

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ESPECIALIZAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Luciana de Almeida Cosenza

**INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS OVARIANOS NA MODULAÇÃO DA MEMÓRIA  
DE MEDO**

Belo Horizonte

2025

Luciana de Almeida Cosenza

**INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS OVARIANOS NA MODULAÇÃO DA MEMÓRIA  
DE MEDO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Pós-graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Neurociências.

Orientador(a): Prof. Dr. Leonardo de Oliveira Guarnieri

Belo Horizonte

2025

043 Cosenza, Luciana de Almeida.  
Influência dos hormônios ovarianos na modulação da memória de medo  
[manuscrito] / Luciana de Almeida Cosenza. – 2025.  
52 f.: il. ; 29,5 cm.

Orientador(a): Prof. Dr. Leonardo de Oliveira Guarnieri.  
Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Pós-  
graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, como  
requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Transtornos de Ansiedade. 3. Memória. 4. Medo. 5.  
Estrogênios. 6. Progesterona. I. Guarnieri, Leonardo de Oliveira. II.  
Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III.  
Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

## FOLHA DE APROVAÇÃO

### INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS OVARIANOS NA MODULAÇÃO DA MEMÓRIA DE MEDO

**LUCIANA DE ALMEIDA COSENZA**

Monografia submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS, como requisito para obtenção do certificado de Especialista em NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS.

Aprovada em 25 de fevereiro de 2025, pela banca constituída pelos membros:

Dra. Ana Raquel Pereira Caixeta

NDN

Dr. Flávio Afonso Gonçalves Mourão

Research Scient-Univ.of Illinois Urbana-Champaign

Prof. Leonardo de Oliveira Guarnieri - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 25 de fevereiro de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Flávio Afonso Gonçalves Mourão, Usuário Externo**, em 21/02/2025, às 16:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo de Oliveira Guarnieri, Professor Magistério Superior-Substituto**, em 26/02/2025, às 11:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0),

informando o código verificador **3991120** e o código CRC **98AB3DC2**.

*Este trabalho é dedicado à Lis, sempre minha  
melhor escolha.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Léo pela amizade, pelo apoio, pelos ensinamentos de ciência e vida e, finalmente, pela orientação que me permitiu concluir um ciclo tão rico no estudo e na pesquisa das neurociências.

## RESUMO

A memória de medo é um processo fundamental para a sobrevivência, permitindo a adaptação a estímulos ameaçadores. No entanto, sua consolidação e extinção podem variar significativamente entre os sexos, influenciadas pelos hormônios ovarianos. Este estudo revisa a literatura sobre os efeitos dos estrogênios e da progesterona na modulação da memória de medo, destacando diferenças sexuais nos mecanismos de aquisição, consolidação e extinção dessa memória. Evidências apontam que o estradiol e a progesterona modulam a plasticidade sináptica em estruturas como a amígdala e o hipocampo, impactando a retenção e a supressão do medo condicionado. Além disso, as flutuações hormonais ao longo do ciclo estral influenciam respostas comportamentais e fisiológicas associadas ao medo, podendo contribuir para a maior vulnerabilidade feminina a transtornos de ansiedade e ao Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT). A compreensão desses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas para o tratamento de distúrbios relacionados ao medo.

**Palavras-chave:** Memória de medo; Hormônios ovarianos; Estrogênio; Progesterona; Extinção da memória; Transtornos de ansiedade.

## ABSTRACT

Fear memory is a fundamental process for survival, allowing adaptation to threatening stimuli. However, its consolidation and extinction can vary significantly between sexes, influenced by ovarian hormones. This study reviews the literature on the effects of estrogens and progesterone in modulating fear memory, highlighting sex differences in the mechanisms of acquisition, consolidation, and extinction of this memory. Evidence suggests that estradiol and progesterone modulate synaptic plasticity in structures such as the amygdala and hippocampus, impacting the retention and suppression of conditioned fear. Additionally, hormonal fluctuations throughout the estrous cycle influence behavioral and physiological responses associated with fear, potentially contributing to the higher female vulnerability to anxiety disorders and Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). Understanding these mechanisms is essential for developing more effective and personalized therapeutic approaches for treating fear-related disorders.

**Keywords:** Fear memory; Ovarian hormones; Estrogen; Progesterone; Memory extinction; Anxiety disorders.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 – Classificação de memórias	11
Figura 2 – Processos que envolvem a formação da memória	13

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
1.1 Memória	10
1.2 Memória de medo	13
1.3 Medo condicionado: aquisição, consolidação e extinção	15
1.4 Substratos neurais da memória de medo	18
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>22</b>
2.1 Objetivo Geral	22
2.2 Objetivos Específicos	22
<b>3 METODOLOGIA</b>	<b>23</b>
<b>4 HORMÔNIOS SEXUAIS E A MEMÓRIA DE MEDO</b>	<b>24</b>
4.1 Dimorfismo sexual e a memória de medo	24
4.2 Hormônios ovarianos e a memória de medo	26
4.3 Diferenças sexuais no condicionamento ao medo polimodal	28
4.4 Diferenças sexuais no condicionamento ao medo unimodal	31
4.5 Diferenças sexuais na extinção do medo	34
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>38</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>39</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Memória

A memória é uma função biológica essencial para a sobrevivência, definindo quem somos e nos permitindo usar o passado em benefício do presente e do futuro. Ela nos dá a capacidade de reter informações adquiridas a partir da interação entre o sistema nervoso e o ambiente e recuperá-las posteriormente. Estas informações armazenadas geram uma representação interna das experiências que poderá, em outro momento, ser reconstruída e utilizada, conectando experiências, gerando aprendizagens que guiam nossas tomadas de decisões, influenciando em nossas reações emocionais e fornecendo um senso de continuidade, coerência e sentido em nossas vidas (BISAZ; TRAVALIA; ALBERINI, 2014; JOSSELYN; TONEGAWA, 2020).

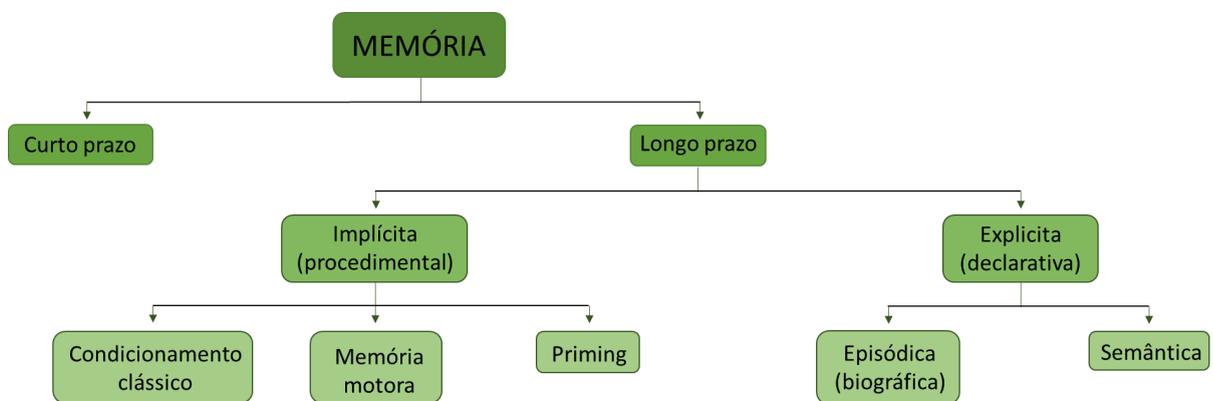
As memórias podem ser classificadas de diferentes formas e sua formação implica em alterações na atividade e organização celular do sistema nervoso. Baseando-se em sua duração, as memórias podem ser divididas em dois tipos: de curto prazo e de longo prazo. A memória de curto prazo retém e recupera informações por um breve período, enquanto a memória de longo prazo armazena dados por períodos mais longos e, por vezes, durante toda a vida. Estas memórias podem, ainda, ser diferenciadas com base em seus processos biológicos: as primeiras dependem de redes neurais já existentes, enquanto as últimas envolvem mudanças estruturais e funcionais nas redes neurais que exigem expressão gênica (TRAVALIA; ALBERINI, 2014; CAMINA; GÜELL, 2017).

Outra maneira de classificar a memória é pela manifestação comportamental, refletindo o uso de redes neurais distintas para o armazenamento e evocação da informação. Nessa classificação tem-se a memória implícita e a memória explícita (BISAZ; TRAVALIA; ALBERINI, 2014).

Memórias implícitas, também conhecidas como procedimentais, correspondem às memórias que estão em nível subconsciente. Não se tratam de processos intelectivos, portanto, são evocadas somente por ações. As memórias implícitas podem ser segmentadas em: priming - que se refere à recuperação não intencional de conteúdo mnemônico induzido por pistas ou dicas que nos chegam tão rapidamente que nem tomamos consciência delas, mas que serão decisivas em nossas decisões futuras (GRAF; SCHACTER, 1985); memórias motoras - adquiridas por repetição, são automáticas, inconscientes, bastante resistentes ao

esquecimento e se relacionam a procedimentos e habilidades motoras que não podem ser explicados verbalmente, mas sim demonstrados por meio de comportamento (FUSTER,2003); e, por fim, em memórias associativas - formadas pelo condicionamento clássico, onde um estímulo neutro assume função similar a de um estímulo incondicionado, sendo estabelecida, portanto, uma relação de contiguidade e pelo condicionamento operante, onde a frequência de uma resposta comportamental é alterada pelas consequências geradas (HENKE, 2010).

As memórias explícitas, também são chamadas de declarativas pois podem ser demonstradas por meio de palavras e dizem respeito a uma categoria de informações que podem ser evocadas de forma consciente. Essas memórias podem ser segmentadas em: episódicas ou biográficas - que dizem respeito a "episódios" de nossas vidas, informações pessoais relacionadas a um determinado momento no tempo, sendo, portanto, responsável pela nossa autobiografia; e memórias semânticas - que dizem respeito a fatos e conceitos, de caráter cultural ou sobre conhecimentos gerais acerca do mundo, bem como a compreensão do significado literal das palavras e do vocabulário (TRAVALIA; ALBERINI, 2014).



**Figura 1. Classificação de memórias.** (Fonte modificada: HENKE et al. 2010).

Para melhor compreender a interação dinâmica entre o ambiente e o sistema nervoso no estabelecimento de uma memória, é útil dividir os processos de formação da memória em etapas sequenciais: aquisição, consolidação e evocação. É válido salientar que uma interferência em uma dessas fases, mas não apenas isso, seria capaz de causar o esquecimento. Contudo, é importante reconhecer que essa divisão simplificada sem sempre captura com precisão a complexidade da realidade, onde essas fases podem se entrelaçar, em muitos casos (DE

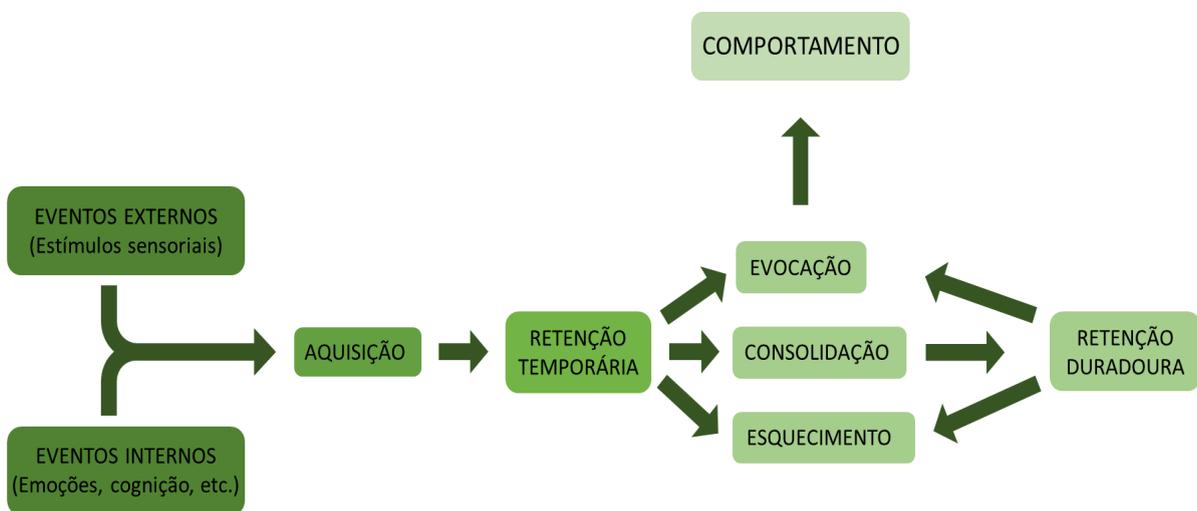
OLIVEIRA ALVARES; DO-MONTE, 2021; DUDAI, 2004; FRANKLAND; KÖHLER; JOSSELYN, 2013).

