquisição e renovação do medo.

Uma diferença importante entre nosso trabalho e os demais estudos da literatura está no escopo das regiões cerebrais simuladas e em seus objetivos específicos. O estudo de Moustafa (29) revisita um modelo hipocampal proposto por Gluck e Myers (30), adotando aprendizado hebbiano e representações realistas de estímulos. Embora ofereça contribuições relevantes sobre aprendizado e memória no hipocampo, nosso trabalho abrange um conjunto mais amplo de regiões cerebrais e interações, permitindo uma compreensão mais holística dos circuitos neurais envolvidos.

O modelo de John (35) explora a interação entre o hipocampo e o córtex pré-frontal na regulação do comportamento motivado, com foco na modulação contextual e na adaptação comportamental. Embora esse modelo destaque a importância da memória e da cognição, nosso estudo aprofunda-se na integração de regiões adicionais e nos efeitos hormonais, aspectos cruciais para a compreensão dos mecanismos do medo e do estresse.

Turnock e Becker (28) propõem um modelo que modula o comportamento motivado a partir do hipocampo, córtex e núcleo accumbens. Embora abordem a integração entre memória e aprendizado condicionado, nosso modelo oferece uma visão mais detalhada e abrangente das dinâmicas neurohormonais.

Moustafa (214) propõe um modelo colaborativo entre a amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal no condicionamento ao medo. Já Mattera (39) desenvolve um modelo computacional que inclui condicionamento, extinção e reaquisição do medo, com foco na amígdala, no córtex pré-frontal e no sistema endocanabinóide. Nosso estudo expande essas abordagens, integrando mais regiões cerebrais e processos hormonais, oferecendo um modelo mais completo dos sistemas neurais envolvidos.

Por fim, Khalid (40) introduz um modelo quântico de redes neurais para simular a interação córtico-hipocampal. Embora represente uma fronteira inovadora no campo da simulação do aprendizado e da memória, nosso modelo se destaca por apresentar uma abordagem biologicamente plausível e detalhada das interações neuro-hormonais.

Nosso modelo computacional fornece insights valiosos sobre a dinâmica dos estímulos aversivos e seu impacto na aquisição e extinção do medo. Um fator crítico identificado é a intensidade do estímulo aversivo na formação da memória de medo. Confirmamos que estímulos mais intensos geram memórias mais robustas e persistentes, dificultando o processo de extinção — em consonância com achados anteriores (165).

Além disso, o tempo de aplicação da extinção após a aquisição do medo é reconhecido como um fator determinante, conforme demonstrado em estudos de (167) e (168). Sessões de extinção imediatas podem promover generalização do medo, sugerindo que um período mínimo de consolidação é necessário para estabilizar a memória de medo e possibilitar a extinção eficaz. Por outro lado, a ausência de intervenção reforça a memória aversiva, intensificando a resposta condicionada.

Os efeitos da intensidade do estímulo e da sincronização da extinção sobre a memória do medo são amplamente documentados na literatura. Estímulos de alta intensidade criam memórias mais persistentes e resistentes à extinção (????). Pesquisas sobre o tempo de intervenção demonstram que a extinção precoce pode resultar em medo generalizado devido à consolidação insuficiente (??164). Estudos recentes também apontam que intervenções como a estimulação do nervo vago devem ser cuidadosamente sincronizadas para melhorar a extinção do medo em modelos animais (??). Estudos psicofisiológicos em humanos também confirmam que estímulos intensos produzem memórias de medo mais resistentes, enquanto sessões de extinção oportunamente aplicadas melhoram os resultados da redução do medo (??).

Esses achados são significativos no contexto dos transtornos cognitivos e emocionais, sustentando a ideia de que experiências estressantes intensificam a vulnerabilidade a tais condições. Isso reforça a necessidade de estratégias de intervenção que considerem tanto a intensidade quanto o tempo dos estímulos aversivos. Com base nos resultados obtidos e na análise comparativa com estudos prévios, este trabalho contribui para o desenvolvimento de novos experimentos que investiguem as interações entre medo e estresse dentro de arquiteturas neurais integradas, promovendo avanços significativos na área.

### 5.3.2 Limitações

O modelo atual ainda exige refinamentos, como a inclusão de análises da distribuição neuronal entre camadas cerebrais, a determinação precisa dos pesos sinápticos (inibitórios e excitatórios), além da avaliação de mecanismos de neuromodulação. Essas etapas são essenciais para alcançar uma compreensão mais detalhada dos mecanismos neurais envolvidos em distúrbios emocionais e cognitivos.

Outro aspecto relevante para o aprimoramento do modelo seria o desenvolvimento de abordagens que contemplem a variabilidade individual nas respostas ao medo e ao

estresse. Embora nosso modelo se concentre em mecanismos gerais, ele ainda não incorpora como variações biológicas, como os níveis de corticosteroides, podem gerar diferentes desfechos comportamentais. Incluir essa variabilidade nos modelos futuros pode fornecer uma representação mais realista dos fenômenos estudados, além de permitir previsões personalizadas que considerem diferenças biológicas e ambientais entre indivíduos.

## 5.4 Comentários

Para o desenvolvimento do trabalho, utilizou-se computador com sistema operacional Windows 10, com processador Intel Core i7-7700HQ com memória RAM de 16Gb.

## 6 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo fornecem insights significativos sobre a dinâmica da aquisição, extinção e reaquisição do medo, bem como os impactos diferenciais do estresse nesses processos. Através de experimentos de Condicionamento Contextual de Medo, demonstramos os mecanismos intrincados pelos quais as memórias de medo são formadas, extintas e potencialmente reativadas. Variações nas respostas de medo devido a diferentes condições experimentais, como o número de exposições ao choque e o timing dos protocolos de extinção, destacam a complexidade dos processos de memória emocional no cérebro.

Nosso modelo nos permite realizar testes com o experimento Déficit de Extinção Imediata, confirmando que o momento da extinção do medo é crucial para determinar a persistência e intensidade das memórias de medo. Isso tem implicações profundas para entender o tratamento de transtornos relacionados à ansiedade, onde o timing de intervenções terapêuticas pode desempenhar um papel crítico em sua eficácia.

Além disso, testar o modelo no experimento Aprendizado de Medo Potencializado por Estresse confirma o papel significativo do estresse pré-existente no aprimoramento da formação de memórias de medo. Essa observação é especialmente relevante no contexto de transtornos de estresse, sugerindo que a exposição prévia ao estresse pode agravar as respostas de medo em situações subsequentes de indução de medo.

O estudo também destaca a necessidade de abordagens personalizadas em intervenções terapêuticas para condições relacionadas a medo e estresse. Compreender a variabilidade individual na resposta ao medo e estresse, como indicado pelos diferentes níveis de comportamento de congelamento em nossos experimentos, é crucial para desenvolver tratamentos mais direcionados e eficazes.

Esses resultados contribuem para uma compreensão mais profunda das bases neurológicas das respostas ao medo e estresse. Eles abrem caminho para futuras pesquisas, especialmente na exploração do potencial da terapia personalizada no tratamento de transtornos de ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), e na compreensão das implicações mais amplas do estresse na saúde cognitiva e emocional. Integrar essas descobertas à prática clínica pode aumentar significativamente a eficácia dos tratamentos para uma ampla gama de condições psicológicas relacionadas ao medo e estresse.

### 6.1 Contribuições do Trabalho

Como contribuição do trabalho é possível relatar o desenvolvimento de modelo computacional do circuito hipocampal-cortical-amígdala capaz de auxiliar a comunidade

neurocientífica a compreender e simular os aspectos do estresse em processos de memória.

## 6.2 Continuação do trabalho

Principais tópicos para pesquisas futuras:

- Investigar como diferentes camadas do cérebro contribuem para distúrbios emocionais e cognitivos. Isso inclui o estudo de como variações na distribuição neuronal afetam as funções cerebrais relacionadas a esses distúrbios, o que pode levar a novas abordagens terapêuticas ou diagnósticas.
- Desenvolver modelos computacionais abordem as diferenças individuais, como genética, experiências de vida e fatores ambientais, no que diz respeito às respostas ao medo e estresse.
- Implementação computacional de eixo HPA para elevar a plausibilidade biológica quanto ao controle e feedback do cortisol.
- Desenvolver métodos para medir com precisão os pesos sinápticos inibitórios e excitatórios e entender como as alterações nesses pesos podem influenciar o início ou a progressão de distúrbios emocionais e cognitivos. Este estudo pode fornecer insights fundamentais sobre a base neural desses distúrbios.

