

Memória Aversiva em Mamíferos e Aves: Relação entre o Hipocampo e o Condicionamento Clássico Aversivo

Aversive Memory in Mammals and Birds: Relationship between the Hippocampus and the Aversive Classical Conditioning

Fernando Canova^{a*}; Andressa Pelaquim^a; Elenice Aparecida de Moraes Ferrari^a (*in memoriam*)

^aUniversidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, SP, Brasil

*E-mail: fecanova@unicamp.br

Recebido: 25 de novembro de 2014; Aceito: 20 de julho de 2015

Resumo

A análise dos comportamentos relacionados com o medo condicionado é um elemento central na maioria dos estudos de condicionamento clássico aversivo, possibilitando, assim, o estudo dos processos de aprendizagem e memória aversiva. Alguns trabalhos destacam um papel funcional importante do hipocampo na aquisição da resposta condicionada em situações de condicionamento de medo. A situação de aprendizagem de condicionamento clássico aversivo é avaliada pelo comportamento de congelamento, tanto ao som como ao contexto do condicionamento, também é avaliada pela magnitude das respostas ao som condicionado a um estímulo aversivo. Estudos sobre condicionamento clássico aversivo geralmente são referidos como condicionamento do medo, baseado no fato de que o comportamento de congelamento faz parte do repertório de defesa de roedores e outros animais. O condicionamento ao contexto está relacionado a estruturas cerebrais que não estão necessariamente envolvidas no condicionamento entre um estímulo discreto inócuo e um estímulo aversivo, por exemplo, o condicionamento som-choque. O objetivo deste estudo foi analisar o papel do hipocampo no condicionamento clássico aversivo. Quanto ao método, tratou-se de um trabalho de revisão sistemática de literatura. Foram utilizados livros e artigos publicados na base de dados Pubmed, Science Direct e SciELO nas línguas inglesa e portuguesa. Como resultados foram selecionados 38 trabalhos. Conclui-se que os trabalhos analisados confirmam o importante papel do hipocampo durante a aquisição e a recuperação da memória aversiva. Além disso, o material aqui apresentado pode ser utilizado para estimular pesquisas futuras sobre o tema, aspecto fundamental para a evolução do conhecimento.

Palavras-chave: Condicionamento Clássico. Hipocampo. Memória.

Abstract

The analysis of behaviors related to the conditioned fear is a central element in most studies of aversive classical conditioning, thus allowing the study of the processes of learning and aversive memory. Some studies highlight an important functional role of the hippocampus in the acquisition of the conditioned response in situations of conditioned fear. The learning situation of aversive classical conditioning is assessed by freezing behavior, concerning to the sound as well as to the context of the conditioning, and it is also evaluated by the magnitude of the response to the sound conditioned to an aversive stimulus. Studies on aversive classical conditioning are generally referred as fear conditioning based on the fact that the freezing behavior is part of the defense repertoire of rodents and other animals. The conditioning context is associated with brain structures that are not necessarily involved in the conditioning of a discrete an innocuous stimulus and an aversive stimulus, for example, sound-conditioning shock. The objective of this paper is to analyze the role of the hippocampus on aversive classical conditioning. The method used was a systematic review of the literature. Books and articles published in Pubmed, Science Direct and SciELO data in English and Portuguese languages were used. As a result, 38 papers were selected. We conclude that several studies have confirmed the important role of the hippocampus during acquisition and retrieval of aversive memory. In addition, the material presented here can be used to stimulate future research on the topic, fundamental point for the evolution of knowledge.

Keywords: Classical Conditioning. Hippocampus. Memory.

1 Introdução

O condicionamento clássico aversivo provê uma associação entre um estímulo condicionado, como um som, e um estímulo incondicionado, como um choque elétrico. A partir do pareamento desses estímulos, o primeiro adquire capacidade de eliciar respostas incondicionadas. No condicionamento ao contexto, o ambiente pode ser associado com um choque elétrico, passando a eliciar respostas aversivas¹⁻³.