A aquisição é a etapa inicial de formação da memória, na qual as informações do ambiente são captadas pelos receptores sensoriais e, em seguida, traduzidas e codificadas em traços de memória. Esse processo envolve a modificação do padrão de ativação de grupos neuronais, resultando em uma alteração na organização da rede neural, formando novos engramas (DUDAI, 2004; SCHACTER; WAGNER, 2013). Esta reorganização, por sua vez, só é capaz de acontecer e de se sustentar devido à plasticidade sináptica. A concepção de que o fortalecimento das conexões celulares serve como fundamento para os processos de aprendizagem foi sugerida há mais de cem anos, por Cajal. Modelos como o de Hebb, concebido em 1949, já exploravam a ideia de que essas mudanças sinápticas poderiam induzir ajustes mais substanciais e persistentes no sistema neuronal. Entre os mecanismos plásticos que podem estar relacionados à aquisição, a potenciação de longa duração (LTP) – onde a exposição repetida a um estímulo resulta no fortalecimento sináptico mediado pelo aumento da sinalização glutamatérgica - é um dos mais amplamente estudados. (JOSSELYN; TONEGAWA, 2020; NICOLL, 2017).

Para a manutenção da nova memória, formada após a reorganização neural promovida pelo processo de aquisição, é necessário que o sistema adquira uma certa estabilidade que permita que as alterações na conectividade celular se fortaleçam e o conteúdo da nova memória não se altere de forma expressiva (DE OLIVEIRA ALVARES; DO-MONTE, 2021; DUDAI, 2004). Esse fortalecimento do engrama acontece durante a fase denominada consolidação. A formação da memória não acontece instantaneamente, sua consolidação pode durar de horas a anos, representando um processo quase constante e contínuo uma vez que as memórias são sempre atualizadas por meio da reconsolidação. Pode-se afirmar, portanto, que a consolidação refere-se à alteração do traço de memória ao longo do tempo (DUDAI; KARNI; BORN, 2015). Vale citar ainda que esta fase de consolidação pode ser influenciada ou interrompida por alguns fatores tais como drogas que afetam a síntese de proteínas e de RNA mensageiro, ou pela interferência proveniente de outras memórias (PEREIRA-CAIXETA et al., 2017; PEREIRA et al., 2019).

Por fim, a evocação diz respeito à reativação do engrama, à reconstrução de representações internas a partir de pistas ou sugestões que podem ser ambientais ou internas ao indivíduo. Este processo pode ser percebido e mensurado quando dizemos ou mostramos via comportamentos que nos lembramos de algo (IZQUIERDO, 2011).

Para além da evocação e reconsolidação, um destino alternativo para as memórias é o esquecimento. Este é um mecanismo tão importante quanto os demais para o bom funcionamento da memória, uma vez que a todo o tempo somos expostos a uma grande gama de estímulos e informações que geram alterações plásticas e formação de traços de memória. No entanto, apenas uma pequena parte deles são realmente úteis, o restante pode e deve ser desconsiderado e o esquecimento mantém um equilíbrio nos processos de aquisição e consolidação (DE OLIVEIRA ALVARES; DO-MONTE, 2021; DUDAI, 2004). É imperioso mencionar que o processo de esquecimento não é simples e unicamente resultado de uma aquisição ou consolidação mal-sucedida. A importância que este exerce sobre a manutenção da homeostase, sugere que ele lance mão de estratégias ativas e mais eficientes (GAO et al., 2015; IZQUIERDO, 2011)



**Figura 2. Processos que envolvem a formação da memória.**

## 1.2 Memória de medo

O medo é uma experiência consciente e subjetiva considerada um mecanismo inato de defesa, bem conservado ao longo da evolução, e acionado por estímulos associados a situações perigosas, gerando respostas autonômicas e ajustes fisiológicos direcionados para a autopreservação. Essa capacidade de aprendizado possibilita um ajustamento eficaz à dinamicidade do ambiente (KIM; JUNG, 2006).

Alguns desses estímulos provocam naturalmente uma resposta defensiva, outros podem ser aprendidos prontamente e de forma duradoura. A partir dessa constatação, o medo pôde ser classificado em duas categorias: medo inato e medo condicionado. O medo inato existe independentemente das experiências vividas, já o medo condicionado é aprendido por meio dessas (KIM; JUNG, 2006; SILVA et al., 2016). Diversos tipos de estímulos podem desencadear o medo inato, incluindo a agressividade de co-específicos, a proximidade de um predador, aspectos ambientais como altura em relação ao solo, e estímulos sensoriais internos como a sensação de dor. Mesmo complexos e envolvendo múltiplos sentidos, alguns componentes discretos desses estímulos são capazes de evocar o medo inato, como uma sombra (pista visual) ou o odor de um predador (pista olfatória), que representam ameaça (SILVA et al., 2016).

Por sua vez, o medo condicionado, como já mencionado, surge da experiência, estabelecendo uma memória associativa entre um estímulo aversivo/nocivo e um estímulo ambiental neutro (FANSENLOW, 1980).

As memórias de medo condicionado podem ser categorizadas de acordo com o tipo de estímulo. A memória de medo condicionado "à pista" (cued fear memory) advém do pareamento do estímulo condicionado com um estímulo unimodal, ou seja, composto por uma única pista. Já a memória de medo contextual refere-se ao pareamento do estímulo condicionado com um estímulo polimodal, composto pelo contexto, reunindo vários aspectos (visuais, olfativos, auditivos, táteis) de um ambiente (SMITH; BULKIN, 2014).

O condicionamento de animais em laboratório foi estudado e demonstrado por Ivan Pavlov em 1927. Neste paradigma denominado condicionamento Pavloviano ou condicionamento clássico, um estímulo inofensivo, como um contexto específico ou uma pista distinta tal como um som, uma luz ou um cheiro, é apresentado conjuntamente com um evento aversivo, como por exemplo um choque elétrico na pata. O evento aversivo induz respostas de medo, representando assim um estímulo não condicionado (US); o estímulo neutro previamente adquire propriedades aversivas por meio de um processo de aprendizagem associativa e, assim, torna-se o estímulo condicionado (CS). Quando apresentado sozinho, o CS evocará respostas de medo, verificadas pela constatação do aumento do comportamento defensivo, da liberação de hormônios do estresse e da ativação do sistema nervoso simpático (DURVACI; PARE, 2014; TOVOTE et al., 2015).

### 1.3 Medo condicionado: aquisição, consolidação e extinção

Tanto os processos de aquisição da memória de medo de curto prazo quanto os de longo prazo podem ser investigados usando o protocolo de condicionamento ao medo. A fase de aquisição desta memória é tipicamente caracterizada por um aumento gradual na expressão da resposta de medo diante do estímulo condicionado quando múltiplos pareamentos CS-US são apresentados durante o treinamento. Porém, vale dizer que o pareamento CS+US por si só não é suficiente para gerar esse tipo de memória. É necessário estabelecer uma relação de contingência entre eles, ou seja, o CS deve ser um preditor fidedigno do US (FANSENLOW, 1980).

Entre os processos envolvidos na aquisição da memória de medo, a potenciação de longa duração (LTP – do inglês: long-term potentiation) é um dos principais. A LTP viabiliza o fortalecimento sináptico, por meio do aumento da sinalização glutamatérgica, diante da exposição repetida a um determinado estímulo. Nesse mecanismo, o glutamato, quando liberado, se liga aos receptores de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA), ionotrópicos, abrindo canais que permitem o influxo de cátions. Esse influxo resulta na despolarização celular, o que, por sua vez, promove a abertura de outro receptor ionotrópico glutamatérgico, o N-metil-D-aspartato (NMDA). Vale ressaltar que, como a abertura do canal NMDA não depende apenas da ligação do glutamato, uma vez que seu poro está bloqueado por íons de magnésio durante o repouso do potencial de membrana, a sequência temporal dos eventos é crucial. A despolarização promovida pelos receptores AMPA expulsa o íon de magnésio do poro do receptor NMDA permitindo o influxo de cátions, principalmente de cálcio, que, no interior da célula, atuará como sinalizador intracelular e promoverá mudanças na organização celular no intuito de favorecer a manutenção da LTP (GOOSENS; MAREN, 2004).

A potenciação de longa duração pode ser dividida em duas fases: LTP inicial, cujo início ocorre após o aumento das concentrações intracelulares de cálcio e caracteriza-se por ser independente de síntese proteica, e LTP tardia, dependente de transcrição gênica e da síntese de novas proteínas. Na fase inicial, receptores armazenados no meio intracelular são inseridos na membrana plasmática, facilitando futuras despolarizações. Já a manutenção do influxo de cálcio por um período maior, marca da fase tardia, aumenta a transcrição gênica ao ativar os fatores de transcrição (GOOSENS; MAREN, 2004).

O fortalecimento das sinapses entre os neurônios ativados mediante a apresentação do estímulo os conecta em uma rede denominada engrama. A formação de um novo engrama reorganiza a circuitaria e, posteriormente a essa reorganização, é necessário que se atinja, novamente, uma certa estabilidade para que as alterações na conectividade celular se estabeleçam de forma mais duradoura e o conteúdo da nova memória não se altere de forma significativa (DE OLIVEIRA ALVARES; DO-MONTE, 2021; DUDAI, 2004). Esse processo de estabilização da memória começou a ser estudado no início do século 20 por Müller e Pilzecker, e estes pesquisadores postularam que a formação da memória não era um processo instantâneo e que, após sua aquisição, a memória passa pela consolidação (RUNYAN et al., 2019).

A consolidação pode durar de horas a anos e é um processo contínuo, já que as memórias são constantemente atualizadas através da reconsolidação (ROEDIGER; DUDAI; FITZPATRICK, 2007). No entanto, é possível diferenciar entre uma fase inicial de estabilização, que é mais curta, e a consolidação sistêmica, um processo paralelo que depende da integração de diferentes substratos neurais. Como essas duas etapas ocorrem simultaneamente ao longo do tempo, separá-las com precisão é desafiador, especialmente nas fases mais avançadas após a aquisição, como a consolidação tardia (KATCHE; CAMMAROTA; MEDINA, 2013).

A fase inicial, conhecida como consolidação celular, ocorre em apenas algumas horas após a aquisição e envolve mecanismos de plasticidade celular que aumentam a eficiência sináptica (ASOK et al., 2019). Esse aumento pode ocorrer tanto em nível funcional, com alterações na atividade e no limiar de ativação celular e na excitabilidade intrínseca, quanto em nível estrutural, envolvendo mudanças na estrutura celular e sináptica, como na sinaptogênese (YOUSUF et al., 2020). Durante essa etapa, a memória pode ser manipulada ou interrompida por diferentes fatores, como drogas que afetam a síntese proteica e de mRNAs ou pela interferência de outras memórias (PEREIRA-CAIXETA et al., 2017; PEREIRA et al., 2019).