## Atividades de Pesquisa

### Trabalhos publicados em revistas:

- Data de Envio: 2024.
  - Furriel, Brunna Carolinne Rocha Silva; Furriel, Geovanne Pereira; Xavier, Mauro Cunha; Lemos, Rodrigo Pinto.
  - **Título: Computational modeling of fear and stress responses: validation using consolidated fear and stress protocols.**
  - Revista: *Frontiers in Systems Neuroscience*.
  - Qualis: A1.
- Data de Publicação: 2024.
  - Autores: Furriel, Brunna C. R. S.; Oliveira, Bruno D.; Prôa, Renata; Paiva, Joselisa Q.; Loureiro, Rafael M.; Calixto, Wesley P.; Reis, Márcio R. C.; Giavina-Bianchi, Mara.
  - Título: Artificial intelligence for skin cancer detection and classification for clinical environment: a systematic review.
  - Revista: *FRONTIERS IN MEDICINE*.
  - Qualis: A1.
- Data de Publicação: 2023.
  - Autores: Santana, Giulia Osório; Couto, Rodrigo De Macedo; Loureiro, Rafael Maffei; Furriel, Brunna Carolinne Rocha Silva; Rother, Edna Terezinha; De Paiva, Joselisa Péres Queiroz; Correia, Lucas Reis.
  - Título: Economic Evaluations and Equity in the Use of Artificial Intelligence in Imaging Exams for Medical Diagnosis in People With Skin, Neurological, and Pulmonary Diseases: Protocol for a Systematic Review.
  - Revista: *JMIR RESEARCH PROTOCOLS*.

### Registros de Programas de Computador:

- Solicitação: 2025.
  - Autores: Furriel, Brunna Carolinne Rocha Silva; Furriel, Geovanne Pereira; Xavier, Mauro Cunha; Lemos, Rodrigo Pinto.
  - **Título: Análise Neurocomputacional da Influência do Medo e do Estresse na Formação da Memória.**

- Data de depósito: 02/09/2019. Data da concessão: 10/09/2019.
  - Número do registro: 512019001909-1.
  - CoMaSoAp - Criptografia de Imagem por Transformação Conforme.
- Data de depósito: 16/01/2020. Data da concessão: 28/01/2020.
  - Número do registro: BR512020000095-9.
  - AllocGen - Software de alocação de recursos.
- Data de depósito: 28/01/2020. Data da concessão: 04/02/2020.
  - BSPS - Software de Processamento de Sinais Biomédicos.
  - Número do registro: BR512020000172-6.

#### **Trabalhos completos publicados em anais de congressos:**

- Data de Publicação: 2023.
  - Autores: Furriel, Brunna C. R. S.; Paulo, Artur J. M.; Ribeiro, Guilherme A. S.; Santos, Paulo V.; Reis, Eduardo P.; Mendes, Giovanna S.; Paiva, Joselisa Q.; Loureiro, Rafael M.; Rittner, Letícia; Reis, Márcio R. C.
  - Título: Convolutional Neural Network for Pleural Effusion Classification.
  - Congresso: IEEE Latin American Conference on Computational Intelligence (LACCI).

#### **Livro publicado com corpo editorial:**

- Data de Publicação: 2023.
  - Organizadores: Calixto, W. P.; Reis, M. R. C.; Furriel, B. C. R. S.; Cardoso, J. H. C.; Soares, R. O.
  - Título: Pensando a Educação Profissional, Técnica E Tecnológica.
  - Editora: Científica Digital.
  - Vários artigos com aplicação de inteligência artificial.

#### **Pedido de Patente de Inovação:**

- Data de depósito: 17/04/2019.
  - Número do registro: BR10201900790.
  - Sistema interpretador de movimentos corporais.

**Bolsa de Pesquisa:**

- Período: Abril/2022 - Atual.
  - Bolsista em pesquisa no Hospital Israelita Albert Einstein, com foco em inteligência artificial aplicada ao suporte de diagnósticos em imagens médicas.

**Pós-Graduação Latu-Sensu correlacionada ao Doutorado:**

- Período: 2021-2022.
  - Especialista em Neurociências e Comportamento, pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUC-RS, Brasil (364h).
  - Título do Trabalho Final: Inter-relação entre Memória e Emoção em Modelos Neurocomputacionais.
  - Orientador: Rodrigo Flores Sartori.

# Referências

- 1 MCGAUGH, J. L. Making lasting memories: Remembering the significant. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 110, n. Supplement 2, p. 10402–10407, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 32.
- 2 DHARANI, K. *The biology of thought: A neuronal mechanism in the generation of thought - A new molecular model*. [S.l.]: Academic Press, 2014. Citado 3 vezes nas páginas 16, 24 e 25.
- 3 POO, M.-m. et al. What is memory? the present state of the engram. *BMC biology*, Springer, v. 14, n. 1, p. 40, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 24.
- 4 GRIGGS, R. *Psicologia: uma abordagem concisa*. Porto Alegre: Artmed, 2009. Citado 3 vezes nas páginas 16, 24 e 25.
- 5 OKON-SINGER, H. et al. The neurobiology of emotion–cognition interactions: fundamental questions and strategies for future research. *Frontiers in human neuroscience*, Frontiers, v. 9, p. 58, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 88.
- 6 SQUIRE, L. R. *Memory and brain*. [S.l.]: Oxford University Press, 1987. Citado 3 vezes nas páginas 16, 24 e 32.
- 7 SQUIRE, L. R. Memory and brain systems: 1969–2009. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 29, n. 41, p. 12711–12716, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 32.
- 8 MILLER, E. K.; COHEN, J. D. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, v. 24, n. 1, p. 167–202, 2001. Citado na página 16.
- 9 DALGLEISH, T.; POWER, M. *Cognition and emotion: From order to disorder*. [S.l.]: Psychology press New York/London, 2015. Citado na página 16.
- 10 LEDOUX, J. E. Emotion circuits in the brain. *Annual review of neuroscience*, Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, v. 23, n. 1, p. 155–184, 2000. Citado 3 vezes nas páginas 16, 33 e 41.
- 11 PESSOA, L. Emotion and cognition and the amygdala: from what is it? to what's to be done? *Neuropsychologia*, Elsevier, v. 48, n. 12, p. 3416–3429, 2010. Citado na página 16.
- 12 MCGAUGH, J. L. Consolidating memories. *Annual review of psychology*, Annual Reviews, v. 66, p. 1–24, 2015. Citado 5 vezes nas páginas 16, 17, 27, 30 e 40.
- 13 CARRERE, M.; ALEXANDRE, F. A pavlovian model of the amygdala and its influence within the medial temporal lobe. *Frontiers in systems neuroscience*, Frontiers, v. 9, p. 41, 2015. Citado 6 vezes nas páginas 16, 20, 32, 53, 88 e 115.
- 14 EICHENBAUM, H. A cortical–hippocampal system for declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 1, n. 1, p. 41–50, 2000. Citado 3 vezes nas páginas 16, 37 e 87.

- 15 PRESTON, A. R.; EICHENBAUM, H. Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Current Biology*, Elsevier, v. 23, n. 17, p. R764–R773, 2013. Citado 4 vezes nas páginas 16, 27, 37 e 87.
- 16 ROOZENDAAL, B.; MCEWEN, B. S.; CHATTARJI, S. Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 10, n. 6, p. 423–433, 2009. Citado na página 16.
- 17 VAZDARJANOVA, A.; MCGAUGH, J. L. Basolateral amygdala is involved in modulating consolidation of memory for classical fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 19, n. 15, p. 6615–6622, 1999. Citado na página 17.
- 18 EICHENBAUM, H. *The cognitive neuroscience of memory: An introduction*. [S.l.]: Oxford University Press, 2011. Citado na página 17.
- 19 PELLETTIER, J. G.; PARÉ, D. Role of amygdala oscillations in the consolidation of emotional memories. *Biological psychiatry*, Elsevier, v. 55, n. 6, p. 559–562, 2004. Citado na página 17.
- 20 NAKAO, K. et al. Amygdala stimulation modulates hippocampal synaptic plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 101, n. 39, p. 14270–14275, 2004. Citado na página 17.
- 21 SEIDENBECHER, T. et al. Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 301, n. 5634, p. 846–850, 2003. Citado na página 17.
- 22 MARR, D.; WILLSHAW, D.; MCNAUGHTON, B. Simple memory: a theory for archicortex. In: *From the Retina to the Neocortex*. [S.l.]: Springer, 1991. p. 59–128. Citado 3 vezes nas páginas 17, 28 e 114.
- 23 WILLSHAW, D.; DAYAN, P.; MORRIS, R. Memory, modelling and marr: a commentary on marr (1971) simple memory: a theory of archicortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, The Royal Society, v. 370, n. 1666, p. 20140383, 2015. Citado na página 17.
- 24 TREVES, A.; ROLLS, E. T. Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus*, Wiley Online Library, v. 4, n. 3, p. 374–391, 1994. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 114.
- 25 MORÉN CHRISTIAN BALKENIUS, J. Emotional learning: a computational model of the amygdala. *Cybernetics & Systems*, Taylor & Francis, v. 32, n. 6, p. 611–636, 2001. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 114.
- 26 KÁLI, S.; DAYAN, P. Off-line replay maintains declarative memories in a model of hippocampal-neocortical interactions. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 7, n. 3, p. 286–294, 2004. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 114.
- 27 PAN, X.; TSUKADA, M. A model of the hippocampal–cortical memory system. *Biological cybernetics*, Springer, v. 95, n. 2, p. 159–167, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 114.