Deve-se considerar que todos os animais, incluindo os humanos, reagem com estratégias comportamentais e emocionais específicas a diferentes tipos de situações aversivas

ou estressantes. Estas podem envolver enfrentamento, luta ou fuga, que caracterizam possibilidade de controle ativo da situação, se as situações envolverem estímulos controláveis por meio de fuga ou esquivas. Por outro lado, em situações de incontrolabilidade, em que não há possibilidade de respostas de fuga ou esquivas, existe uma elevada probabilidade de ocorrência de inibição comportamental como, por exemplo, imobilidade, diminuição de respostas ao ambiente e quietude^{4,5}. Como as situações de estresse e de estimulação aversiva podem envolver eventos nociceptivos e percepção de dor, existem análises que relacionam a percepção de diferentes classes de estímulos aversivos e de diferentes estímulos dolorosos⁴.

A formação hipocampal é conhecida por ser uma região crucial para o processamento de vários tipos de memória, como aprendizagem espacial e condicionamento clássico aversivo⁶⁻⁸.

2 Desenvolvimento

2.1 Metodologia

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa, com extensa revisão de literatura em bases de dados de artigos científicos como Pubmed, Science Direct e SciELO. A busca de artigos nessas bases de dados foi limitada a publicações com indexadores como aprendizagem, memória, condicionamento clássico aversivo, proteína, hipocampo. Não foi limitada a data de publicação, sendo que o ano de publicação variou entre 1979 e 2015. Os textos foram analisados e sintetizados de forma crítica, a fim de discutir as informações obtidas que correspondiam especificamente ao tema pretendido para compor esta revisão.

Ao todo foram selecionados 44 trabalhos, que estavam relacionados aos descritores utilizados na pesquisa. Sendo todos os trabalhos nos idiomas inglês e português, publicados em periódicos internacionais e em cinco livros. Todos os artigos tinham relação com o tema, dentre eles existiam artigos originais e revisões de literatura.

2.2 Condicionamento Clássico Aversivo

O Reflexo Condicionado foi descrito pela primeira vez pelo fisiologista russo Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936). Foi uma das primeiras abordagens realmente objetivas e científicas ao estudo da aprendizagem, principalmente porque forneceu um modelo que podia ser verificado e explorado de inúmeras maneiras^{9,10}. No decorrer de uma experiência sobre secreções digestivas, Pavlov descobriu que, além dos reflexos inatos (reações instintivas, independentes da aprendizagem), podem se desenvolver nos animais e nos seres humanos reflexos aprendidos: verificou que o cão salivava não só quando via o alimento (reflexo inato), mas também perante outros sinais a ele associados, como os passos do tratador ou o som de uma campainha (reflexos aprendidos ou condicionados)¹¹. Assim, realizou experimentos com cães em situações controladas de laboratório em que, utilizando a associação de dois estímulos, o som de uma campainha em seguida à chegada da tigela de alimento, conceituou o processo do reflexo condicionado. Esse condicionamento refere-se a um tipo de aprendizagem envolvendo relações de controle de estímulo no qual um estímulo sinaliza a apresentação de outro. No condicionamento clássico aversivo ocorre a associação de dois estímulos: um estímulo aversivo incondicionado (US), que tem propriedades eliciadoras de uma classe de respostas defensivas que foram biologicamente determinadas – por exemplo, um choque elétrico –, e outro estímulo que não tem relações de controle com essas respostas – por exemplo, um som. Desta forma, após a repetição de pareamentos som-

choque, o som adquire a capacidade de eliciar as respostas que, incondicionalmente, eram eliciadas pelo choque elétrico, ou seja, torna-se um estímulo condicionado (CS) e passa a eliciar respostas condicionadas. Os estímulos que caracterizam o ambiente onde ocorreram as associações CS e US – os estímulos contextuais também adquirem propriedades condicionadas ao choque elétrico. Assim, a apresentação apenas do CS som ou do CS contexto induz a respostas de congelamento (*freezing*) ou de potenciação de comportamentos exploratórios, acompanhadas por reações neurovegetativas tais como aumento da pressão sanguínea, elevação da taxa respiratória, taquicardia, midríase, alterações hormonais, como também alterações na sensibilidade à dor¹².