O processo de consolidação sistêmica, por sua vez, pode levar de horas a meses, depende da comunicação entre estruturas corticais e subcorticais e resulta na formação de memórias de longa duração. Essas memórias podem ser classificadas em recentes e remotas. Em humanos, considera-se que as memórias de longa duração recentes duram de semanas a

meses, enquanto as remotas duram de meses a anos, podendo persistir por toda a vida do indivíduo (ROESLER; MCGAUGH, 2019).

Uma vez adquirido um novo traço de memória de medo, caso ele se sustente através dos processos de consolidação, sua evocação pode ser induzida e avaliada apresentando-se o CS isoladamente em um contexto novo ou pela reexposição ao contexto de condicionamento. A partir dessa interação que ocorre entre o ambiente e o traço de memória, pode haver uma reativação e, conseqüentemente, uma alteração comportamental resultante da atividade do engrama (JOSSELYN; TONEGAWA, 2020).

Outro destino possível para as memórias, para além da evocação, é o esquecimento. Esse mecanismo é tão crucial para o funcionamento adequado da memória quanto os outros mencionados, já que diariamente somos expostos a múltiplos estímulos e experiências que resultam em mudanças plásticas e na formação de traços de memória. Considerando que nem todas essas memórias são úteis, é necessário um mecanismo que contrabalance os processos de aquisição e consolidação (DE OLIVEIRA ALVARES; DO-MONTE, 2021; DUDAI, 2004).

Apresentações repetidas do CS na ausência do US resultam na diminuição da resposta condicionada, o que reflete um processo de aprendizagem dependente do contexto denominado extinção. Trata-se de um processo ativo que gera um novo aprendizado que suprime o traço de memória de medo original. A extinção, todavia, não é capaz de apagar completamente o medo condicionado, uma vez que as memórias de medo podem apresentar recuperação espontânea ao longo do tempo quando o CS é apresentado. Além disso, o medo do estímulo condicionado pode ser restabelecido pela exposição única ao estímulo incondicionado (TOVOTE et al., 2015).

O modelo de extinção do medo condicionado tem sido amplamente empregado e os circuitos neurais envolvidos têm sido largamente investigados, considerando sua relevância na compreensão de distúrbios psicológicos como a ansiedade e o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). É notório que indivíduos que apresentam o TEPT frequentemente apresentam dificuldades em inibir ou extinguir os medos adquiridos em eventos traumáticos, sugerindo disfunção no circuito de extinção nesses sujeitos (GRAHAM; MILAD, 2011).

#### 1.4 Substratos neurais da memória de medo

O condicionamento pavloviano é um modelo poderoso para estudar os substratos neurais da aprendizagem associativa e os mecanismos de formação da memória de medo. As buscas pelas bases neurofisiológicas da memória aversiva começaram no início dos anos 1960 com a observação de que um estímulo auditivo pareado com um choque elétrico modifica os potenciais de campo de populações celulares responsivas a estímulos auditivos em gatos e ratos. Estudos subsequentes mostraram mudanças induzidas pelo condicionamento na atividade de disparo evocado em várias áreas do cérebro, incluindo o mesencéfalo, tálamo e córtex. Essas mudanças pareciam ser associativas porque não foram observadas antes do condicionamento (TOVOTE et al., 2015; MAREN, QUIRK, 2004).

Notavelmente ausente nos primeiros estudos, a amígdala foi posteriormente identificada como uma estrutura que desempenha um papel crítico na aquisição e expressão de memórias de medo pavlovianas. Seu destaque teve início com um importante estudo de Kapp e colaboradores que mostrou que lesões no núcleo central da amígdala impediu a resposta - de aumento da frequência cardíaca – diante de um estímulo condicionado em coelhos. Esta resposta é consistente como a modulação que este núcleo exerce sob os centros mesencefálicos e hipotalâmicos responsáveis pela expressão de medo. Posteriormente, LeDoux e outros pesquisadores descobriram projeções diretas do tálamo auditivo para a amígdala em ratos, e verificaram que essas são vitais para o sucesso do condicionamento auditivo do medo (TOVOTE et al., 2015).

A amígdala, ou complexo amigdalóide, é um conjunto heterogêneo de núcleos localizados no lobo temporal. Os núcleos envolvidos na aprendizagem do medo podem ser divididos em duas principais subáreas - a amígdala basolateral (BLA) e a amígdala central (CEA) - que diferem em tipos celulares e organização funcional. A BLA, semelhante ao córtex, é composta principalmente por neurônios glutamatérgicos de projeção espinhosa, com uma proporção menor de interneurônios GABAérgicos. Essa região inclui os núcleos da amígdala lateral (LA), basal (BA) e basal medial (BMA). A CEA, por sua vez, assemelha-se ao estriado e é composta por neurônios espinhosos médios GABAérgicos, muitos dos quais projetam-se para áreas cerebrais envolvidas em comportamentos defensivos (SWANSON; PETROVICH, 1998; SAH, et al., 2003).

Acredita-se que a plasticidade dependente da atividade neural nos núcleos da amígdala, especialmente no núcleo lateral (LA), é o que possibilita a reorganização neural que viabiliza a aprendizagem do medo. Muitos dos mecanismos por meio dos quais ocorre a plasticidade sináptica foram estudados em ambientes controlados, em preparações *in vitro* ou em fatias *ex vivo*, levantando questões sobre sua relevância para a plasticidade *in vivo*. Há evidências consistentes de que os receptores de glutamato do tipo NMDA (NMDAR) desempenham um papel crucial nos aferentes sensoriais do LA que possibilitam a plasticidade (PAPE, PARE, 2010; ORSINI, 2012). O bloqueio farmacológico dos NMDARs não apenas abole o condicionamento ao medo em nível comportamental, mas também afeta seus correlatos fisiológicos no núcleo lateral (MISERENDINO, 1990).

A plasticidade induzida pelo condicionamento no LA não só ocorre antes da observada no córtex e no tálamo, como desenvolve-se mais rapidamente do que a resposta comportamental condicionada e, portanto, é considerada a primeira via a se ativar tendo como resultado final o comportamento de medo condicionado. (ROGAN, et al., 1997; QUIRK et al., 1997). Apoiando-se na ciência que um subconjunto de células no LA desenvolve plasticidade durante o condicionamento ao medo, tornando-se responsivas a um estímulo condicionado, estudos utilizando gravações extracelulares *in vivo*, silenciamento neuronal e análises de genes imediatos revelaram que entre 10 e 40% dos neurônios no LA são ativados pelo condicionamento ao medo, e a mesma rede ou parte dela é reativada durante a expressão do medo (HERRY et al., 2008; AN, et al., 2012; GHOSH, CHATTARIJ, 2015). Alinhado a esses dados, um estudo realizado por Kim e colaboradores em 2014 mostrou que a reativação de uma rede de neurônios esparsa no LA, que foi previamente recrutada para a memória aversiva, é suficiente para induzir comportamentos de medo, mesmo em contextos novos. Um fenômeno semelhante foi observado no hipocampo dorsal, onde a reativação da rede que codifica uma memória de medo contextual induz o comportamento de congelamento em um contexto novo. Outros estudos mostraram, ainda, que a ativação optogenética dos neurônios de projeção do LA pode substituir, ao menos em parte, o estímulo não condicionado durante o processo de condicionamento. Além disso, já foi demonstrado que memórias de medo condicionadas podem ser reversivelmente inativadas por meio da depressão optogenética dos aferentes sensoriais para o LA (JOHANSEN, et al, 2010; NABAVI et al., 2014).

Para uma boa compreensão dos mecanismos moleculares e celulares da plasticidade subjacentes ao condicionamento ao medo *in vivo*, é fundamental considerar a atuação dos

interneurônios inibitórios, que servem como elementos de controle regulatório do circuito exercendo nele uma inibição GABAérgica. Estudos iniciais in vitro mostraram que a indução de plasticidade sináptica em aferências glutamatérgicas requer que o controle inibitório feedforward seja temporariamente diminuído. Trabalhos in vivo exploraram como a organização e a função dos interneurônios na BLA controlam a atividade evocada por vias sensoriais dos neurônios de projeção da BLA durante a aprendizagem. Por meio da optogenética e dados combinados de registros in vivo e in vitro revelou-se que as associações entre o estímulo condicionado e o estímulo incondicionado durante o condicionamento ao medo são mediadas pela interação entre subtipos de interneurônios definidos. Este mecanismo possivelmente é o que a associação de um sinal dendrítico induzido pelo estímulo condicionado com um sinal de atividade mais difundido induzido pelo estímulo incondicionado (SZINYEI, et al., 2007; POLEPALLI, et al., 2010; RAINNIE, et al., 2006).

Embora a aquisição e a expressão do medo condicionado dependam da plasticidade associativa no núcleo lateral, as respostas ao medo são mediadas por uma rede neural distribuída e altamente interconectada de regiões do prosencéfalo. As alterações neurais induzidas pelo condicionamento ao medo em respostas aos estímulos condicionados não se limitam apenas à amígdala, mas também foram observadas nos núcleos auditivos e multimodais do tálamo, córtex auditivo, mPFC e hipocampo (QUIRK, et al., 1997; COURTIN et al., 2014).

Pesquisas demonstraram que microcircuitos de ação desinibitória local no córtex pré-límbico (PL), uma região no córtex pré-frontal medial (mPFC), desempenham um papel crucial no controle da expressão do comportamento de medo (SENN, et al., 2014). O PL recebe projeções diretas de uma população de neurônios da amígdala basolateral (BA) que estão ativos durante estados de alta intensidade de medo. Essas projeções da BA são essenciais para o controle das respostas de medo no PL, e interações recíprocas entre o PL e a BA podem fundamentar o ajuste dos ritmos teta associados à discriminação bem-sucedida de estímulos após o condicionamento ao medo. Essas referidas respostas resultam da desinibição e disparo sincronizado de neurônios de projeção do PL, um processo mediado pela liberação da inibição mediada por interneurônios locais. Esses achados se somam a um corpo crescente de literatura que caracteriza a organização intrincada de conjuntos de interneurônios em áreas corticais e subcorticais, identificando os microcircuitos desinibitórios como

características-chave das redes neurais que medeiam aprendizado e memória (PI, et al., 2013; COBB, et al., 1995).

O ajuste do ritmo teta durante a expressão do medo também ocorre, de forma semelhante, entre o LA e o hipocampo. Como as respostas de medo podem ser específicas ao contexto e porque se sabe que o hipocampo codifica informações contextuais, é concebível que as interações hipocampo-amígdala sejam importantes para a modulação contextual do medo. Nessa linha, a projeção da BLA para o córtex entorrinal, que por sua vez fornece uma entrada importante para a formação hipocampal, foi recentemente demonstrada contribuir para o condicionamento ao medo contextual (HERRY et al., 2008; AN, et al., 2012; SENN, et al., 2014).

Em resumo, para que ocorra essa associação entre o contexto ou a pista e o estímulo incondicionado (US), os animais primeiro precisam formar uma representação do contexto. Nesse primeiro passo, elementos de um ambiente (iluminação, sons, odores, espaço) se tornam vinculados em uma representação contextual unitária. Em seguida, devem associar esse contexto codificado com um estímulo aversivo (LEDOUX, 2000).

O condicionamento ao medo, seja ele unimodal ou polimodal, e a extinção da memória de medo requerem interações entre, o hipocampo, a amígdala e o córtex. O hipocampo é essencial para codificar as propriedades espaciais do contexto, consistente com seu papel na representação e navegação espacial. A amígdala é crucial para integrar as informações sensoriais sobre pistas e contexto com a percepção do estímulo aversivo. As regiões corticais incluem áreas do córtex pré-frontal medial - em roedores - o córtex prelimbico (PL) e o córtex infralímbico (IL); e em humanos as regiões corticais análogas - o córtex cingulado anterior dorsal e o córtex pré-frontal ventromedial - respectivamente. Essas regiões corticais processam aspectos tanto espaciais quanto emocionais do condicionamento ao medo contextual (TOVOTE et al., 2015).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

O objetivo deste trabalho é investigar a influência dos hormônios ovarianos, especialmente o estradiol e a progesterona, na consolidação e extinção da memória de medo, analisando como essas flutuações hormonais podem modular os processos neurais envolvidos na retenção e supressão do medo condicionado.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Revisar a literatura científica sobre os efeitos dos hormônios ovarianos na plasticidade sináptica e nas estruturas neurais associadas à memória de medo, como a amígdala e o hipocampo.