- 28 TURNOCK, M.; BECKER, S. A neural network model of hippocampal–striatal–prefrontal interactions in contextual conditioning. *Brain research*, Elsevier, v. 1202, p. 87–98, 2008. Citado 5 vezes nas páginas [18](#), [41](#), [88](#), [90](#) e [114](#).
- 29 MOUSTAFA, A. A.; MYERS, C. E.; GLUCK, M. A. A neurocomputational model of classical conditioning phenomena: a putative role for the hippocampal region in associative learning. *Brain Research*, Elsevier, v. 1276, p. 180–195, 2009. Citado 5 vezes nas páginas [18](#), [21](#), [88](#), [90](#) e [114](#).
- 30 GLUCK, M. A.; MYERS, C. E. Hippocampal mediation of stimulus representation: A computational theory. *Hippocampus*, Wiley Online Library, v. 3, n. 4, p. 491–516, 1993. Citado 3 vezes nas páginas [19](#), [21](#) e [90](#).
- 31 MCAULEY, M. T. et al. A mathematical model of aging-related and cortisol induced hippocampal dysfunction. *BMC neuroscience*, Springer, v. 10, n. 1, p. 26, 2009. Citado 4 vezes nas páginas [19](#), [38](#), [39](#) e [114](#).
- 32 KRASNE, F. B.; FANSELOW, M.; ZELIKOWSKY, M. Design of a neurally plausible model of fear learning. *Frontiers in behavioral neuroscience*, Frontiers, v. 5, p. 41, 2011. Citado 2 vezes nas páginas [19](#) e [115](#).
- 33 VLACHOS, I. et al. Context-dependent encoding of fear and extinction memories in a large-scale network model of the basal amygdala. *PLoS Comput Biol*, Public Library of Science, v. 7, n. 3, p. e1001104, 2011. Citado 2 vezes nas páginas [19](#) e [115](#).
- 34 BURSTEIN, G.; COCULESCU, M. Integrative system theory of hippocampal–hypothalamic–pituitary–adrenal axis for cortisol feedback dysfunctions and feedback drug therapies. *Acta Endocrinologica (1841-0987)*, v. 8, n. 3, 2012. Citado 3 vezes nas páginas [19](#), [39](#) e [115](#).
- 35 JOHN, Y. J. et al. Anatomy and computational modeling of networks underlying cognitive-emotional interaction. *Frontiers in human neuroscience*, Frontiers, v. 7, p. 101, 2013. Citado 5 vezes nas páginas [19](#), [35](#), [88](#), [90](#) e [115](#).
- 36 FIEBIG, F.; LANSNER, A. Memory consolidation from seconds to weeks: a three-stage neural network model with autonomous reinstatement dynamics. *Frontiers in computational neuroscience*, Frontiers, v. 8, p. 64, 2014. Citado 3 vezes nas páginas [20](#), [44](#) e [115](#).
- 37 RAUDIES, F.; HASSELMO, M. E. A model of hippocampal spiking responses to items during learning of a context-dependent task. *Frontiers in systems neuroscience*, Frontiers, v. 8, p. 178, 2014. Citado 5 vezes nas páginas [20](#), [47](#), [52](#), [53](#) e [115](#).
- 38 GOLDMAN, A. et al. A computationally inspired in-vivo approach identifies a link between amygdalar transcriptional heterogeneity, socialization and anxiety. *Translational psychiatry*, Nature Publishing Group, v. 9, n. 1, p. 1–12, 2019. Citado 2 vezes nas páginas [20](#) e [115](#).
- 39 MATTERA, A.; PAGANI, M.; BALDASSARRE, G. A computational model integrating multiple phenomena on cued fear conditioning, extinction, and reinstatement. *Frontiers in Systems Neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 14, 2020. Citado 7 vezes nas páginas [21](#), [34](#), [63](#), [64](#), [88](#), [90](#) e [115](#).

- 40 KHALID, M. et al. Cortico-hippocampal computational modeling using quantum neural networks to simulate classical conditioning paradigms. *Brain Sciences*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 10, n. 7, p. 431, 2020. Citado 4 vezes nas páginas 21, 88, 90 e 115.
- 41 DAVIS, G. P. et al. A neurocomputational model of posttraumatic stress disorder. In: IEEE. *2021 10th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*. [S.l.], 2021. p. 107–110. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 115.
- 42 YAMAMORI, Y.; ROBINSON, O. J. Computational perspectives on human fear and anxiety. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Elsevier, v. 144, p. 104959, 2023. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 116.
- 43 DRZEWIECKI, C. M.; FOX, A. S. Understanding the heterogeneity of anxiety using a translational neuroscience approach. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, Springer, v. 24, n. 2, p. 228–245, 2024. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 116.
- 44 DUPUY, N. Neurocomputational model for learning, memory consolidation and schemas. The University of Edinburgh, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 27.
- 45 WAGNER, A. D. et al. Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 281, n. 5380, p. 1188–1191, 1998. Citado na página 24.
- 46 ANDERSON, J. R. *Cognitive psychology and its implications*. [S.l.]: Worth publishers, 2000. Citado na página 24.
- 47 SQUIRE, L. et al. *Fundamental neuroscience*. [S.l.]: Academic Press, 2012. Citado na página 24.
- 48 ATKINSON, R. C.; SHIFFRIN, R. M. Human memory: A proposed system and its control processes. Academic Press New York, 1968. Citado na página 24.
- 49 BARSALOU, L. W. *Cognitive psychology: An overview for cognitive scientists*. [S.l.]: Psychology Press, 2014. Citado na página 24.
- 50 STERNBERG, R. J. *Psicologia cognitiva*. [S.l.]: Piccin, 2000. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 25.
- 51 JÚNIOR, C. A. M.; FARIA, N. C. Memory. *Psicologia, Reflexão e Crítica*, Springer Science & Business Media, v. 28, n. 4, p. 780, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 27.
- 52 BADDELEY, A. D. Short-term and working memory. *The Oxford handbook of memory*, v. 4, p. 77–92, 2000. Citado na página 25.
- 53 JENESON, A.; SQUIRE, L. R. Working memory, long-term memory, and medial temporal lobe function. *Learning & memory*, Cold Spring Harbor Lab, v. 19, n. 1, p. 15–25, 2012. Citado na página 25.
- 54 BYRNE, J. H. *Learning and memory: a comprehensive reference*. [S.l.]: Academic Press, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 27.
- 55 SQUIRE, L. R.; DEDE, A. J. Conscious and unconscious memory systems. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, Cold Spring Harbor Lab, v. 7, n. 3, p. a021667, 2015. Citado na página 25.

- 56 MAREN, S.; PHAN, K. L.; LIBERZON, I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nature reviews neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 14, n. 6, p. 417–428, 2013. Citado 7 vezes nas páginas 25, 26, 37, 41, 63, 87 e 89.
- 57 DUNSMOOR, J. E.; KROES, M. C. Episodic memory and pavlovian conditioning: ships passing in the night. *Current opinion in behavioral sciences*, Elsevier, v. 26, p. 32–39, 2019. Citado 3 vezes nas páginas 26, 37 e 87.
- 58 SQUIRE, L. R.; ZOLA-MORGAN, S. The medial temporal lobe memory system. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 253, n. 5026, p. 1380–1386, 1991. Citado na página 27.
- 59 NADEL, L.; MOSCOVITCH, M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current opinion in neurobiology*, Elsevier, v. 7, n. 2, p. 217–227, 1997. Citado 3 vezes nas páginas 27, 29 e 30.
- 60 NADEL, L. et al. Memory formation, consolidation and transformation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Elsevier, v. 36, n. 7, p. 1640–1645, 2012. Citado na página 27.
- 61 SIMONS, J. S.; SPIERS, H. J. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature reviews neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 4, n. 8, p. 637–648, 2003. Citado na página 27.
- 62 SQUIRE, L. R.; STARK, C. E.; CLARK, R. E. The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.*, Annual Reviews, v. 27, p. 279–306, 2004. Citado na página 27.
- 63 SCOVILLE, W. B.; MILNER, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, BMJ Publishing Group, v. 20, n. 1, p. 11, 1957. Citado na página 27.
- 64 MILNER, B.; CORKIN, S.; TEUBER, H.-L. Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of hm. *Neuropsychologia*, Elsevier, v. 6, n. 3, p. 215–234, 1968. Citado na página 27.
- 65 SQUIRE, L. R.; ALVAREZ, P. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current opinion in neurobiology*, Elsevier, v. 5, n. 2, p. 169–177, 1995. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 28.
- 66 SUTHERLAND, R. J. et al. Retrograde amnesia after hippocampal damage: recent vs. remote memories in two tasks. *Hippocampus*, Wiley Online Library, v. 11, n. 1, p. 27–42, 2001. Citado na página 27.
- 67 FRANKLAND, P. W.; BONTEMPI, B. The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 6, n. 2, p. 119–130, 2005. Citado 4 vezes nas páginas 27, 28, 29 e 30.
- 68 MCKENZIE, S.; EICHENBAUM, H. Consolidation and reconsolidation: two lives of memories? *Neuron*, Elsevier, v. 71, n. 2, p. 224–233, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 28.
- 69 SQUIRE, L. R. et al. Memory consolidation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, Cold Spring Harbor Lab, v. 7, n. 8, p. a021766, 2015. Citado na página 27.