Em um experimento comumente utilizado para avaliar o condicionamento do medo contextual, um rato é colocado em um novo ambiente dado pela câmara experimental, onde após alguns minutos de exploração recebe um choque elétrico nas patas. Tipicamente, o choque elétrico é breve (0.5-2 s), suave (0.3-1.5 mA), casual (1 a 4 choques) e incontrolável. O animal mostra uma atividade locomotora vigorosa durante o choque elétrico, a qual persiste de forma diminuída por um período que segue a apresentação do choque elétrico. Esse comportamento é substituído gradualmente por uma imobilidade profunda, caracterizando o congelamento¹³. Posteriormente, quando se apresenta apenas o som ou o contexto, as respostas defensivas condicionadas serão eliciadas por esses estímulos. Esta forma de condicionamento ocorre em praticamente todos os filos, tendo sido demonstrada em moscas, minhocas, moluscos, peixes, pombos, coelhos, ratos, gatos, cães, macacos, e humanos^{10,14}.

A situação de aprendizagem de condicionamento clássico aversivo geralmente é avaliada pelo comportamento de congelamento que ocorre durante a exposição ao CS, tanto ao som como ao contexto do condicionamento^{15,16}; também é avaliada pela magnitude das respostas ao som condicionado a um estímulo aversivo^{17,18}. Os estudos sobre o condicionamento clássico aversivo geralmente são referidos como condicionamento do medo, baseado no fato de que o comportamento de congelamento faz parte do repertório de defesa de roedores e outros animais^{3,13,19}. O medo é identificado ou definido com base na ocorrência de comportamentos observados em situações em que existe um perigo iminente ou mesmo em potencial. Tais comportamentos contribuem para a autopreservação do organismo, sendo, portanto, considerados respostas defensivas²⁰⁻²³.

O congelamento constitui uma resposta característica, robusta, bem definida e altamente conservada. Em roedores essa resposta é caracterizada pela ausência de movimentos observáveis, incluindo movimentos das vibrissas, exceto movimentos relacionados à respiração. O congelamento está geralmente, mas não necessariamente, relacionado com uma postura encolhida de encontro a uma das paredes da caixa²⁴. Em pombos a resposta de congelamento foi definida como uma postura de imobilidade tensa, com o animal geralmente

posicionado num dos cantos da caixa experimental, mantendo o corpo encolhido ou inclinado, com sua base alargada, com apoio do peito, desnivelamento da asa em relação à cauda, apresentando extensão restrita do pescoço, cabeça direcionada para um ponto fixo do ambiente, olhos abertos e respiração ofegante^{1,25}.

A análise dos comportamentos relacionados com o medo condicionado é um elemento central na maioria dos estudos de condicionamento clássico aversivo, possibilitando, assim, o estudo dos processos de aprendizagem e memória aversiva. Muitos estudos indicam que a resposta de congelamento envolve vias e estruturas e sistemas neurais específicos do sistema nervoso central e ativação de reações vegetativas específicas^{1,22,26,27}. Inicialmente a amígdala foi enfatizada como o componente central do circuito neural do medo, ou seja, uma área de plasticidade muito importante para a formação e o armazenamento de memórias de medo²⁸. Isto é notado quando ocorre o bloqueio farmacológico da atividade da amígdala, ou lesão localizada, e se observa que não ocorre o condicionamento de medo²⁹⁻³¹. Além do mais, foi evidenciado que, em ratos, neurônios dos núcleos basais da amígdala têm envolvimento na recuperação de memória relacionada com associações entre o som e situações aversivas³². Isso é um indicativo da participação da amígdala na recuperação de memórias relacionadas com o medo ao som.

Porém, além dos estudos sobre a participação da amígdala em processos de medo condicionado, muitas investigações indicaram o envolvimento do hipocampo nesses processos de aprendizagem e memória^{33,34}.