- Comparar diferenças sexuais na aquisição, consolidação e extinção da memória de medo, destacando o impacto das variações hormonais ao longo do ciclo estral.

- Examinar a relação entre os hormônios ovarianos e a vulnerabilidade a transtornos de ansiedade, como o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), considerando possíveis mecanismos neurobiológicos subjacentes.

- Discutir implicações terapêuticas, explorando como a regulação hormonal pode contribuir para o desenvolvimento de abordagens mais eficazes e personalizadas no tratamento de distúrbios relacionados ao medo.

### 3 METODOLOGIA

Para a realização deste estudo, foi conduzida uma revisão narrativa da literatura sobre a influência dos hormônios ovarianos na consolidação e extinção da memória de medo. Essa abordagem permitiu uma análise abrangente do tema dentro do campo da neurociência cognitiva, favorecendo a identificação de padrões, a relação com estudos anteriores e a proposição de novas perspectivas. A revisão narrativa é um método sistemático e organizado que possibilita mapear o conhecimento existente e destacar lacunas na literatura (BRUM et al., 2015).

A pesquisa foi realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS, SciELO e PubMed, além de incluir materiais recomendados por especialistas na área. Foram selecionadas referências publicadas em inglês e português, garantindo uma visão ampla do tema. Em dezembro de 2023, foi conduzida uma busca avançada, utilizando os seguintes descritores: Fear memory, Ovarian hormones, Estrogen, Progesterone, Memory extinction e Anxiety disorders, sem restrição temporal.

Os periódicos identificados foram mapeados e analisados. Inicialmente, os artigos foram triados pela leitura de seus resumos, permitindo a exclusão daqueles que, embora relacionados às neurociências, não abordavam diretamente o tema central desta revisão. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos com resumo completo disponível, acessíveis gratuitamente ou por meio do acesso institucional da UFMG, publicados em português e/ou inglês, e cuja abordagem fosse relevante para os objetivos do estudo.

Além dos artigos científicos, livros, manuais e programas indicados por especialistas também foram considerados. Após análise criteriosa, foram selecionados capítulos específicos que contribuíram significativamente para a fundamentação teórica e desenvolvimento da pesquisa. Essa estratégia garantiu a robustez da revisão, permitindo uma compreensão aprofundada sobre os efeitos dos hormônios ovarianos na memória de medo e suas implicações nos transtornos de ansiedade.

## **4 HORMÔNIOS SEXUAIS E A MEMÓRIA DE MEDO**

### **4.1 Dimorfismo sexual e a memória de medo**

Em humanos, as diferenças de gênero resultam de uma combinação entre sexo biológico e gênero, um termo que engloba tanto a autopercepção quanto a percepção societal do sexo. O gênero é influenciado por fatores psicológicos e culturais. Em roedores, as diferenças de sexo são devidas apenas ao sexo biológico, determinado pelos cromossomos sexuais. De fato, as diferenças sexuais podem ser vistas como um indicador de fatores como genes ligados ao sexo ou hormônios (MAUVAIS-JARVIS, et al., 2020).

Embora examinar como as diferenças sexuais nas respostas ao medo se manifestam ao nível neuronal em modelos animais tenha considerável importância translacional, a distinção entre essas respostas do cérebro e do corpo e os sentimentos conscientes de medo e ansiedade não pode ser diretamente explorada usando animais. Conquanto os animais não humanos possam detectar ameaças e responder defensivamente, não podemos determinar se eles também experimentam sentimentos subjetivos conscientes de medo (LEDOUX; PINE, 2016).

Homens e mulheres geralmente apresentam desempenhos similares em diversas tarefas de memória, o que não surpreende, dada a similaridade nas estruturas e funções neurais entre os sexos. No entanto, há tarefas onde as diferenças são evidentes: mulheres tendem a se sair melhor em tarefas de memória verbal, enquanto homens geralmente se destacam em tarefas de memória espacial (KEISER; TRONSON, 2016).

A exclusão de fêmeas nos estudos de memória baseava-se em duas suposições: a memória é crucial para a sobrevivência de ambos os sexos e há mais semelhanças que diferenças nos cérebros de machos e fêmeas (KEISER; TRONSON, 2016). Embora a memória continue sendo crucial para ambos os sexos, a suposição de semelhança cerebral foi questionada. Estudos mais avançados revelaram diferenças sexuais generalizadas no cérebro, que afetam estratégias comportamentais e mecanismos moleculares durante a formação e recuperação de memórias (GRUENE et al., 2015; KOROL, WANG, 2018; MAREN et al., 1994). Mesmo em tarefas onde o desempenho é similar, humanos e animais utilizam diferentes estratégias. Em tarefas de navegação espacial, por exemplo, ratos machos e fêmeas adotam estratégias comportamentais distintas e apresentam diferenças nos circuitos neurais e mecanismos moleculares (GRUENE et al., 2015).

Relatórios epidemiológicos consistentemente mostram que as mulheres têm o dobro de risco de desenvolver transtornos de ansiedade em comparação aos homens. Isso se aplica a vários tipos de transtornos de ansiedade, como ansiedade social, generalizada, pânico, fobias e TEPT (BRESLAU, 2009; BRESLAU et al., 1997; KESSLER et al., 1994; KESSLER et al., 2012). As mulheres são mais intensamente afetadas pelos sintomas de ansiedade, resultando em uma pior qualidade de vida comparada aos homens (BRESLAU et al., 1998). Mulheres apresentam maior severidade dos sintomas de pânico, com maior frequência de ataques, e têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver TEPT após um trauma, com sintomas mais graves e persistentes (KESSLER et al., 2005; BRESLAU et al., 1998). Essas diferenças permanecem mesmo quando se controlam variáveis como causa e gravidade do trauma (OLFF et al., 2007).

O TEPT é caracterizado por memórias traumáticas persistentes e respostas exageradas de medo, requerendo a experiência de eventos traumáticos que resultam em memórias intrusivas, pesadelos e evitação de estímulos relacionados ao trauma, combinados com sintomas de ansiedade, como hipervigilância (BRESLAU et al., 1998).

As razões para a maior prevalência de transtornos de medo e ansiedade nas mulheres incluem interações complexas entre fatores neurobiológicos, fisiológicos e socioculturais (TOLIN; FOA, 2006). Compreender as diferenças sexuais nos processos de memória de medo é crucial para desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes para homens e mulheres, uma vez que esses transtornos estão associados a anormalidades na aprendizagem e extinção do medo (ROTHBAUM; DAVIS, 2003). As diferenças entre os sexos em circuitos neurais e mecanismos moleculares influenciam a aquisição, consolidação, evocação e extinção da memória de medo (KEISER; TRONSON, 2016), e dimorfismos sexuais no cérebro influenciam a propensão a utilizar diferentes circuitos durante tarefas de memória, mesmo quando o desempenho é semelhante (KEISER; TRONSON, 2016).

Influências cromossômicas e hormonais resultam em diferenças sexuais no desenvolvimento neural e na expressão gênica no cérebro ao longo da vida (ARNOLD; MCCARTHY, 2016). Mulheres podem ter maior risco de transtornos de ansiedade durante fases de flutuações hormonais, como puberdade, menstruação, gravidez, pós-parto e menopausa, sugerindo uma influência dos hormônios sexuais na ansiedade (COVER, MAENG, LEBRÓN-MILAD, MILAD, 2014; LEBRON-MILAD, MILAD, 2012).

Durante a vida adulta, os hormônios também impactam a memória e a plasticidade sináptica (KOSS; FRICK, 2017). Tem-se como exemplo o estradiol, que em níveis fisiológicos, correlaciona-se com maior volume do hipocampo e aumento das espinhas dendríticas, melhorando a plasticidade sináptica e a aprendizagem espacial. No entanto, em níveis elevados, o estradiol pode prejudicar o condicionamento ao medo e a memória espacial em fêmeas (BARHA; GALEA, 2010).

#### **4.2 Hormônios ovarianos e a memória de medo**

Os hormônios sexuais são derivados da molécula de colesterol e sua síntese ocorre em diferentes locais, sendo as gônadas as principais produtoras. Os ovários produzem estrogênios e progesterona enquanto as células de leydning, nos testículos, são sintetizadoras de testosterona (CUI, et. al., 2013).

No entanto, vale ressaltar que a biossíntese dos esteróides sexuais também ocorre em outros tecidos, dentre eles o tecido adiposo, as glândulas adrenais e a placenta durante a gravidez. Quando secretados, estes hormônios entram na circulação sanguínea ligados às proteínas plasmáticas e são distribuídos aos tecidos alvo. No cérebro, tanto astrócitos como oligodendrócitos e também neurônios de estruturas como o córtex cerebral, hipocampo, bulbo olfatório, tálamo, hipotálamo, algumas regiões do mesencéfalo basal, amígdala, cerebelo e tronco encefálico, têm a capacidade de converter, em algum grau, o colesterol em estradiol e progesterona, tornando-o tanto um tecido alvo quanto um local de síntese (CUI, et. al., 2013; MICEVYCH; SINCHAK, 2008).

Ademais, é relevante levar em consideração que os níveis de esteróides sexuais produzidos em tecidos periféricos interferem de forma significativa na concentração desses hormônios tanto no SNC, quanto no líquido cefalorraquidiano (HILL et. al., 2016).

Os estrogênios, além da função reprodutiva, também desempenham papéis regulatórios importantes em vários outros processos biológicos, como metabolismo e homeostase, diferenciação celular, proliferação e apoptose, processos inflamatórios, funcionamento e plasticidade neural, neuroproteção e processos cognitivos (AZCOITIA, et. al, 2011). A progesterona também desempenha outras múltiplas funções, dentre elas, a regulação de processos inflamatórios, função mitocondrial, regeneração tecidual, metabolismo, processos

cognitivos, neurogênese, regeneração, mielinização e recuperação do cérebro pós trauma (GRAHAM, et. al. 1997).

Independentemente do local onde são produzidos, as ações dos esteróides sexuais ocorrem por meio da ligação de moléculas desses hormônios a receptores específicos em células de tecidos alvos. Assim, a sinalização de estrogênios é mediada por receptores de estrogênios (ERs), que incluem os receptores de membrana, GPR30 (receptor de estrogênio acoplado à proteína G) e ER-X, e os receptores nucleares ER $\alpha$  (receptor de estrogênio alfa, também conhecido como ERS1) e ER $\beta$  (receptor de estrogênio beta ou ERS2). Os ERs de membrana atuam em mecanismos não-genômicos e os eventos em resposta à sua ativação ocorrem em minutos ou mesmo segundos. Já os receptores nucleares respondem lentamente ao longo de horas ou dias pois sua resposta envolve transcrição gênica (GRAHAM, et. al. 1997; CUI, et. al., 2013).

No cérebro, os ERs estão amplamente distribuídos, sendo encontrados na amígdala, hipotálamo, hipocampo, córtex cerebral, substância cinzenta periaquedutal, tálamo, núcleo da rafe, núcleo rubro da estria terminal, substância negra, área pré óptica, locus ceruleus, núcleo da espinha trigeminal, núcleo tegmentar anterior oliva inferior, oliva superior e cerebelo (CUI, et. al., 2013).