- 70 EICHENBAUM, H. Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*, Elsevier, v. 44, n. 1, p. 109–120, 2004. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 28.
- 71 TANAKA, K. Z. et al. Cortical representations are reinstated by the hippocampus during memory retrieval. *Neuron*, Elsevier, v. 84, n. 2, p. 347–354, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 28.
- 72 KEE, N. et al. Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 10, n. 3, p. 355–362, 2007. Citado na página 27.
- 73 KITAMURA, T. et al. Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell*, Elsevier, v. 139, n. 4, p. 814–827, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 28.
- 74 DENG, W.; AIMONE, J. B.; GAGE, F. H. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nature reviews neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 11, n. 5, p. 339–350, 2010. Citado na página 27.
- 75 ZHAO, C.; DENG, W.; GAGE, F. H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*, Elsevier, v. 132, n. 4, p. 645–660, 2008. Citado na página 27.
- 76 HOPFIELD, J. J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proceedings of the national academy of sciences*, National Acad Sciences, v. 79, n. 8, p. 2554–2558, 1982. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 46.
- 77 MCCLELLAND, J. L.; MCNAUGHTON, B. L.; O'REILLY, R. C. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological review*, American Psychological Association, v. 102, n. 3, p. 419, 1995. Citado 3 vezes nas páginas 27, 28 e 29.
- 78 MAYES, A. R. et al. Associative recognition in a patient with selective hippocampal lesions and relatively normal item recognition. *Hippocampus*, Wiley Online Library, v. 14, n. 6, p. 763–784, 2004. Citado na página 27.
- 79 BAKKER, A. et al. Pattern separation in the human hippocampal ca3 and dentate gyrus. *science*, American Association for the Advancement of Science, v. 319, n. 5870, p. 1640–1642, 2008. Citado na página 27.
- 80 HORNER, A. J.; DOELLER, C. F. Plasticity of hippocampal memories in humans. *Current opinion in neurobiology*, Elsevier, v. 43, p. 102–109, 2017. Citado na página 27.
- 81 MCGAUGH, J. L. Memory—a century of consolidation. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 287, n. 5451, p. 248–251, 2000. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 30.
- 82 MÜLLER, G. E.; PILZECKER, A. *Experimentelle beiträge zur lehre vom gedächtniss*. [S.l.]: JA Barth, 1900. v. 1. Citado na página 27.
- 83 BENNA, M. K.; FUSI, S. Computational principles of synaptic memory consolidation. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 19, n. 12, p. 1697–1706, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 28.

- 84 DUDAI, Y.; MORRIS, R. G. To consolidate or not to consolidate: what are the questions. *Brain, perception, memory. Advances in cognitive sciences*, Oxford University Press, Oxford, p. 149–162, 2000. Citado na página 28.
- 85 BERO, A. W. et al. Early remodeling of the neocortex upon episodic memory encoding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 111, n. 32, p. 11852–11857, 2014. Citado na página 28.
- 86 SEKERES, M. J.; WINOCUR, G.; MOSCOVITCH, M. The hippocampus and related neocortical structures in memory transformation. *Neuroscience letters*, Elsevier, v. 680, p. 39–53, 2018. Citado 3 vezes nas páginas 28, 29 e 30.
- 87 MORRIS, R. G. et al. Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, The Royal Society, v. 358, n. 1432, p. 773–786, 2003. Citado na página 28.
- 88 NADEL, L. et al. Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus*, Wiley Online Library, v. 10, n. 4, p. 352–368, 2000. Citado na página 28.
- 89 OREILLY, R. C. et al. Complementary learning systems. *Cognitive science*, Wiley Online Library, v. 38, n. 6, p. 1229–1248, 2014. Citado 3 vezes nas páginas 29, 36 e 63.
- 90 DUDAI, Y. The restless engram: consolidations never end. *Annual review of neuroscience*, Annual Reviews, v. 35, p. 227–247, 2012. Citado na página 30.
- 91 GERSHMAN, S. J. et al. The computational nature of memory modification. *Elife*, eLife Sciences Publications Limited, v. 6, p. e23763, 2017. Citado na página 30.
- 92 HUPBACH, A. et al. The dynamics of memory: Context-dependent updating. *Learning & Memory*, Cold Spring Harbor Lab, v. 15, n. 8, p. 574–579, 2008. Citado na página 30.
- 93 NOWICKI, D.; VERGA, P.; SIEGELMANN, H. Modeling reconsolidation in kernel associative memory. *PloS one*, Public Library of Science, v. 8, n. 8, p. e68189, 2013. Citado na página 30.
- 94 ALBERINI, C. M. The role of reconsolidation and the dynamic process of long-term memory formation and storage. *Frontiers in behavioral neuroscience*, Frontiers, v. 5, p. 12, 2011. Citado na página 30.
- 95 IZQUIERDO, I. *Memória-3*. [S.l.]: Artmed Editora, 2018. Citado na página 31.
- 96 DREXLER, S. M. et al. How stress and glucocorticoids timing-dependently affect extinction and relapse. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Elsevier, v. 98, p. 145–153, 2019. Citado 4 vezes nas páginas 32, 38, 39 e 89.
- 97 AKIRAV, I.; MAROUN, M. The role of the medial prefrontal cortex-amygdala circuit in stress effects on the extinction of fear. *Neural plasticity*, Hindawi, v. 2007, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 32 e 88.

- 98 CONNOR, D. A.; GOULD, T. J. The role of working memory and declarative memory in trace conditioning. *Neurobiology of learning and memory*, Elsevier, v. 134, p. 193–209, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 33 e 41.
- 99 MAREN, S.; QUIRK, G. J. Neuronal signalling of fear memory. *Nature reviews neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 5, n. 11, p. 844–852, 2004. Citado na página 33.
- 100 PAPE, H.-C.; PARE, D. Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiological reviews*, American Physiological Society Bethesda, MD, v. 90, n. 2, p. 419–463, 2010. Citado 5 vezes nas páginas 33, 34, 35, 64 e 88.
- 101 SCHAFE, G. E.; DOYÈRE, V.; LEDOUX, J. E. Tracking the fear engram: the lateral amygdala is an essential locus of fear memory storage. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 25, n. 43, p. 10010–10014, 2005. Citado na página 33.
- 102 BLAIR, H. T. et al. Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning. *Learning & memory*, Cold Spring Harbor Lab, v. 8, n. 5, p. 229–242, 2001. Citado 2 vezes nas páginas 33 e 63.
- 103 DUVARCI, S.; PARE, D. Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron*, Elsevier, v. 82, n. 5, p. 966–980, 2014. Citado 5 vezes nas páginas 33, 34, 63, 64 e 89.
- 104 KIM, D.; PARÉ, D.; NAIR, S. S. Mechanisms contributing to the induction and storage of pavlovian fear memories in the lateral amygdala. *Learning & Memory*, Cold Spring Harbor Lab, v. 20, n. 8, p. 421–430, 2013. Citado na página 33.
- 105 BENNETT, M. R. et al. A model of amygdala function following plastic changes at specific synapses during extinction. *Neurobiology of stress*, Elsevier, v. 10, p. 100159, 2019. Citado 4 vezes nas páginas 33, 34, 41 e 64.
- 106 AMANO, T.; UNAL, C. T.; PARÉ, D. Synaptic correlates of fear extinction in the amygdala. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 13, n. 4, p. 489, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 33 e 64.
- 107 ASEDE, D. et al. Sensory inputs to intercalated cells provide fear-learning modulated inhibition to the basolateral amygdala. *Neuron*, Elsevier, v. 86, n. 2, p. 541–554, 2015. Citado 3 vezes nas páginas 33, 64 e 88.
- 108 PARE, D.; DUVARCI, S. Amygdala microcircuits mediating fear expression and extinction. *Current opinion in neurobiology*, Elsevier, v. 22, n. 4, p. 717–723, 2012. Citado 3 vezes nas páginas 33, 34 e 35.
- 109 HERRY, C. et al. Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 454, n. 7204, p. 600–606, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 33 e 35.
- 110 STEFANACCI, L. et al. Projections from the lateral nucleus to the basal nucleus of the amygdala: a light and electron microscopic pha-l study in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, Wiley Online Library, v. 323, n. 4, p. 586–601, 1992. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 63.