Estudos recentes mostraram fortes indícios de que o hipocampo está envolvido não só no condicionamento de medo contextual, mas também com o medo condicionado ao som^{2,6,35-37}. Foi comprovado que o hipocampo participa na organização e no controle de diversas respostas motoras e vegetativas envolvidas no condicionamento aversivo, como por exemplo, a locomoção, o congelamento e as vocalizações ultrassônicas^{35,38}. Foi chamada a atenção para o papel do hipocampo na consolidação da memória emocional aversiva em ratos num estudo em que usaram o pareamento som e choque elétrico, e lesões no hipocampo 1, 7, 17 ou 28 dias após o treino. Os animais com lesão um dia pós-treino tiveram menor intensidade de congelamento quando reapresentados ao contexto. Quando testados em outro contexto com reapresentação do som, todos os grupos apresentaram congelamento. Esses dados mostraram o papel do hipocampo na formação de memórias aversivas e indicaram um processamento diferente para o armazenamento das informações dadas pelo pareamento ao contexto, e pelo som apresentado em outro ambiente¹³.

Alguns estudos se preocuparam com as variações do condicionamento do medo no período circadiano³⁹. Foram programadas contingências com condicionamento de atraso e assim medidas as respostas de congelamento ao contexto. O condicionamento clássico aversivo foi estudado durante

a fase de atividade e repouso de camundongos submetidos ao fotoperíodo esqueleto. Os animais foram treinados ao condicionamento do contexto e do som em dois diferentes horários do dia. Os animais foram testados a cada 24 horas por cinco dias para analisar a resposta condicionada e a taxa de extinção. Uma diferença significativa foi observada entre os grupos da manhã e da noite na expressão e na extinção do medo condicionado dependente do contexto, mas não foram detectadas diferenças no condicionamento ao som. A evidência da variação temporal do condicionamento aversivo ao contexto, mas não do condicionamento ao som, sugeriu que o relógio biológico poderia ter um efeito modulatório no medo condicionado ao contexto que envolveria diferentes vias neurais.

2.3 O hipocampo de mamíferos e aves

O hipocampo de mamíferos localiza-se bilateralmente na região do lobo temporal, fazendo parte de um conjunto de estruturas denominado sistema límbico. É localizado em uma dobra interna da parte ínfero-medial do lobo temporal, que forma uma curva em direção ao ventrículo lateral. O nome hipocampo é derivado da palavra em latim *Hippocampus* (cavalo marinho), devido ao seu formato curvado apresentado em secções coronais do cérebro humano. O hipocampo de mamíferos é dividido anatomicamente em quatro regiões CA1, CA2, CA3 e CA4 (do latim, *cornu ammonis* ou Corno de Amon – CA), nome dado em referência à representação da divindade egípcia Amon, pela semelhança da estrutura do cérebro com os chifres de carneiro): a região CA1 ocupa a maior extensão da porção superior; a região CA3 se estabelece na maior extensão da porção inferior, enquanto a região CA2 é uma pequena zona de transição entre CA1 e CA3; tanto CA2 quanto CA3 são formadas por grandes neurônios piramidais; a região CA4 fica na zona de transição entre o hipocampo e o giro denteado^{29,30}. O hipocampo interconecta-se a várias estruturas funcionalmente próximas, consideradas integrantes da formação hipocampal. Em mamíferos, a formação hipocampal é constituída pelo hipocampo propriamente dito (Corno de Amon), o giro denteado, o subículo e o córtex entorrinal^{31,32}. O giro denteado recebe projeções do córtex entorrinal e constitui a principal origem de aferências ao hipocampo. O subículo é uma estreita faixa de tecido cortical situado entre o hipocampo e o córtex entorrinal, no giro parahipocampal. As informações do córtex entorrinal chegam na formação hipocampal através da via perfurante, alcançando primeiramente o giro denteado. Por sua vez, as células granulares do giro denteado se projetam para CA3 pelas fibras musgosas. Essas fibras fazem sinapse com as células musgosas de CA4 e com células piramidais de CA3, que através de suas projeções, alcançam CA1 por vias eferentes, formando o sistema colateral de Schaffer. A região CA1 envia projeções ipsilateralmente para o subículo e o córtex entorrinal, de onde as informações processadas seguem para outras estações. Os campos da formação hipocampal estão ligados por conexões