Durante os ciclos estrais humanos e de roedores, os níveis de estrogênio e progesterona flutuam. Em roedores, o ciclo estral consiste em quatro estágios de aproximadamente 12 a 24 horas de duração: proestro, estro, metaestro e diestro, que podem ser caracterizados por flutuações nos níveis do estrogênio - 17 $\beta$  estradiol (E2). Os níveis de E2 estão elevados durante o proestro e o início do estro, diminuem durante o metaestro e começam a aumentar novamente durante o diestro (TAXIER et al., 2020). Em humanos, o ciclo menstrual tem uma duração média de vinte e oito dias, com níveis flutuantes de estrogênio e progesterona. A fase folicular começa no primeiro dia da menstruação e termina na ovulação no 14<sup>o</sup> dia, seguida pela fase lútea. Os níveis de E2 atingem o pico no final da fase folicular e aumentam novamente durante a fase lútea média, enquanto a progesterona atinge o pico na fase lútea média. Os níveis tanto de E2 quanto de progesterona são mais baixos no início da fase folicular e no final da fase lútea (AZCOITIA, et. al, 2011).

### 4.3 Diferenças sexuais no condicionamento ao medo polimodal

Conforme discutido anteriormente, em experimentos laboratoriais, as memórias de medo contextual são estudadas - em roedores - por meio da associação entre um estímulo condicionado neutro (contexto) e um estímulo incondicionado aversivo (de natureza ameaçadora) (KEISER et al., 2016). Existem evidências que sugerem que as fêmeas apresentam uma aquisição mais lenta de representações contextuais, ou seja, intervalos curtos entre a exposição ao contexto e a aplicação de um choque nas patas prejudicam seletivamente a aprendizagem em fêmeas (WILTGEN et al., 2001). A ideia de que os machos são mais eficazes na codificação de representações contextuais é reforçada por estudos que demonstram que os machos exibem um condicionamento de medo ao contexto mais forte do que as fêmeas (MAREN et al., 1994; MIZUNO et al., 2012).

Deficiências no processamento contextual podem resultar em respostas comportamentais inadequadas. O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é um exemplo claro, no qual as memórias de eventos traumáticos são frequentemente revividas em ambientes neutros ou seguros (RESSLER; MAYBERG, 2007). Uma possível explicação para os níveis reduzidos do comportamento de congelamento em fêmeas diante de contextos aversivos pode estar relacionada a diferentes respostas comportamentais ao contexto. Por exemplo, quando ratos têm a oportunidade de evitar um contexto aversivo, as fêmeas tendem a entrar mais frequentemente no braço seguro de um labirinto em Y, sugerindo que elas podem expressar a memória do medo por meio de uma resposta de evitação mais ativa (SHANAZZ et al., 2002).

Diversos estudos investigaram os efeitos do estradiol em áreas encefálicas envolvidas na circuitaria do medo. A administração exógena de E2 aumenta a densidade de espinhas dendríticas em neurônios piramidais na região CA1 do hipocampo, na amígdala e no córtex pré-frontal (DE CASTILHOS et al., 2008; WOOLLEY; MCEWEN, 1993;). No hipocampo, o E2 eleva a ligação do glutamato aos receptores NMDA e melhora a potenciação de longo prazo (LTP) nas sinapses entre neurônios das áreas CA3 e CA1 (WOOLLEY et al., 1997; FOY et al., 1999).

Os efeitos do E2 no condicionamento ao medo contextual parecem variar conforme a dose e a duração do tratamento. O tratamento crônico com estrogênio em camundongos ovariectomizados aumenta o condicionamento ao medo em um contexto e eleva a expressão

do mRNA do hormônio liberador de corticotrofina no núcleo central da amígdala (JASNOW et al., 2006). Níveis elevados persistentes de E2 (1000 nM ou 50 µg) aumentam tanto o condicionamento ao medo contextual quanto os comportamentos semelhantes à ansiedade no labirinto em cruz elevado, enquanto doses mais baixas (200 nM, 0,05 µg ou 5 µg) não produzem esses efeitos (MCDERMOTT et al., 2015; MATSUMOTO et al., 2018).

Para investigar os efeitos crônicos do E2, ele geralmente é administrado via água de beber ou através de implantes de cápsulas em fêmeas ovariectomizadas. Entretanto, quando o E2 é administrado por injeção única antes dos testes comportamentais, os efeitos observados são diferentes. Uma injeção de uma dose elevada de E2 (10 µg, s.c.) 30 minutos ou 4 horas antes do treinamento prejudica o condicionamento ao medo contextual, enquanto doses baixas (0,3 µg, s.c.) de E2 facilitam tanto o condicionamento quanto a memória de trabalho espacial (BARHA et al., 2010). Em fêmeas com ciclo estral natural não foi encontrado efeito significativo do ciclo estral no condicionamento ao medo contextual (KEISER et al., 2017).

Curiosamente, evidências indicam que, durante a expressão do condicionamento ao medo contextual em roedores, os machos tendem a ativar mais o hipocampo, enquanto as fêmeas ativam mais a amígdala basolateral. Em machos, a recuperação da memória de medo contextual aumenta a atividade de FOS nas regiões CA1 proximal e distal, CA3 e giro denteado do hipocampo, mais do que em fêmeas. Em contrapartida, a expressão do medo contextual eleva a atividade de FOS na amígdala basolateral em fêmeas mais do que em machos (KEISER et al., 2017).

Se os machos dependem mais dos processos hipocámpais do que as fêmeas, paradigmas de treinamento que favorecem o processamento hipocámpal devem resultar em maior condicionamento ao medo nos machos. De fato, quando o intervalo entre a exposição ao contexto e a aplicação do choque no pé é reduzido, os machos adquirem um condicionamento ao medo contextual mais forte do que as fêmeas. Similarmente, um estudo de fMRI em humanos mostrou maiores mudanças na ativação da amígdala durante o condicionamento ao medo em mulheres comparadas a homens (LEBRÓN-MILAD; MILAD, 2012).

Em humanos, muitos transtornos de ansiedade e TEPT são caracterizados por uma incapacidade de reduzir as respostas de medo em contextos não ameaçadores. Em vez disso, as respostas de medo são generalizadas para contextos neutros ou seguros. Foi demonstrado que ratos e camundongos fêmeas mostram uma generalização mais forte do medo para um

contexto semelhante, porém, distinto do contexto de treinamento (KEISER, et al., 2017). As diferenças sexuais na generalização são observadas a depender dos protocolos de treinamento utilizados - incluindo o tempo de exposição ao contexto, quantos emparelhamentos com o choque ocorrem durante o treinamento, bem como o tempo de treinamento - sugerindo que as fêmeas não são incapazes de aprender adequadamente sobre o contexto, na verdade, elas mostram um condicionamento ao medo robusto sem memórias detalhadas do contexto ou forte ativação do hipocampo e, sob condições de ambiguidade, elas tendem mais a generalizar entre contextos semelhantes e estímulos (DAY, et al., 2016). Esses dados sugerem que a generalização nas fêmeas ocorre quando a representação do contexto de treinamento é fraca, e que a pré-exposição pode permitir que elas formem uma representação de contexto mais detalhada (FANSELOW, 1990).

Os efeitos do estrogênio na generalização do medo contextual não são diretos. Em fêmeas ciclando naturalmente, o ciclo estral não afeta a generalização do medo. No entanto, quando fêmeas ovariectomizadas recebem E2 antes do treinamento, elas generalizam seu medo para contextos neutros (KEISER et al., 2017).

Quando os animais são pré-expostos ao contexto de treinamento antes do treinamento, o condicionamento ao medo contextual é aprimorado apenas em machos, e a generalização do medo é reduzida apenas em fêmeas (KEISER et al., 2017). Os efeitos do sexo no condicionamento ao medo contextual e na generalização do contexto são, portanto, complexos. Se diferentes circuitos neurais são responsáveis pela recuperação da memória de medo contextual, então as condições ótimas para a recuperação podem diferir em machos e fêmeas (WILTGEN et al., 2001). Embora frequentemente consideremos a generalização do medo como uma falha em distinguir diferenças entre dois contextos, a generalização também pode refletir animais agindo de acordo com as semelhanças entre contextos. Dessa forma, a generalização entre contextos é uma estratégia adaptativa importante. Animais nesta situação enfrentam, portanto, um dilema: agir de acordo com a semelhança entre o contexto atual e um lugar anteriormente revelado perigoso e mostrar comportamentos defensivos, ou agir de acordo com as dessemelhanças e com sua novidade contextual (KEISER; TRONSON, 2016). Isso é consistente com a literatura adicional sobre evitação de risco, na qual roedores fêmeas tipicamente adotam uma estratégia mais conservadora e de evitação de risco, enquanto os machos usam uma estratégia mais arriscada (PELLMAN, et al., 2017).

#### 4.4 Diferenças sexuais no condicionamento ao medo unimodal

No condicionamento ao medo pavloviano clássico, os animais aprendem a associar um estímulo aversivo (US) a um estímulo condicionado (CS), como um som ou uma luz. Essa associação é baseada na contingência, ou seja, na capacidade do CS de prever a ocorrência do US. Uma vez estabelecida a associação, a apresentação do CS sozinho provoca respostas de medo, incluindo reações autonômicas tais como o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, além de alterações comportamentais, sendo o comportamento de congelamento o mais mensurado (LEDOUX, 2000).

Diversos estudos mostraram que, ao medir o comportamento de congelamento em resposta ao CS como um índice de medo, não há diferenças significativas entre os sexos (BARAN et al., 2009; FENTON et al., 2014). Entretanto, diferenças sexuais nas respostas de medo passivas versus ativas foram observadas, com fêmeas tendendo a utilizar uma resposta ativa de "disparo" ao estímulo condicionado durante os testes (GRUENE et al., 2015).

Os efeitos do ciclo estral no condicionamento ao medo em roedores apresentam resultados mistos. Alguns estudos indicam que animais condicionados durante a fase de proestro, que apresenta altos níveis de E2, não demonstram diferenças na aquisição da memória de medo condicionado em comparação com animais condicionados durante a fase de metaestro, caracterizada por baixos níveis de E2 (MILAD et al., 2009). No entanto, outros estudos sugerem que o proestro está associado a respostas de medo mais baixas, ou seja, prejuízo da aquisição da memória de medo condicionado (BLUME et al., 2017). Fêmeas roedoras exibem comportamentos mais ansiosos durante as fases de metaestro e diestro, que são caracterizadas por baixos níveis de estrogênio. Em fêmeas ovariectomizadas, o tratamento prolongado com E2 por meio de implantes de cápsulas aumenta as respostas de medo condicionado (JASNOW et al., 2006).

As variações nos níveis de E2 são acompanhadas por mudanças nos níveis de progesterona. Em estudos com camundongos ovariectomizados injetados apenas com progesterona, observou-se um aumento no comportamento de congelamento durante a recuperação tanto da memória de medo condicionado quanto da memória de medo contextual (FRYE; WALF, 2008).

Lovick e colaboradores (2012) demonstraram que a neurotransmissão GABAérgica na substância cinzenta periaquedutal (PAG) é altamente sensível às flutuações hormonais

relacionadas à fase ciclo estral. O receptor GABAA, importante alvo farmacológico para medicamentos ansiolíticos como benzodiazepínicos, tem sido um foco crucial em pesquisas sobre ansiedade. Durante o final do diestro (fase lútea tardia em humanos), ocorre uma rápida queda nas concentrações de progesterona e seu metabólito ansiolítico, a alopregnanolona. Essa diminuição na alopregnanolona altera a composição das subunidades do receptor GABAA, resultando em uma redução na expressão da subunidade  $\alpha 1$  (GRIFFITHS; LOVICK, 2005). Essa alteração reduz a inibição tônica dos neurônios GABA na PAG, correlacionando-se com o aumento de comportamentos semelhantes à ansiedade em ratas durante o diestro, mas não nas demais fases. A diminuição da inibição dos neurônios GABAérgicos na PAG durante o final do diestro provavelmente desinibe a substância cinzenta periaquedutal dorsal (DPAG), reduzindo a supressão de respostas semelhantes a pânico. De fato, a estimulação da PAG durante o final do diestro diminui o limiar para comportamentos de fuga e aumenta a responsividade autonômica (LOVICK; DEVALL, 2009; DEVALL; LOVICK, 2010).