- 111 PITKÄNEN, A. et al. Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: projections originating in the lateral nucleus. *Journal of Comparative Neurology*, Wiley Online Library, v. 356, n. 2, p. 288–310, 1995. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 63.
- 112 SAVANDER, V. et al. Lateral nucleus of the rat amygdala is reciprocally connected with basal and accessory basal nuclei: a light and electron microscopic study. *Neuroscience*, Elsevier, v. 77, n. 3, p. 767–781, 1997. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 63.
- 113 VERTES, R. P. Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse*, Wiley Online Library, v. 51, n. 1, p. 32–58, 2004. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 63.
- 114 CHO, J.-H.; DEISSEROTH, K.; BOLSHAKOV, V. Y. Synaptic encoding of fear extinction in mPFC-amygdala circuits. *Neuron*, Elsevier, v. 80, n. 6, p. 1491–1507, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 63.
- 115 VOGEL, E. et al. Projection-specific dynamic regulation of inhibition in amygdala micro-circuits. *Neuron*, Elsevier, v. 91, n. 3, p. 644–651, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 63.
- 116 OLIVA, V. et al. Interplay of prefrontal cortex and amygdala during extinction of drug seeking. *Brain Structure and Function*, Springer, v. 223, n. 3, p. 1071–1089, 2018. Citado 3 vezes nas páginas 34, 63 e 64.
- 117 CIOCCHI, S. et al. Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 468, n. 7321, p. 277–282, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 64.
- 118 HAUBENSAK, W. et al. Genetic dissection of an amygdala microcircuit that gates conditioned fear. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 468, n. 7321, p. 270–276, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 64.
- 119 TSVETKOV, E. et al. Fear conditioning occludes LTP-induced presynaptic enhancement of synaptic transmission in the cortical pathway to the lateral amygdala. *Neuron*, Elsevier, v. 34, n. 2, p. 289–300, 2002. Citado na página 34.
- 120 NABAVI, S. et al. Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 511, n. 7509, p. 348–352, 2014. Citado na página 34.
- 121 GILMARTIN, M. R.; BALDERSTON, N. L.; HELMSTETTER, F. J. Prefrontal cortical regulation of fear learning. *Trends in Neurosciences*, Elsevier, v. 37, n. 8, p. 455–464, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 89.
- 122 SIERRA-MERCADO, D.; PADILLA-COREANO, N.; QUIRK, G. J. Dissociable roles of prelimbic and infralimbic cortices, ventral hippocampus, and basolateral amygdala in the expression and extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology*, Nature Publishing Group, v. 36, n. 2, p. 529–538, 2011. Citado na página 34.
- 123 BENNETT, M.; LAGOPOULOS, J. *Stress, trauma and synaptic plasticity*. [S.l.]: Springer, 2018. Citado na página 34.
- 124 MARCUS, D. J. et al. Endocannabinoid signaling collapse mediates stress-induced amygdala-cortical strengthening. *Neuron*, Elsevier, v. 105, n. 6, p. 1062–1076, 2020. Citado na página 34.

- 125 QUIRK, G. J. et al. Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 23, n. 25, p. 8800–8807, 2003. Citado na página 35.
- 126 LIKHTIK, E. et al. Prefrontal control of the amygdala. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 25, n. 32, p. 7429–7437, 2005. Citado na página 35.
- 127 PENDYAM, S. et al. Fear signaling in the prelimbic-amygdala circuit: a computational modeling and recording study. *Journal of neurophysiology*, American Physiological Society Bethesda, MD, v. 110, n. 4, p. 844–861, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 88.
- 128 AN, B. et al. Amount of fear extinction changes its underlying mechanisms. *Elife*, eLife Sciences Publications Limited, v. 6, p. e25224, 2017. Citado na página 35.
- 129 SAH, P.; WESTBROOK, R. F. The circuit of fear. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 454, n. 7204, p. 589–590, 2008. Citado na página 35.
- 130 MAREK, R. et al. Excitatory connections between the prelimbic and infralimbic medial prefrontal cortex show a role for the prelimbic cortex in fear extinction. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 21, n. 5, p. 654–658, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 63.
- 131 SCHAPIRO, A. C. et al. Complementary learning systems within the hippocampus: a neural network modelling approach to reconciling episodic memory with statistical learning. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, The Royal Society, v. 372, n. 1711, p. 20160049, 2017. Citado 4 vezes nas páginas 35, 36, 63 e 89.
- 132 KETZ, N.; MORKONDA, S. G.; O'REILLY, R. C. Theta coordinated error-driven learning in the hippocampus. *PLoS Comput Biol*, Public Library of Science, v. 9, n. 6, p. e1003067, 2013. Citado 3 vezes nas páginas 35, 36 e 63.
- 133 O'REILLY, R. C.; NORMAN, K. A. Hippocampal and neocortical contributions to memory: Advances in the complementary learning systems framework. *Trends in cognitive sciences*, Elsevier, v. 6, n. 12, p. 505–510, 2002. Citado na página 36.
- 134 O'REILLY, R. C.; RUDY, J. W. Conjunctive representations in learning and memory: principles of cortical and hippocampal function. *Psychological review*, American Psychological Association, v. 108, n. 2, p. 311, 2001. Citado 3 vezes nas páginas 36, 61 e 63.
- 135 HASSELMO, M. E.; BODELÓN, C.; WYBLE, B. P. A proposed function for hippocampal theta rhythm: separate phases of encoding and retrieval enhance reversal of prior learning. *Neural computation*, MIT Press, v. 14, n. 4, p. 793–817, 2002. Citado na página 36.
- 136 SPERANDEO, M. L. A. et al. Memória do medo condicionado ao contexto: alterações por inibição da síntese proteica ou por bloqueio de receptores de glutamato do tipo nmda no hipocampo. [sn], 2013. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 87.
- 137 TIERNEY, P. L. et al. Influence of the hippocampus on interneurons of the rat prefrontal cortex. *European Journal of Neuroscience*, Wiley Online Library, v. 20, n. 2, p. 514–524, 2004. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 63.

- 138 WANG, N. et al. Role of glutamatergic projections from the ventral ca1 to infralimbic cortex in context-induced reinstatement of heroin seeking. *Neuropsychopharmacology*, Nature Publishing Group, v. 43, n. 6, p. 1373–1384, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 63.
- 139 SOTRES-BAYON, F. et al. Gating of fear in prelimbic cortex by hippocampal and amygdala inputs. *Neuron*, Elsevier, v. 76, n. 4, p. 804–812, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 63.
- 140 MAREK, R. et al. Hippocampus-driven feed-forward inhibition of the prefrontal cortex mediates relapse of extinguished fear. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 21, n. 3, p. 384–392, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 63.
- 141 BOKOR, H. et al. Cellular architecture of the nucleus reuniens thalami and its putative aspartatergic/glutamatergic projection to the hippocampus and medial septum in the rat. *European Journal of Neuroscience*, Wiley Online Library, v. 16, n. 7, p. 1227–1239, 2002. Citado na página 38.
- 142 VERTES, R. P. Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience*, Elsevier, v. 142, n. 1, p. 1–20, 2006. Citado na página 38.
- 143 LIN, Y.-J.; CHIOU, R.-J.; CHANG, C.-h. The reuniens and rhomboid nuclei are required for acquisition of pavlovian trace fear conditioning in rats. *Eneuro*, Society for Neuroscience, v. 7, n. 3, 2020. Citado na página 38.
- 144 RAMANATHAN, K. R. et al. Prefrontal projections to the thalamic nucleus reuniens mediate fear extinction. *Nature communications*, Nature Publishing Group, v. 9, n. 1, p. 1–12, 2018. Citado 3 vezes nas páginas 38, 63 e 89.
- 145 HOOVER, W. B.; VERTES, R. P. Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Structure and Function*, Springer, v. 212, n. 2, p. 149–179, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 63.
- 146 VARELA, C. et al. Anatomical substrates for direct interactions between hippocampus, medial prefrontal cortex, and the thalamic nucleus reuniens. *Brain Structure and Function*, Springer, v. 219, n. 3, p. 911–929, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 63.
- 147 WEEL, M. J. Dolleman-van der et al. The nucleus reuniens of the thalamus sits at the nexus of a hippocampus and medial prefrontal cortex circuit enabling memory and behavior. *Learning & Memory*, Cold Spring Harbor Lab, v. 26, n. 7, p. 191–205, 2019. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 63.
- 148 BOUTON, M. E.; MAREN, S.; MCNALLY, G. P. Behavioral and neurobiological mechanisms of pavlovian and instrumental extinction learning. *Physiological reviews*, American Physiological Society Rockville, MD, v. 101, n. 2, p. 611–681, 2021. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 63.
- 149 RODRIGUES, S. M.; LEDOUX, J. E.; SAPOLSKY, R. M. The influence of stress hormones on fear circuitry. *Annual review of neuroscience*, Annual Reviews, v. 32, p. 289–313, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 41.