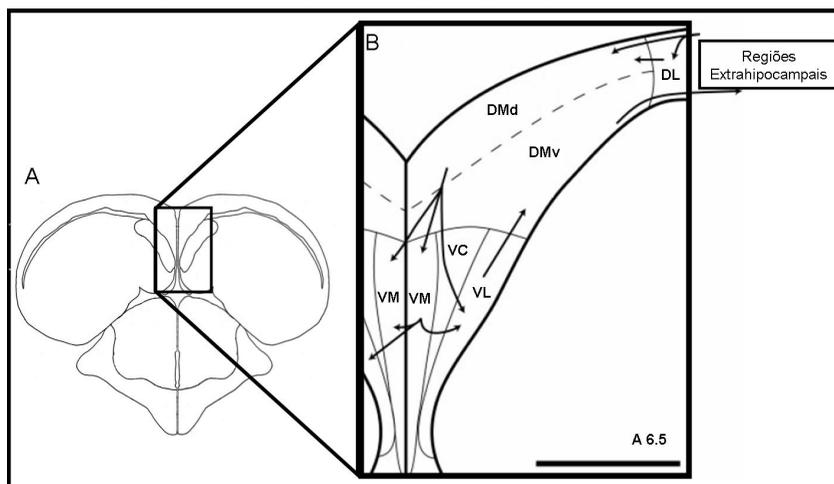
largamente unidirecionais. Esse circuito e suas conexões formam a via tri-sináptica hipocampal em mamíferos⁴⁰.

Vários estudos evidenciaram que o hipocampo de aves poderia ser considerado homólogo ao hipocampo de mamíferos, tanto com relação a características embriológicas, quanto a aspectos topográficos e neuroquímicos^{41,42}. O hipocampo tem origem na zona subventricular da eminência ganglionária embrionária situada na região dorsomedial do telencéfalo⁴³. As relações topográficas entre o hipocampo de mamíferos e o de aves se dão pelo fato de que, em ambos, a região considerada hipocampo margeia o ventrículo lateral. Além disso, considerando os aspectos neuroquímicos, são encontrados vários neurotransmissores tanto no hipocampo de aves quanto no de mamíferos, como a serotonina, glutamato e nNOS^{40,44}.

Investigando a organização das subdivisões do hipocampo de pombos com traçadores retrógrados (toxina colérica subunidade B) e anterógrados (amina dextrana

biotinilada), sugeriram a existência de um circuito tri-sináptico no hipocampo de pombos, comparável ao existente no hipocampo de mamíferos. As fibras aferentes provenientes de regiões extra-hipocampais chegam ao hipocampo via região Dorso Lateral e região Dorso Medial dorsal. As projeções das regiões Dorso Medial e Dorso Medial dorsal estabelecem sinapses ipsilateralmente, com neurônios da região Ventrolateral e Ventromedial. A região Ventromedial, que recebe aferências da região Dorso Medial dorsal ipsilateral e da Ventromedial contralateral tem projeções para a região Ventrolateral ipsilateral. Por fim, a região Ventrolateral projeta-se para a região Dorso Medial ventral, considerada uma região de saída hipocampal para Dorso Lateral. Ao mesmo tempo, a região Dorso Medial dorsal estabelece conexões contralaterais com a região Ventromedial, enquanto a região Ventromedial tem projeções para as regiões Ventrolateral e Ventromedial do hipocampo contralateral (Figura 1)⁴⁰.

Figura 1: Esquema de conectividade intrahipocampal obtida por meio da utilização de traçadores retrógrados e anterógrados no hipocampo de pombos



Em “A” corte sagital esquemático do cérebro de pombos; em “B” detalhe esquemático de corte sagital do hipocampo de pombos delimitando as regiões: DL = região Dorso Lateral, a linha tracejada mostra a divisão da área dorsomedial (DM) em porção dorsal (DMd) e ventral (DMv) (modificado de 40). Setas representam as ligações entre subdivisões. VC = ventral área central; VL = camada ventrolateral; VM = camada ventromedial. Escala de Barra = 1mm.