Fato curioso é que, tanto a alopregnanolona quanto o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) são encontrados em níveis reduzidos nas regiões corticolímbicas do cérebro de pacientes com TEPT e depressão. Em camundongos socialmente isolados, um modelo roedor de déficits comportamentais semelhantes ao transtorno do estresse pós-traumático, o tratamento antidepressivo com fluoxetina reduz o comportamento ansioso e restaura os níveis corticolímbicos de alopregnanolona e BDNF em doses menores do que as necessárias para a inibição da recaptação de serotonina (NIN et al., 2011).

A orquiectomia, aumenta tanto o condicionamento ao medo quanto a potenciação de longo prazo (LTP) nas sinapses dos neurônios que se projetam para a amígdala lateral, situações que são revertidas quando se administra testosterona. Por outro lado, a ovariectomia reduz o condicionamento ao medo e a LTP na LA, efeitos que são restaurados com a administração de estradiol. A síntese de E2 pode ser bloqueada utilizando drogas que inibem a enzima aromatase P450. No hipocampo, a inibição da aromatase impede a LTP. A aromatase também é expressa na amígdala e, tanto no hipocampo quanto na amígdala, a inibição farmacológica da aromatase diminui a densidade de espinhas dendríticas e a LTP em fêmeas, mas não em machos, sugerindo que o E2 derivado dos neurônios modula a plasticidade sináptica na amígdala apenas em fêmeas. Essas descobertas indicam que, em fêmeas, o E2

melhora a plasticidade sináptica na LA, o que pode contribuir para o aumento do condicionamento ao medo (DI MAURO et al., 2015; VIERK et al., 2012).

A generalização do medo condicionado ocorre quando estímulos semelhantes ao estímulo condicionado inicial (CS) também desencadeiam respostas de medo. Em muitos estudos sobre a generalização do medo, utiliza-se um CS+ pareado com um estímulo aversivo que prediz ameaça, e um CS- que não é pareado com o estímulo aversivo que prediz segurança. A generalização é caracterizada por respostas de congelamento equivalentes ao CS+ e ao CS-, enquanto a discriminação é observada quando o congelamento é maior ao CS+ do que ao CS-. Um estudo em roedores investigou as diferenças de gênero na discriminação do medo condicionado e revelou que, quando os animais são treinados com CSs explicitamente dissociados do estímulo incondicionado (US), as fêmeas exibem respostas de medo mais intensas ao CS não associado em comparação com os machos (URIEN; BAUER, 2022). Protocolos de treinamento diferentes também podem afetar a generalização do medo de maneiras distintas. Após um dia de treinamento, as fêmeas demonstram maior discriminação, mas após dois ou três dias, os machos apresentam maior discriminação entre o CS+ e o CS- (DAY et al., 2016). Em contraste, pesquisas em humanos sugerem que as mulheres têm menor discriminação entre o CS+ e o CS- em comparação com os homens (GAMWELL et al., 2015).

Poucas pesquisas investigaram os efeitos do ciclo reprodutivo na discriminação e generalização do medo em roedores e humanos. Há evidências de que mulheres na fase lútea do ciclo menstrual, associada a níveis mais altos de estrogênio e progesterona, discriminam melhor entre o CS+ e o CS- do que homens ou mulheres na fase folicular (MERZ et al., 2012). Por outro lado, alguns estudos não encontraram uma associação forte entre a fase do ciclo menstrual ou o uso de contraceptivos e o condicionamento ao medo uni ou polimodal em mulheres saudáveis (MILAD et al., 2006).

#### 4.5 Diferenças sexuais na extinção do medo

Quando os animais são expostos a um estímulo condicionado anteriormente pareado com um estímulo incondicionado, mas sem a presença do US, eles aprendem que o CS não mais prediz o US. Este fenômeno é conhecido como extinção do medo condicionado. A extinção do medo condicionado é considerada um novo tipo de aprendizado que inibe a memória original. Esse princípio é a base teórica da terapia de dessensibilização sistemática, uma das técnicas mais eficazes da terapia cognitivo-comportamental para tratar transtornos relacionados ao medo. A técnica envolve expor o indivíduo ao estímulo que provoca medo, sem a presença de perigo ou resultados negativos, promovendo assim o aprendizado de extinção (MILAD et al., 2009; FOA, 2000; FOA, 2011; MACLEAN; FOA, 2013).

Pacientes que apresentam TEPT frequentemente demonstram uma recordação deficiente da extinção do medo, o que parece estar associado a disfunções na rede neural envolvida nessa memória (MILAD et al., 2009).

A extinção do medo condicionado pode ser dividida em duas fases, em contexto experimental: a extinção dentro da sessão, que ocorre quando o CS é apresentado repetidamente, e a extinção entre sessões, na qual a recordação da memória de extinção é testada geralmente 24 horas após o procedimento de extinção. Roedores fêmeas apresentam extinção dentro da sessão reduzida em comparação aos machos, quando se mensura o comportamento de congelamento (BARAN et al., 2009). Essa deficiência persiste até a segunda fase, de recordação entre sessões, já que as fêmeas mostram maior resistência à extinção. Além disso, as fêmeas exibem maior recuperação espontânea do medo ao longo do tempo (FENTON et al., 2014).

Como já mencionado, amígdala basolateral é um local crucial de plasticidade para a aquisição e armazenamento da memória de extinção do medo condicionado e subpopulações de neurônios desta estrutura, que se projetam para a região infralímbica (IL) do córtex pré-frontal, são recrutadas e exibem plasticidade durante o aprendizado da extinção do medo (SENN et al., 2014).

Quando o E2 (15 µg/kg, s.c.) é administrado antes do aprendizado de extinção em ratos no metaestro, ou seja, com baixos níveis de estrogênio, ele aumenta a extinção e reduz a expressão de c-FOS na amígdala, sugerindo que os efeitos do ciclo estral na extinção do

medo são, pelo menos em parte, mediados pela redução da excitação e pelo aumento da inibição dos neurônios da BLA pelo E2 (ZEIDAN et al., 2011).

A recuperação da memória de extinção do medo depende da região infralímbica (IL) e das interações entre a IL e a amígdala (SENN et al., 2014). Estudos mostram que o tratamento com estradiol aumenta a atividade na IL durante a recuperação da memória de extinção, evidenciado pela expressão de FOS (ZEIDAN et al., 2011). O E2, por si só, potencializa a excitabilidade intrínseca dos neurônios IL (YOUSUF et al., 2020). Em humanos, mulheres com altos níveis de E2 demonstram maior ativação do córtex pré-frontal ventromedial e da amígdala em comparação com aquelas com baixos níveis de E2 (ZEIDAN et al., 2011).

A amígdala central, dividida em porções lateral (CeL) e medial (CeM), faz a mediação das respostas ao medo. Neurônios na CeL podem ser classificados como "ativados pelo medo" (ON) ou "desativados pelo medo" (OFF). Esses neurônios são reciprocamente conectados, possuem perfis neuroquímicos distintos, apresentam mudanças plásticas durante o aprendizado e extinção do medo, e regulam a expressão e generalização do medo (CIOCCHI et al., 2010). A CeM é regulada pela CeL e funciona como a principal via de saída da CE para regular as respostas comportamentais ao medo (DURVACI; PARE, 2014).

A potencialização do aprendizado da extinção do medo, mediado pelo E2, se relaciona a uma maior expressão de FOS na CeL. Após 24 horas, ao avaliar a recuperação da memória de extinção do medo, observa-se que os animais que receberam injeções de E2 (15 µg/kg, s.c.) mostram uma redução na expressão de FOS na CeM e maior recuperação da memória de extinção, manifestada por meio de menos incidência de comportamento de congelamento. Além disso, ao examinar a relação entre a ativação de FOS na CE e na IL, revela-se que o E2 altera as interações entre essas duas regiões. O aprendizado da extinção promove uma modulação mais forte da CE, enquanto a recuperação da memória de extinção resulta em uma modulação mais forte da IL (MAENG et al., 2017). O córtex IL também envia projeções excitatórias para a BLA, que medeiam a extinção do medo. Quando a morfologia dos neurônios da IL que projetam para a BLA é examinada, observa-se que machos com taxas mais rápidas de extinção apresentam aumento na arborização dendrítica desses neurônios e menor densidade de espinhas dendríticas (HERRY et al., 2008; GRUENE et al., 2015).

A extinção do medo condicionado em roedores fêmeas é claramente modulada pelo ciclo estral. Durante as fases de metaestro e diestro, caracterizadas por baixos níveis de

estradiol, as fêmeas apresentam uma recuperação inferior da memória de extinção do medo quando comparadas ao proestro, fase na qual os níveis de E2 e progesterona são elevados (MILAD et al., 2009; GRUENE et al., 2015). A ovariectomia e o uso de contraceptivos hormonais, que diminuem o E2 endógeno circulante, também prejudicam a extinção do medo em roedores (MILAD et al., 2009). Para estabelecer uma relação causal entre os níveis de E2 e o aprendizado de extinção vale citar trabalhos que relatam que fêmeas em metaestro que receberam E2 (15 µg/kg, s.c.) e apresentaram uma melhora na recuperação da memória de extinção do medo, enquanto o bloqueio da ação do estrogênio em fêmeas em proestro reduziu a memória de extinção (MAENG et al., 2017; MILAD et al., 2009).

Um padrão semelhante é observado em estudos com humanos, nos quais mulheres com níveis elevados de E2 mostram uma melhor recuperação da memória de extinção do medo condicionado do que mulheres com baixos níveis de E2, conforme medido pelos níveis séricos de E2 (ZEIDAN et al., 2011; GRAHAM; MILAD, 2013). Baixos níveis de estrogênio estão associados à extinção do medo prejudicada em mulheres com transtorno de estresse pós-traumático em comparação com mulheres controles não traumatizadas. Além disso, mulheres com TEPT relatam sintomas mais graves de ansiedade e reexperimentação do trauma durante as fases de baixo estrogênio de seu ciclo menstrual. Níveis mais baixos de estrogênio também estão ligados à inibição do medo prejudicada tanto em mulheres traumatizadas quanto saudáveis (MAENG; MILAD, 2015). Para estabelecer uma relação causal, a administração de E2 a mulheres no início de seu ciclo menstrual antes do aprendizado de extinção melhorou a recuperação da memória de extinção. Portanto, os níveis de E2 claramente influenciam a extinção da memória de medo condicionado (GRAHAM; MILAD, 2013).

Embora grande parte da literatura se concentre no papel do estrogênio no estresse e no aprendizado e memória do medo, a progesterona também é um importante hormônio sexual feminino envolvido no ciclo menstrual/estral e na gravidez. A progesterona também pode estar contribuindo para os efeitos potencializadores do estrogênio na memória de extinção. A administração exógena de progesterona facilita a lembrança da extinção em ratas fêmeas, semelhante ao efeito da administração de estrogênio. No entanto, a progesterona não teve esse efeito em mulheres (MILAD et al., 2009).

Vários estudos relataram propriedades ansiolíticas da alopregnanolona (NILLNI, et al., 2011; PIBIRI, et al., 2008). Estudos de imagem em humanos mostraram que a

alopregnanolona está associada à redução da responsividade da amígdala a estímulos aversivos, apoiando ainda mais o papel ansiolítico desse hormônio (SRIPADA et al., 2013). A alopregnanolona é um modulador positivo nos receptores GABA-A, e mulheres com TEPT têm sensibilidade alterada nos receptores GABA-A, bem como níveis reduzidos de alopregnanolona no líquido cefalorraquidiano (RASMUSSEN et al., 2006). A administração de ganaxolona, um análogo sintético da alopregnanolona, mostrou reduzir comportamentos semelhantes à ansiedade no labirinto em cruz elevado, reduzir a expressão elevada de medo durante o condicionamento ao medo contextual e aumentar a retenção da memória da extinção do medo em camundongos (PINNA; RASMUSSEN, 2014).