- 150 WINGENFELD, K.; WOLF, O. T. Stress, memory, and the hippocampus. In: *The Hippocampus in clinical neuroscience*. [S.l.]: Karger Publishers, 2014. v. 34, p. 109–120. Citado na página 38.
- 151 PHILLIPS, L. J. et al. Stress, the hippocampus and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for the development of psychotic disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, Sage Publications Sage UK: London, England, v. 40, n. 9, p. 725–741, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 39.
- 152 BRATT, A. M. et al. Long term modulation of the hpa axis by the hippocampus: behavioral, biochemical and immunological endpoints in rats exposed to chronic mild stress. *Psychoneuroendocrinology*, Elsevier, v. 26, n. 2, p. 121–145, 2001. Citado na página 39.
- 153 MILLER, D.; OCALLAGHAN, J. Aging, stress and the hippocampus. *Ageing research reviews*, Elsevier, v. 4, n. 2, p. 123–140, 2005. Citado na página 39.
- 154 MIYASHITA, T.; WILLIAMS, C. Epinephrine administration increases neural impulses propagated along the vagus nerve: Role of peripheral  $\beta$ -adrenergic receptors. *Neurobiology of learning and memory*, Elsevier, v. 85, n. 2, p. 116–124, 2006. Citado na página 39.
- 155 SCHWABE, L. et al. Stress effects on memory: an update and integration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Elsevier, v. 36, n. 7, p. 1740–1749, 2012. Citado na página 39.
- 156 TANNO, A. P.; MARCONDES, F. K. Estresse, ciclo reprodutivo e sensibilidade cardíaca às catecolaminas. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, SciELO Brasil, v. 38, n. 3, p. 273–289, 2002. Citado 2 vezes nas páginas 40 e 41.
- 157 MCEWEN, B. S. The ever-changing brain: Cellular and molecular mechanisms for the effects of stressful experiences. *Developmental neurobiology*, Wiley Online Library, v. 72, n. 6, p. 878–890, 2012. Citado na página 40.
- 158 BLUME, S. R. et al. Disruptive effects of repeated stress on basolateral amygdala neurons and fear behavior across the estrous cycle in rats. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 9, n. 1, p. 1–18, 2019. Citado na página 40.
- 159 UHERNIK, A. et al. Learning and memory is modulated by cannabidiol when administered during trace fear-conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, Elsevier, v. 149, p. 68–76, 2018. Citado na página 40.
- 160 EHRLICH, I. et al. Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. *Neuron*, Elsevier, v. 62, n. 6, p. 757–771, 2009. Citado na página 41.
- 161 CHANG, S.-D.; LIANG, K. The hippocampus integrates context and shock into a configural memory in contextual fear conditioning. *Hippocampus*, Wiley Online Library, v. 27, n. 2, p. 145–155, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 41 e 88.
- 162 MAREN, S. Seeking a spotless mind: extinction, deconsolidation, and erasure of fear memory. *Neuron*, Elsevier, v. 70, n. 5, p. 830–845, 2011. Citado na página 41.
- 163 LEDOUX, J. E. Coming to terms with fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 111, n. 8, p. 2871–2878, 2014. Citado na página 41.

- 164 MAREN, S.; HOLMES, A. Stress and fear extinction. *Neuropsychopharmacology*, Nature Publishing Group, v. 41, n. 1, p. 58–79, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 41 e 91.
- 165 RAU, V.; DECOLA, J. P.; FANSELOW, M. S. Stress-induced enhancement of fear learning: an animal model of posttraumatic stress disorder. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, Elsevier, v. 29, n. 8, p. 1207–1223, 2005. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 91.
- 166 LONG, V. A.; FANSELOW, M. S. Stress-enhanced fear learning in rats is resistant to the effects of immediate massed extinction. *Stress*, Taylor & Francis, v. 15, n. 6, p. 627–636, 2012. Citado na página 42.
- 167 KIM, S. C. et al. Lack of medial prefrontal cortex activation underlies the immediate extinction deficit. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 30, n. 3, p. 832–837, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 91.
- 168 MAREN, S. Nature and causes of the immediate extinction deficit: a brief review. *Neurobiology of learning and memory*, Elsevier, v. 113, p. 19–24, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 91.
- 169 MCCULLOCH, W. S.; PITTS, W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The bulletin of mathematical biophysics*, Springer, v. 5, n. 4, p. 115–133, 1943. Citado 2 vezes nas páginas 44 e 46.
- 170 HAYKIN, S. *Redes neurais: princípios e prática*. [S.l.]: Bookman Editora, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 44 e 45.
- 171 SILVA, B. C. R. et al. Desenvolvimento de tecnologia baseada em redes neurais artificiais para reconhecimento de gestos da língua de sinais. Universidade Federal de Goiás, 2018. Citado na página 45.
- 172 HAYKIN, S. S. et al. *Neural networks and learning machines/Simon Haykin*. [S.l.]: New York: Prentice Hall,, 2009. Citado na página 45.
- 173 SEWAK, M.; KARIM, M. R.; PUJARI, P. *Practical Convolutional Neural Networks: Implement Advanced Deep Learning Models Using Python*. [S.l.]: Packt Publishing Ltd, 2018. Citado na página 45.
- 174 LOBO, J. L. et al. Spiking neural networks and online learning: An overview and perspectives. *Neural Networks*, Elsevier, v. 121, p. 88–100, 2020. Citado 2 vezes nas páginas 45 e 46.
- 175 ZHANG, T. et al. Hmsnn: hippocampus inspired memory spiking neural network. In: IEEE. *2016 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC)*. [S.l.], 2016. p. 002301–002306. Citado na página 46.
- 176 HEBB, D. O. *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. [S.l.]: J. Wiley; Chapman & Hall, 1949. Citado 2 vezes nas páginas 46 e 52.
- 177 GERSTNER, W.; KISTLER, W. M. *Spiking neuron models: Single neurons, populations, plasticity*. [S.l.]: Cambridge university press, 2002. Citado na página 46.
- 178 PEKEL, E.; KARA, S. S. A comprehensive review for artificial neural network application to public transportation. *Sigma: Journal of Engineering & Natural Sciences/Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi*, v. 35, n. 1, 2017. Citado na página 46.

- 179 DAYAN, P.; ABBOTT, L. F. *Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems*. [S.l.]: Computational Neuroscience Series, 2001. Citado 2 vezes nas páginas 46 e 47.
- 180 DESTEXHE, A. Conductance-based integrate-and-fire models. *Neural Computation*, MIT Press, v. 9, n. 3, p. 503–514, 1997. Citado 2 vezes nas páginas 47 e 48.
- 181 GERSTNER, W. et al. *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. [S.l.]: Cambridge University Press, 2014. Citado na página 47.
- 182 PETROVICI, M. A. et al. Stochastic inference with spiking neurons in the high-conductance state. *Physical Review E*, APS, v. 94, n. 4, p. 042312, 2016. Citado na página 47.
- 183 REZAEI, H. et al. Facilitating the propagation of spiking activity in feedforward networks by including feedback. *PLoS computational biology*, Public Library of Science, v. 16, n. 8, p. e1008033, 2020. Citado na página 47.
- 184 LAPICQUE, L. Recherches quantitatives sur l’excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation. *Journal de Physiologie et de Pathologie Generalej*, v. 9, p. 620–635, 1907. Citado na página 47.
- 185 ABBOTT, L. F. Lapiques introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907). *Brain research bulletin*, Citeseer, v. 50, n. 5-6, p. 303–304, 1999. Citado na página 47.
- 186 STÖCKEL, A.; VOELKER, A. R.; ELIASMITH, C. Point neurons with conductance-based synapses in the neural engineering framework. *arXiv preprint arXiv:1710.07659*, 2017. Citado na página 47.
- 187 GUYTON, A.; HALL, J. Membrane potentials and action potentials. In: *Textbook of medical physiology*. [S.l.]: WB Saunders Philadelphia, PA, 1991. p. 51–66. Citado na página 47.
- 188 JEONG, D. S. Tutorial: Neuromorphic spiking neural networks for temporal learning. *Journal of Applied Physics*, AIP Publishing LLC, v. 124, n. 15, p. 152002, 2018. Citado na página 49.
- 189 JOHNSTON, M. V. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Developmental disabilities research reviews*, Wiley Online Library, v. 15, n. 2, p. 94–101, 2009. Citado na página 51.
- 190 TAHERKHANI, A. et al. A review of learning in biologically plausible spiking neural networks. *Neural Networks*, Elsevier, v. 122, p. 253–272, 2020. Citado na página 51.
- 191 Long-term potentiation and depression (cortex). In: SMELSER, N. J.; BALTES, P. B. (Ed.). *International Encyclopedia of the Social and Behavioral Sciences*. Oxford: Pergamon, 2001. p. 9078 – 9081. Citado na página 52.
- 192 GUPTA, A.; LONG, L. N. Hebbian learning with winner take all for spiking neural networks. In: IEEE. *2009 International Joint Conference on Neural Networks*. [S.l.], 2009. p. 1054–1060. Citado na página 52.