Fonte: Khan *et al.*, 2003⁴⁰.

Estudos sobre o hipocampo de aves indicam características funcionais comparáveis com o hipocampo de mamíferos. Foi relatado que as lesões hipocampais realizadas 24 horas após o condicionamento clássico aversivo em pombos resultaram em menor percentual de ocorrência de congelamento durante o teste ao contexto²⁵. Como o condicionamento ao som foi mantido após a lesão, esse estudo replica em pombos os dados obtidos em ratos e enfatiza o papel do hipocampo na modulação da memória emocional aversiva em pombos⁴⁵.

O hipocampo também tem papel fundamental na aquisição da resposta condicionada em situações de condicionamento de medo³⁵. Um ponto bastante importante

é que o condicionamento ao contexto está relacionado a estruturas cerebrais que não estão necessariamente envolvidas no condicionamento aversivo. Assim, novos experimentos que envolvam manipulações de contingências entre estímulos poderiam auxiliar no esclarecimento dessas questões.

3 Conclusão

Com o material apresentado nesta revisão, é possível notar a importante correlação entre o condicionamento clássico de medo e o hipocampo. Uma vez ocorrendo o condicionamento regiões específicas do hipocampo são ativadas e dessa forma, ocorre a memória de medo.

Referências

1. Reis F, Schenka AA, Melo LL, Ferrari EA. Role of the hippocampus in contextual memory after classical aversive conditioning in pigeons (*C. livia*). *Braz J Med Biol Res* 1999;32(9):1127-31.
2. Canova F, Faria RSd. Proteína Zenk e o condicionamento clássico do medo. *Neurociências* 2014;10(1):37-47.
3. Kunze AE, Arntz A, Kindt M. Fear conditioning with film clips: a complex associative learning paradigm. *J Behav Ther Exp Psychiatr* 2015;47:42-50.
4. Keay KA, Bandler R. Distinct central representations of inescapable and escapable pain: observations and speculation. *Exp Physiol* 2002;87(2):275-9.
5. Malik BR, Hodge JJ. Drosophila adult olfactory shock learning. *J Vis Exp*. 2014(90):e50107.
6. Antoniadis EA, McDonald RJ. Amygdala, hippocampus and discriminative fear conditioning to context. *Behav Brain Res* 2000;108(1):1-19.
7. Watanabe S. Effects of hippocampal lesions on repeated acquisition of spatial discrimination in pigeons. *Behav Brain Res* 2001;120(1):59-66.
8. Tzschoppe J, Nees F, Banaschewski T, Barker GJ, Büchel C, Conrod PJ, et al. Aversive learning in adolescents: modulation by amygdala-prefrontal and amygdala-hippocampal connectivity and neuroticism. *Neuropsychopharmacology* 2014;39(4):875-84. doi: 10.1038/npp.2013.287
9. Boakes RA. The impact of Pavlov on the psychology of learning in English-speaking countries. *Span J Psychol* 2003;6(2):93-8.
10. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:155-84.
11. Leising KJ, Sawa K, Blaisdell AP. Temporal integration in Pavlovian appetitive conditioning in rats. *Learn Behav* 2007;35(1):11-8.
12. Pilz PK, Schnitzler HU. Habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats: amplitude, threshold, and latency measures. *Neurobiol Learn Mem* 1996;66(1):67-79.
13. Ferrari EA, Faleiros L, Cerutti SM, Oliveira AM. The functional value of sound and exploratory behaviour in detelencephalated pigeons. *Behav Brain Res* 1999;101(1):93-103.
14. Li KC, Hsiao S, Li JS. Conditioned taste aversion as instrumental punishment. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 2013;39(3):294-7.
15. Hitchcock JM, Davis M. Efferent pathway of the amygdala involved in conditioned fear as measured with the fear-potentiated startle paradigm. *Behav Neurosci* 1991;105(6):826-42.
16. Daldrup T, Remmes J, Lesting J, Gaburro S, Fendt M, Meuth P, et al. Expression of freezing and fear-potentiated startle during sustained fear in mice. *Genes Brain Behav* 2015;14(3):281-91.