As evidências apresentadas demonstram que os hormônios ovarianos desempenham papéis significativos na modulação das memórias de medo. As flutuações hormonais durante o ciclo reprodutivo afetam a aquisição, a consolidação e a extinção do medo, bem como sua expressão comportamental, com efeitos que variam conforme o sexo e a fase do ciclo estral.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo teve como objetivo investigar a influência dos hormônios sexuais na memória de medo, destacando as diferenças entre os sexos. Por meio desta revisão da literatura, foi possível identificar que, em humanos, as diferenças de gênero resultam da combinação entre sexo biológico e fatores culturais e psicológicos. Em contraste, em roedores, essas diferenças são atribuídas exclusivamente ao sexo biológico. As diferenças sexuais na resposta ao medo e na memória foram evidentes, com mulheres mostrando maior predisposição a transtornos de ansiedade e diferenças, em relação aos homens, nos processos de aquisição, consolidação e extinção da memória de medo.

Os hormônios sexuais desempenham papéis significativos na modulação da memória e do comportamento emocional. A exclusão histórica de fêmeas em estudos de memória foi baseada na suposição de semelhanças cerebrais entre os sexos, uma visão que agora é questionada por estudos mais avançados que revelam diferenças significativas nos mecanismos neurais e estratégias comportamentais.

Relatórios epidemiológicos mostram que mulheres têm um risco maior de desenvolver transtornos de ansiedade e exibem maior intensidade dos sintomas comparado aos homens. Essas diferenças permanecem mesmo quando controladas variáveis como a gravidade do trauma.

Compreender as diferenças sexuais nos processos de memória de medo é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes para homens e mulheres. A pesquisa contínua sobre a influência dos hormônios sexuais no cérebro ao longo do ciclo de vida é essencial para a criação de abordagens terapêuticas personalizadas. Terapias hormonais e estratégias comportamentais que considerem essas diferenças podem oferecer tratamentos mais eficazes e melhorar a qualidade de vida de indivíduos com transtornos de ansiedade.

## REFERÊNCIAS

AN, B., HONG, I.; CHOI, S. Long-term neural correlates of reversible fear learning in the lateral amygdala. *J. Neurosci.* n. 32, p.16845–16856, 2012.

ARNOLD, A. P.; MCCARTHY, M. M. Sexual differentiation of the brain and behavior: a primer. In *Neuroscience in the 21st Century* (Pfaff, D.W. et al., eds), p. 2139–2168, Springer, 2016.

ASOK, A., et al.. Optogenetic and chemogenetic approaches for studying amygdala function in emotional memories. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, v.13, n.72, 2019.

AZCOITIA, I. et al.. Estradiol synthesis within the human brain. *Neuroscienc*, v.191, p.139-147, 2011.

BARAN, S. E., et al.. 2009. Chronic stress and sex differences on the recall of fear conditioning and extinction. *Neurobiol. Learn. Mem.* v.91, p.323–332, 2009.

BARHA, C. K., GALEA, L. A. Influence of different estrogens on neuroplasticity and cognition in the hippocampus. *Biochim Biophys Acta.* v. 18, n.10, p. 1056-1067, 2010.

BISAZ, R.; TRAVAGLIA, A.; ALBERINI, C. M. *The Neurobiological Bases of Memory Formation: From Physiological Conditions to Psychopathology.* Psychopatology. 2014.

BLUME, S. R., et al.. Sex- and estrus-dependent differences in rat basolateral amygdala. *J. Neurosci.* v.37, p.10567–10586, 2017.

BRESLAU, N. The epidemiology of trauma, PTSD, and other posttrauma disorders. *Trauma Violence Abuse*, v.10, p.198–210, 2009.

BRESLAU, N., et al.. Sex differences in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry.* v. 54, p.1044–1048, 1997.

BRESLAU, N., CHILCOAT, H., SCHULTZ, L. R. Anxiety disorders and the emergence of

sex differences in major depression. *J Gend Specif Med*, v.1, p.33–39, 1998.

BRUM, C. N. et al.. Revisão Narrativa de Literatura: aspectos conceituais e metodológicos na construção do conhecimento da enfermagem. In: LACERDA, M. R.; COSTENARO, R. G. S. (Orgs). *Metodologias da pesquisa para a enfermagem e saúde: da teoria à prática*. Porto Alegre: Moriá, 2015.

CAMINA, E.; GÜELL, F. The Neuroanatomical, Neurophysiological and Psychological Basis of Memory: Current Models and Their Origins. *Frontiers in Pharmacology*, 8. 2017.

CIOCCHI, S. et al.. Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits. *Nature*, v.11, n. 468, 2010.

COBB, S. R., et al.. Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature*, n. 378, p. 75–78, 1995.

COURTIN, J. et al. Prefrontal parvalbumin interneurons shape neuronal activity to drive fear expression. *Nature*, n. 505, p. 92–96, 2014.

COVER, K. K.; MAENG, L. Y.; LEBRÓN-MILAD, F.; MILAD, M. R. Mechanisms of estradiol in fear circuitry: implications for sex differences in psychopathology. *Transl Psychiatry*. v.4, n.8, 2014.

CUI, J., et. al.. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends in Molecular Medicine*. v.3, n.19, p.197-209, 2013.

DAY, H. L. L., REED, M. M., STEVENSON, C. W. Sex differences in discriminating between cues predicting threat and safety. *Neurobiol. Learn. Mem.* v.133, p.196–203, 2016.

DE CASTILHOS, J., et al.. Dendritic spine density of posterodorsal medial amygdala neurons can be affected by gonadectomy and sex steroid manipulations in adult rats: a Golgi study. *Brain Res.* v.1240, p.73–81, 2008.

DE OLIVEIRA ALVARES L; DO-MONTE, F. H. Understanding the dynamic and destiny of

memories. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, v. 125, p. 592–607, 2021.

DEVALL, A., LOVICK, T. Differential Activation of the Periaqueductal Gray by Mild Anxiogenic Stress at Different Stages of the Estrous Cycle in Female Rats. *Neuropsychopharmacol*, v.35, p.1174–1185, 2010.

DI MAURO, et al.. Neo-synthesis of estrogenic or androgenic neurosteroids determine whether long-term potentiation or depression is induced in hippocampus of male rat. *Front. Cell. Neurosci.* v.9, n.376, 2015.

DUDAI, Y. *Memory from A to Z: Keywords, Concepts, and Beyond*. [S.l.]: Oxford University Press, 2004.

DUDAI, Y.; KARNI, A.; BORN, J. Perspective: The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron*, v. 88, n. 1, p. 20–32, 2015.

DURVACI, S.; PARE, D. Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron*, v.82, n.5, p. 966-980, 2014.

FANSELOW, M. S. Conditioned and unconditional components of post-shock freezing. *The Pavlovian Journal of Biological Science*, v.15, n.4, p. 177-182, 1980.

FANSELOW, M. S. Factors governing one-trial contextual conditioning. *Animal Learning & Behavior*, v.18, n.3, p.264–270, 1990.

FENTON, G. E., et al. Persistent prelimbic cortex activity contributes to enhanced learned fear expression in females. *Learn. Mem.* v.21, p.55–60, 2014.

FOA, E. B., KEANE, T. M., FRIEDMAN, M. J. *Effective treatments for PTSD: Practice guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies*. The Guilford Press, 2000.

FOA E. B. Prolonged exposure therapy: past, present, and future. *Depress Anxiety*, v.12, p. 1043-1047, 2011.

FOY, M. R., et al.. 17betaestradiol enhances NMDA receptor-mediated EPSPs and long-term potentiation. *J. Neurophysiol.* v.81, p.925–929, 1999.

FRANKLAND, P. W.; KÖHLER, S.; JOSSELYN, S. A. Hippocampal neurogenesis and forgetting. *Trends in Neurosciences*, v. 36, n. 9, p. 497–503, 2013.

FRYE, C. A., WALF, A. A. Progesterone to ovariectomized mice enhances cognitive performance in the spontaneous alternation, object recognition, but not placement, water maze, and contextual and cued conditioned fear tasks. *Neurobiol. Learn. Mem.*, v.90, p.171–177, 2008.

FUSTER, J. M. *Cortex and mind: Unifying cognition*. New York: Oxford University Press. 2003.

GAMWELL, K., et al.. Fear conditioned responses and PTSD symptoms in children: sex differences in fear-related symptoms. *Dev. Psychobiol.* v.57, p.799–808, 2015.

GAO, Q., et al.. Post-training activation of Rac1 in the basolateral amygdala is required for the formation of both short-term and long-term auditory fear memory. *Frontiers in molecular neuroscience*, v. 8, p. 65, 2015.

GHOSH, S.; CHATTARIJ, S. Neuronal encoding of the switch from specific to generalized fear. *Nature Neurosci.* n. 18, p. 112–120, 2015.

GOOSENS, K. A., & MAREN, S. Contextual and auditory fear conditioning are mediated by the lateral, basal, and central amygdaloid nuclei in rats. *Learning & Memory*, v. 11, n.6, p.687-696, 2004.

GRAHAM, J. D.; Clarke, C. L. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocrine Reviews*, v.18, n.4, p. 502-519, 1997.

GRAF, P., SCHACTER, D. L. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 11,501-518, 1985.

GRAHAM B.M.; MILARD, M.R. The study of fear extinction: implications for anxiety disorders. American Sex differences, gonadal hormones and the fear extinction network: implications for anxiety disorders. *Biol Mood Anxiety Disord.*, v.7, n.2, 2012.

GRUENE, T. M. et al.. Sexually divergent expression of active and passive conditioned fear responses in rats. *Elife* 4, e11352, 2015.

HENKE, K. A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nature Reviews Neuroscience*, v.11, n.7, p. 523–532, 2010.

HERRY, C. et al.. Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. *Nature*, n. 454, p. 600–606. 2008.

HILL, M., et al.. Circulating C19 steroids and progesterone metabolites in women with acute depression and anxiety disorders. *Hormone Molecular Biology*, v.26, n.3, p.153-164, 2016.

IZQUIERDO, I. *Memória*. 2a Edição ed. [s.l.] Artmed, 2011.

JASNOW, A.M., SCHULKIN, J., PFAFF, D. W. Estrogen facilitates fear conditioning and increases corticotropin-releasing hormone mRNA expression in the central amygdala in female mice. *Horm. Behav.* v.49, p.197–205, 2006.

JOHANSEN, J. P. et al.. Optical activation of lateral amygdala pyramidal cells instructs associative fear learning. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, n.107, p.12692–12697, 2010.

JOSSELYN, S.A, TONEGAWA, S. Memory engrams: Recalling the past and imagining the future. *Science*. 2020.

KATCHE, C., CAMMAROTA, M., MEDINA, J. H. Molecular signatures and mechanisms of long-lasting memory consolidation and storage. *Neurobiology of Learning and Memory*, v.106, p.40-47, 2013.

KEISER, A. A., TRONSON, N. C. Molecular mechanisms of memory in males and females.

In *Sex Differences in the Central Nervous System* (1st edn) (Shansky, R.M., ed.), p. 27–46, Elsevier, 2016.

KEISER, A. A., et al.. Sex differences in context fear generalization and recruitment of Hippocampus and amygdala during retrieval. *Neuropsychopharmacology*, v. 42, p.397–407, 2017.

KESSLER, R. The epidemiology of depression among women. In: Keyes C, Goodman S (eds) *Women and depression*. Cambridge University Press, New York, p 22–37, 2006.