- 193 KASABOV, N. K. *Time-space, spiking neural networks and brain-inspired artificial intelligence*. [S.l.]: Springer, 2019. Citado na página 53.
- 194 RESCORLA, R. A. A theory of pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. *Current research and theory*, Appleton-Century-Crofts, p. 64–99, 1972. Citado na página 53.
- 195 YUZHE, L. Computational investigations on uncertainty-dependent extinction of fear memory. (Kyoto University), 2017. Citado na página 54.
- 196 SMITH, J. E. A neuromorphic paradigm for online unsupervised clustering. *arXiv preprint arXiv:2005.04170*, 2020. Citado na página 54.
- 197 ANGELA, J. Y.; DAYAN, P. Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron*, Elsevier, v. 46, n. 4, p. 681–692, 2005. Citado na página 54.
- 198 KRUGERS, H. J.; KARST, H.; JOELS, M. Interactions between noradrenaline and corticosteroids in the brain: from electrical activity to cognitive performance. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, Frontiers, v. 6, p. 15, 2012. Citado na página 54.
- 199 WOLF, O. T. Stress and memory retrieval: mechanisms and consequences. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, Elsevier, v. 14, p. 40–46, 2017. Citado na página 54.
- 200 TABORSKY, B. et al. Towards an evolutionary theory of stress responses. *Trends in ecology & evolution*, Elsevier, v. 36, n. 1, p. 39–48, 2021. Citado na página 54.
- 201 BOSS, B. D. et al. On the numbers of neurons on fields ca1 and ca3 of the hippocampus of sprague-dawley and wistar rats. *Brain research*, Elsevier, v. 406, n. 1-2, p. 280–287, 1987. Citado na página 61.
- 202 GABBOTT, P. L. et al. Local-circuit neurones in the medial prefrontal cortex (areas 25, 32 and 24b) in the rat: morphology and quantitative distribution. *Journal of Comparative Neurology*, Wiley Online Library, v. 377, n. 4, p. 465–499, 1997. Citado na página 61.
- 203 MAIER, S. E.; WEST, J. R. Alcohol and nutritional control treatments during neurogenesis in rat brain reduce total neuron number in locus coeruleus, but not in cerebellum or inferior olive. *Alcohol*, Elsevier, v. 30, n. 1, p. 67–74, 2003. Citado na página 61.
- 204 CHAREYRON, L. J. et al. Stereological analysis of the rat and monkey amygdala. *Journal of Comparative Neurology*, Wiley Online Library, v. 519, n. 16, p. 3218–3239, 2011. Citado na página 61.
- 205 COURTIN, J. et al. Prefrontal parvalbumin interneurons shape neuronal activity to drive fear expression. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 505, n. 7481, p. 92–96, 2014. Citado na página 63.
- 206 CUMMINGS, K. A.; CLEM, R. L. Prefrontal somatostatin interneurons encode fear memory. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 23, n. 1, p. 61–74, 2020. Citado na página 63.

- 207 GABBOTT, P.; WARNER, T.; BUSBY, S. Amygdala input monosynaptically innervates parvalbumin immunoreactive local circuit neurons in rat medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, Elsevier, v. 139, n. 3, p. 1039–1048, 2006. Citado na página 63.
- 208 BENNETT, M. R. et al. Regulation of fear extinction by long-term depression: the roles of endocannabinoids and brain derived neurotrophic factor. *Behavioural brain research*, Elsevier, v. 319, p. 148–164, 2017. Citado na página 63.
- 209 ROMANSKI, L. M. et al. Somatosensory and auditory convergence in the lateral nucleus of the amygdala. *Behavioral neuroscience*, American Psychological Association, v. 107, n. 3, p. 444, 1993. Citado na página 63.
- 210 WOLFF, S. B. et al. Amygdala interneuron subtypes control fear learning through disinhibition. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 509, n. 7501, p. 453–458, 2014. Citado na página 63.
- 211 KRABBE, S.; GRÜNDEMANN, J.; LÜTHI, A. Amygdala inhibitory circuits regulate associative fear conditioning. *Biological psychiatry*, Elsevier, v. 83, n. 10, p. 800–809, 2018. Citado na página 63.
- 212 RHOMBERG, T. et al. Vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive interneurons within circuits of the mouse basolateral amygdala. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 38, n. 31, p. 6983–7003, 2018. Citado na página 63.
- 213 LI, H. et al. Experience-dependent modification of a central amygdala fear circuit. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 16, n. 3, p. 332–339, 2013. Citado na página 64.
- 214 MOUSTAFA, A. A. et al. A model of amygdala–hippocampal–prefrontal interaction in fear conditioning and extinction in animals. *Brain and cognition*, Elsevier, v. 81, n. 1, p. 29–43, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 88 e 90.
- 215 FENG, F. et al. Mechanisms underlying the formation of the amygdalar fear memory trace: A computational perspective. *Neuroscience*, Elsevier, v. 322, p. 370–376, 2016. Citado na página 88.
- 216 LI, G. Computational models of the amygdala in acquisition and extinction of conditioned fear. In: *The Amygdala-Where Emotions Shape Perception, Learning and Memories*. [S.l.]: IntechOpen, 2017. Citado na página 88.
- 217 KAHANA, M. J. Computational models of memory search. *Annual Review of Psychology*, Annual Reviews, v. 71, p. 107–138, 2020. Citado na página 88.
- 218 GRZELKA, K. et al. Noradrenaline modulates the membrane potential and holding current of medial prefrontal cortex pyramidal neurons via  $\beta$ 1-adrenergic receptors and hcn channels. *Frontiers in cellular neuroscience*, Frontiers, v. 11, p. 341, 2017. Citado na página 89.

# APÊNDICE A – Resumo dos Trabalhos Citados na Introdução

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Estrutura(s)</b>	<b>Contexto, Objetivo e Principais Resultados</b>
Marr, Willshaw e McNaughton (1991) <a href="#">22</a>	Hipocampo e neocórtex	Propuseram modelo de arquicórtex com três camadas conectadas aleatoriamente para explicar a consolidação de memórias. Identificaram que informações são transferidas para o neocórtex durante o sono.
Treves e Rolls (1994) <a href="#">24</a>	Hipocampo (CA3)	Desenvolveram modelo de autoassociação com células piramidais para formação e evocação de memórias. Confirmaram compatibilidade com dados neurofisiológicos e explicaram a amnésia retrógrada.
Morén e Balkenius (2001) <a href="#">25</a>	Amígdala e córtex orbito-frontal	Criaram modelo de aprendizado emocional baseado em condicionamento clássico. Simulações mostraram aquisição, extinção e reaquisição bem-sucedidas.
Káli e Dayan (2004) <a href="#">26</a>	Hipocampo e neocórtex	Simularam a consolidação de memórias usando RBMs. Mostraram que a ausência de reativação hipocampal fragiliza memórias já consolidadas.
Pan e Tsukada (2006) <a href="#">27</a>	Hipocampo e córtex associativo	Proposto modelo espaço-temporal com hipocampo como índice de contexto. Mostraram que a presença do hipocampo acelera aprendizagem e aumenta capacidade de memória.
Turnock e Becker (2008) <a href="#">28</a>	Hipocampo, PFC e núcleo accumbens	Modelo de controle contextual para condicionamento. Resultados sugerem que PFC e hipocampo atuam como substrato neural para substituição de respostas condicionadas.
Moustafa, Myers e Gluck (2009) <a href="#">29</a>	Hipocampo	Compararam aprendizado Hebbiano com retropropagação. Concluíram que diferentes sistemas de memória podem simular paradigmas clássicos.
McAuley et al. (2009) <a href="#">31</a>	Hipocampo e cortisol	Modelo matemático sobre efeitos do estresse no hipocampo. Confirmaram ligação entre cortisol crônico e atrofia hipocampal.