KESSLER, R., et al..Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Arch Gen Psychiatry*, v.62, p.617–627, 2005.

KESSLER, R., et al.. Lifetime and 12- month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, v.51, p.8–19, 1994.

KIM J.J., JUNG M.W. Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: a critical review. *Neurosci Biobehav*; n. 30(2), p.188-202, 2006.

KIM, J., et al.. Memory recall and modifications by activating neurons with elevated CREB. *Nature Neurosci*. n. 17, p. 65–72, 2014.

KOROL, D.L., WANG, W. Using a memory systems lens to view the effects of estrogens on cognition: implications for human health. *Physiol. Behav*. v.187, p. 67–78, 2018.

KOSS, W. A.; FRICK, K. M. Sex differences in hippocampal function. *J Neurosci Res.*, V. 95, P.539-562, 2017.

LEBRÓN-MILAD, F.; MILAD, M. R. Sex differences, gonadal hormones and the fear extinction network: implications for anxiety disorders. *Biol Mood Anxiety Disord*, v. 2, n.3, 2012.

LEDOUX, J. E. Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, v. 23, n. 1, p.155–184, 2000.

LEDOUX, J.E., PINE, D.S. Using neuroscience to help understand fear and anxiety: a two-system framework. *Am. J. Psychiatr.* v.173, p.1083–109, 2016.

LOVICK, T. A. Estrous cycle and stress: influence of progesterone on the female brain. *Braz J Med Biol Res.*, v.45, n.4, 2012.

LOVICK, T. A., DEVALL, A. J.. Progesterone withdrawal-evoked plasticity of neural function in the female periaqueductal grey matter. *Neural Plasticity*, 2009.

LOVICK, T. A., GRIFFITHS, J. L., DUNN, S. M.Changes in GABA(A) receptor subunit expression in the midbrain during the oestrous cycle in Wistar rats. *Neuroscience*. v. 131, n. 2, 2005.

MAENG, L.Y., et al..Estradiol shifts interactions between the infralimbic cortex and central amygdala to enhance fear extinction memory in female rats. *J. Neurosci. Res.* v.95, p.163–175, 2017.

MAREN, S. et al.. Sex differences in hippocampal long term potentiation (LTP) and Pavlovian fear conditioning in rats: positive correlation between LTP and contextual learning. *Brain Res.*, v.661, p.25–34, 1994.

MAREN, S., QUIRK, G.J. Neuronal signalling of fear memory. *Nature Review Neuroscience*, v.5, p. 844–852, 2004.

MATSUMOTO, Y. K., KASAI, M., TOMIHARA, K. The enhancement effect of estradiol on contextual fear conditioning in female mice. *PLoS One* v.13, e0197441, 2018.

MAUVAIS- JARVIS, et al.. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*, v. 396, p.565–582, 2020.

MCDERMOTT, C. M., et al.. Estradiol replacement enhances fear memory formation,

impairs extinction and reduces COMT expression levels in the hippocampus of ovariectomized female mice. *Neurobiol. Learn. Mem.* v.118, p.167–177, 2015.

MC DONALD, A. J. Cytoarchitecture of the central amygdaloid nucleus of the rat. *J. Comp. Neurol.* n. 208, p. 401–418, 1982.

MCLEAN, C. P., FOA, E. B.. Prolonged exposure therapy. In U. Schnyder & M. Cloitre (Eds.), *Evidence based treatments for trauma-related psychological disorders: A practical guide for clinicians* (2nd ed., pp. 161–179). Springer Nature Switzerland AG, 2022.

MERZ, C. J., et al.. Neuronal correlates of extinction learning are modulated by sex hormones. *Soc. Cognit. Affect Neurosci.* v.7, p.819–830, 2012.

MICEVYCH, P.; SINCHAK, K. Estradiol regulation of progesterone synthesis in the brain. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v.13, p.44-50, 2008.

MILAD, M. R., et al.. Fear conditioning and extinction: influence of sex and menstrual cycle in healthy humans. *Behav. Neurosci.* v.120, p.1196–1203, 2006.

MILAD, M. R., et al.. Estrous cycle phase and gonadal hormones influence conditioned fear extinction. *Neuroscience*, v.164, p.887–895, 2009.

MISERENDINO M. J., et al.. Blocking of acquisition but not expression of conditioned fear-potentiated startle by NMDA antagonists in the amygdala. *Nature*, n. 345, p. –718, 1990.

MIZUNO, K., et al.. Long-lasting regulation of hippocampal Bdnf gene transcription after contextual fear conditioning. *Gene Brain Behav.* v.11, p.651–659, 2012.

NABAVI, S. et al.. Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature*, n. 511, p. 348–352, 2014.

NICOLL, R. A. A Brief History of Long-Term Potentiation. *Neuron*, v. 93, n. 2, p. 281–290, 2017.

NILLNI, Y. I., TOUFEXIS, D. J., ROHAN, K. J. Anxiety sensitivity, the menstrual cycle, and panic disorder: a putative neuroendocrine and psychological interaction. *Clin Psychol Rev*, v.31, p.1183-1191, 2011.

NIN M. S., et al.. Neurosteroids reduce social isolation-induced behavioral deficits: a proposed link with neurosteroid-mediated upregulation of BDNF expression. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v. 2 n.73, 2011.

OLFF, M. et al.. Gender differences in posttraumatic stress disorder. *Psychol Bull*, v.133, p.183–204, 2007.

ORSINI C. A.. MAREN, S. Neural and cellular mechanisms of fear and extinction memory formation. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, n. 36, p.1773–1802, 2012.

PAPE, H. C., PARE, D. Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiol. Rev.*, n. 90, p. 419–463, 2010.

PELLMAN, B. A., et al.. Sexually dimorphic risk mitigation strategies in rats. *eNeuro*, v.4, 2017.

PEREIRA-CAIXETA, A. R. et al.. Neurogenesis Inhibition Prevents Enriched Environment to Prolong and Strengthen Social Recognition Memory, But Not to Increase BDNF Expression. *Molecular neurobiology*, v. 54, n. 5, p. 3309–3316, 2017.

PEREIRA, L. M. et al.. Hippocampus and Prefrontal Cortex Modulation of Contextual Fear Memory Is Dissociated by Inhibiting De Novo Transcription During Late Consolidation. *Molecular neurobiology*, 2019.

PI, H. J. et al.. Cortical interneurons that specialize in disinhibitory control. *Nature*, n. 503, p. 521–524, 2013.

PIBIRI F., et al..Decreased corticolimbic allopregnanolone expression during social isolation enhances contextual fear: A model relevant for posttraumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci*, v.105, n.14, p.5567-5572, 2008.

PINNA, G., RASMUSSEN, A. M. Ganaxolone improves behavioral deficits in a mouse model of post-traumatic stress disorder. *Front Cell Neurosci.*, 2014 .

POLEPALLI, et al.. A specific class of interneuron mediates inhibitory plasticity in the lateral amygdala. *J. Neuroscience*, n. 30, p. 14619–14629, 2010.

QUIRK, G. J., ARMONY, J. L., LEDOUX, J. E. Fear conditioning enhances different temporal components of tone-evoked spike trains in auditory cortex and lateral amygdala. *Neuron*, n.19, p. 613–624, 1997.

RAINNIE, D. G., et. al.. Physiological and morphological characterization of parvalbumin-containing interneurons of the rat basolateral amygdala. *J. Comp. Neurol.* n. 498, p. 142–161, 2006.

RASMUSSEN, A. M., et. al..Decreased cerebrospinal fluid allopregnanolone levels in women with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, v.60, n.7, 2006.

RESSLER, K. J., MAYBERG, H. S. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci.* v,10, n.9, 2007.

ROGAN, M. T., STAUBLI, U. V.; LEDOUX, J. E. Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature*, n. 390, p. 604–607, 1997.

ROEDIGER, H. L., DUDAI, Y., FITZPATRICK, S. M. *Science of memory: Concepts.* New York, NY: Oxford University Press, 2007.

ROESLER, R., & MCGAUGH, J. L. Memory consolidation. In J. H. Byrne (Ed.), *Learning and memory: A comprehensive reference*, 2nd ed., p. 65-87, Elsevier, 2019.

ROTHBAUM, B. O., DAVIS, M. Applying learning principles to the treatment of post-trauma reactions. *Ann N Y Acad Sci.*, v. 1008, p. 112-121, 2003.

RUNYAN, J. D., MOORE, A. N., DASH, P. K. Stress and the dynamic nature of hippocampal

and amygdalar plasticity. *Neurobiology of Learning and Memory*, v.67, p.107-118, 2019..

SAH, P., et al.. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol. Rev.* n.83, p.803–834, 2003.

SCHACTER, D. L.; WAGNER, A. D. Aprendizado e memória. In: KANDEL, Eric R.; SCHWARTZ, James H.; JESSELL, Thomas M.; SIEGELBAUM, Steven A.; HUDSPETH, A.J.. *Princípios de Neurociências*. Artmed, p. 1256-1272. 2014.

SENN, V. et al.. Long-range connectivity defines behavioral specificity of amygdala neurons. *Neuron*, n.81, p. 428–437, 2014.

SHANAZZ, K.,et al.. Sex differences in avoidance extinction after contextual fear conditioning: anxioescapic behavior in female rats. *Neuroscience*, v. 497, p.146–156, 2002

SILVA, B. A.; BURNS, A. M.; GRÄFF, J. A cFos activation map of remote fear memory attenuation. *Psychopharmacology*, v. 236, n. 1, p. 369–381, 2019.

SMITH, D. M.; BULKIN, D. A. The form and function of hippocampal context representations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, V.40, P.52-61, 2014.

SRIPADA R. K. , GARFINKEL S. N., LIBERZON I. Avoidant symptoms in PTSD predict fear circuit activation during multimodal fear extinction. *Front Hum Neurosci.* v. 7, 2013.

SWANSON, L. W.; PETROVICH, G. D. What is the amygdala? *Trends Neurosci.* n. 21, p. 323–331, 1998.

SZINYEI, C., NARAYANAN, R. T.; PAPE, H. C. Plasticity of inhibitory synaptic network interactions in the lateral amygdala upon fear conditioning in mice. *Eur. J. Neurosci.* n. 25, p. 1205–1211, 2007.

TAXIER, L. R., GROSS K. S., FRICK, K. M. Oestradiol as a neuromodulator of learning and memory. *Nat Rev Neurosci.* v. 21, n. 10, p.535-550, 2020.

TOLIN, D. F., FOA, E. B. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a

quantitative review of 25 years of research. *Psychol Bull.* v.132, n.6, p.959-992, 2006.

TOVOTE, P. et al. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*, v.16, p. 317 - 331, 2015.

URIEN, L., BAUER, E. P. Sex differences in BNST and amygdala activation by contextual, cued, and unpredictable threats. *eNeuro*, v.9, 2022.

YOUSUF, H., et al.. The role of estrogen in brain function and its impact on the pathology of Alzheimer's disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v.49, n.2, p.263-284, 2020.

VIERK, R., et al.. Aromatase inhibition abolishes LTP generation in female but not in male mice. *J. Neurosci.* v.32, p.8116–8126, 2012.

WILTGEN, B. J. Sex differences, context preexposure, and the immediate shock deficit in Pavlovian context conditioning with mice. *Behav. Neurosci.* v. 115, p.26–32, 2001.

WOOLLEY, C.S., MCEWEN, B. S. Roles of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in the rat. *J. Comp. Neurol.* v.336, p. 293–306, 1993.

WOOLLEY, C.S., WEILAND, N. G., McEwen, B.S., SCHWARTZKROIN, P. A.. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. *J. Neurosci.* v.17, p.1848–1859, 1997.

ZEIDAN, M.A., et al.. Estradiol modulates medial prefrontal cortex and amygdala activity during fear extinction in women and female rats. *Biol. Psychiatr.* v.70, p.920–927, 2011.