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Estrutura(s) lada(s)</b>	<b>Mode-</b>	<b>Contexto, Objetivo e Principais Resultados</b>
Krasne, Fanselow e Zelikowsky (2011) <a href="#">32</a>	Amígdala e hipocampo		Modelo de condicionamento/extinção do medo. Simulou reforço e extinção por meio de diferentes vias sinápticas.
Vlachos et al. (2011) <a href="#">33</a>	Amígdala basal		Modelo spiking para explicar medo contextual e extinção. Mostraram papel da amígdala basal na regulação do estado de medo.
Burstein e Coculescu (2012) <a href="#">34</a>	Hipocampo e eixo HPA		Proposta de modelo para controle e correção de disfunções hormonais. Sugerem integração computacional e fisiológica.
John et al. (2013) <a href="#">35</a>	Amígdala e PFC		Modelo para simular integração entre cognição e emoção. Resultados mostraram como a cognição modula respostas emocionais.
Fiebig e Lansner (2014) <a href="#">36</a>	PFC, hipocampo e neocórtex		Implementaram rede neural com memória de trabalho e longo prazo. Mostraram que o PFC armazena padrões recentes, e o neocórtex consolida mais lentamente.
Raudies e Hasselmo (2014) <a href="#">37</a>	Hipocampo		Rede neural com STDP para tarefas contextuais. Neurônios tornaram-se mais seletivos com o aprendizado.
Carrere e Alexandre (2015) <a href="#">13</a>	Amígdala e hipocampo		Modelo pavloviano com modulação colinérgica. ACh facilita aprendizado no hipocampo, apoiado por argumentos neurobiológicos.
Goldman et al. (2019) <a href="#">38</a>	Amígdala basolateral		Modelo biofísico baseado em ratos com foco em oscilações gama. Mostraram sincronização de neurônios e supressão seletiva.
Mattera et al. (2020) <a href="#">39</a>	Amígdala e córtex pré-frontal		Modelo para condicionamento e extinção do medo. Destacaram papel do sistema endocanabinóide e da amígdala lateral/central.
Khalid et al. (2020) <a href="#">40</a>	Córtex-hipocampo (modelo quântico)		Primeiro modelo computacional quântico da interação córtico-hipocampal. Resultados consistentes com modelos clássicos.
Davis et al. (2021) <a href="#">41</a>	Amígdala e PFC		Modelo para TEPT em tarefas oculomotoras. Aponta relação entre ativação da amígdala e déficit no controle inibitório.

Autores (Ano)	Estrutura(s)	Mode-	Contexto, Objetivo e Principais Resultados
	lada(s)		
Yamamori e Robinson (2023) <a href="#">42</a>	Amígdala, medo e ansiedade		Modelagem de emoções defensivas com aprendizado por reforço. Mostra vieses negativos em tomada de decisão sob incerteza.
Drzewiecki e Fox (2024) <a href="#">43</a>	Modelos interespécies		Integração entre estudos animais e humanos via modelagem. Proposta para melhorar diagnóstico e tratamento de ansiedade.

# APÊNDICE B – Descrição Estruturada do Programa de Computador Desenvolvido

Este apêndice descreve, de forma estruturada e em linguagem de alto nível, a lógica geral do programa de computador desenvolvido para simular o condicionamento do medo, a extinção e os efeitos do estresse sobre a memória emocional. O modelo é baseado em SNN com múltiplas populações neuronais representando regiões cerebrais envolvidas nos processos de memória e emoção.

## 1. Estrutura Geral do Programa

O programa foi estruturado em três níveis principais:

- **Rotina principal:** coordena a execução dos experimentos, carrega parâmetros iniciais e armazena os resultados;
- **Loop de simulação (por estímulo/contexto):** aplica combinações de entradas ao modelo, executando os ciclos de simulação neuronal;
- **Funções auxiliares:** realizam o cálculo da dinâmica neuronal (LIF), atualização sináptica (STDP), registro temporal (TimeBuffer), avaliação de desempenho e visualização de dados.

## 2. Fases Experimentais Simuladas

O modelo executa múltiplos experimentos, cada contendo sequência de fases que replicam protocolos comportamentais da literatura em neurociência. Cada fase combina:

- **Contexto ambiental** ( $A$ ,  $B$ ,  $C$  ou  $Home$ );
- A presença ou ausência de **estímulo condicionado** ( $CS$ );
- A presença ou ausência de **estímulo não condicionado** ( $US$ ) (ex.: choque).

E fases, que podem incluir:

- **Condicionamento do medo** (ex.:  $AX+$ ): associação entre  $CS$  e  $US$  em contexto  $A$ ;

- **Extinção** (ex.:  $BX$ ): apresentação repetida do  $CS$  sem o  $US$  em novo contexto;
- **Generalização** (ex.:  $CX$ ): teste de resposta condicionada em contexto novo;
- **Repouso** ( $Home/Basal$ ): ausência de estímulos.

### 3. Definição e Aplicação dos Estímulos

A cada ciclo experimental:

- Três vetores de entrada são definidos:
  - **Vetor de contexto**: representa o padrão ambiental específico;
  - **Vetor CS**: ativado ou não, dependendo do ensaio;
  - **Vetor US**: ativado ou não, representando a presença de um estímulo aversivo.
- Esses vetores são aplicados simultaneamente à rede neural, servindo como entradas sinápticas iniciais para as populações sensoriais e contextuais.

### 4. Arquitetura do Modelo Neural

A rede é composta por múltiplas populações de neurônios modelados por meio da equação *Leaky Integrate-and-Fire* (*LIF*). As populações representam estruturas cerebrais como:

- **Hipocampo**:  $EC_{II}$ ,  $DG$ ,  $CA_3$ ,  $CA_1$ ;
- **Amígdala**:  $LA$ ,  $BA$  (dividida em subpopulações  $BA_F$ ,  $BA_E$ ,  $BA_{cck}$ ,  $BA_{fPV}$ ),  $ITC_D$ ,  $ITC_V$ ,  $CeL$  (on e off),  $CeM$ ;
- **Córtex pré-frontal**: regiões  $PL$  e  $IL$ ;
- **Tálamo e LC (locus coeruleus)**: modulação contextual e de estresse.

Cada população possui número definido de neurônios e interconexões sinápticas com pesos específicos.

### 5. Processamento Neuronal

Durante cada passo de tempo:

- Cada neurônio soma os potenciais recebidos das entradas e das conexões de outras populações;
- A equação LIF determina se o potencial atinge o limiar de disparo (*spike*);
- Se o neurônio dispara, seu potencial é reinicializado e o evento é registrado;
- São considerados: correntes excitatórias e inibitórias, ruído gaussiano de baixa amplitude, potenciais de repouso e de pico específicos por tipo de neurônio.

O disparo dos neurônios da *CeM* é interpretado como manifestação de **resposta emocional** (medo).

## 6. Mecanismo de Aprendizado: STDP

Se a resposta do modelo diverge da resposta esperada, a rede ativa um processo de aprendizado baseado em *Spike-Timing-Dependent Plasticity (STDP)*:

- Calculam-se os tempos de disparo pré- e pós-sinápticos;
- As conexões são fortalecidas (LTP) ou enfraquecidas (LTD) de acordo com a diferença temporal entre os disparos;
- O ajuste segue uma curva exponencial, limitado por pesos mínimos e máximos.

## 7. Modulação por Estresse

O programa simula a ação de neuromoduladores:

- O histórico de exposição a estímulos aversivos gera acúmulo de estresse;
- Esse acúmulo altera parâmetros que modulam a excitabilidade sináptica;
- A modulação é representada por funções senoidais, ajustando os ganhos das conexões de acordo com a dinâmica emocional simulada.

## 8. Avaliação do Desempenho

Ao final de cada ciclo:

- Avalia-se se houve resposta emocional apropriada (ativação da *CeM*);
- Calcula-se a taxa de acerto do modelo;

- Registra-se a evolução da atividade neuronal em cada região;
- Verifica-se a eficácia dos ajustes plásticos realizados.

## 9. Execução Múltipla e Análise Consolidada

O experimento completo é repetido com diferentes variações iniciais:

- Permite análise da consistência e robustez do aprendizado;
- Possibilita o estudo da extinção, generalização e recaída de respostas;
- Os dados são consolidados e exportados em matrizes de desempenho.

## 10. Conclusão

O programa desenvolvido permite simular, com alta granularidade temporal e estrutural, os mecanismos computacionais envolvidos na aquisição, extinção e generalização do medo, bem como os efeitos do estresse na plasticidade sináptica. Trata-se de ferramenta para investigação do funcionamento da memória com base em princípios de neurociência computacional.