17. Plappert CF, Pilz PK, Schnitzler HU. Interaction between acoustic and electric sensitization of the acoustic startle response in rats. *Behav Brain Res* 1999;103(2):195-201.
18. Blanchard DC, Blanchard RJ. Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. *Annu Rev Psychol* 1988;39:43-68.
19. Brande-Eilat N, Golumbic YN, Zaidan H, Gaisler-Salomon I. Acquisition of conditioned fear is followed by region-specific changes in RNA editing of glutamate receptors. *Stress* 2015;18(3):309-18.
20. Shuhama R, Del-Ben CM, Loureiro SR, Graeff FG. Animal defense strategies and anxiety disorders. *An Acad Bras Cienc* 2007;79(1):97-109.
21. Maren S. Pavlovian fear conditioning as a behavioral assay for hippocampus and amygdala function: cautions and caveats. *Eur J Neurosci* 2008;28(8):1661-6.
22. Fanselow MS, Bolles RC. Naloxone and shock-elicited freezing in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 1979;93(4):736-44.
23. Fanselow MS. Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res* 2000;110(1/2):73-81.
24. Brito I, Britto LR, Ferrari EA. Classical tone-shock conditioning induces Zenk expression in the pigeon (*Columba livia*) hippocampus. *Behav Neurosci* 2006;120(2):353-61.
25. Fendt M, Fanselow MS. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23(5):743-60.
26. Maren S. Is there savings for pavlovian fear conditioning after neurotoxic basolateral amygdala lesions in rats? *Neurobiol Learn Mem* 2001;76(3):268-83.
27. LeDoux JE. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr Opin Neurobiol* 1992;2(2):191-7.
28. Miserendino MJ, Sananes CB, Melia KR, Davis M. Blocking of acquisition but not expression of conditioned fear-potentiated startle by NMDA antagonists in the amygdala. *Nature* 1990;345(6277):716-8.
29. Rabinak CA, Maren S. Associative structure of fear memory after basolateral amygdala lesions in rats. *Behav Neurosci* 2008;122(6):1284-94.
30. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 1992;15:353-75.
31. Davis M. The role of the amygdala in fear-potentiated startle: implications for animal models of anxiety. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13(1):35-41.
32. Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 1992;106(2):274-85.
33. Bast T, Zhang WN, Feldon J. Hippocampus and classical fear conditioning. *Hippocampus* 2001;11(6):828-31.
34. Weiss C, Disterhoft JF. The impact of hippocampal lesions on trace-eyeblink conditioning and forebrain-cerebellar interactions. *Behav Neurosci* 2015;129(4):512-22.
35. Zhang WN, Bast T, Feldon J. The ventral hippocampus and fear conditioning in rats: different anterograde amnesias of fear after infusion of N-methyl-D-aspartate or its noncompetitive antagonist MK-801 into the ventral hippocampus. *Behav Brain Res* 2001;126(1-2):159-74.
36. Canova F. Organização temporal em processos de condicionamento clássico aversivo e na expressão da proteína Zenk no hipocampo de pombos (*C. livia*). Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2009.
37. Faria RS, Sartori CR, Canova F, Ferrari EAM. Classical AVersive conditioning induces increased expression of mature-bdnf in the hippocampus and amygdala of pigeons. *Neuroscience* 2013;255:122-33.
38. Chaudhury D, Colwell CS. Circadian modulation of learning and memory in fear-conditioned mice. *Behav Brain Res* 2002;133(1):95-108.
39. Valentinuzzi VS, Menna-Barreto L, Xavier GF. Effect of circadian phase on performance of rats in the Morris water maze task. *J Biol Rhythms* 2004;19(4):312-24.

40. Kahn MC, Hough GE, Ten Eyck GR, Bingman VP. Internal connectivity of the homing pigeon (*Columba livia*) hippocampal formation: an anterograde and retrograde tracer study. *J Comp Neurol* 2003;459(2):127-41.
41. Krebs JR, Erichsen JT, Bingman VP. The distribution of neurotransmitters and neurotransmitter-related enzymes in the dorsomedial telencephalon of the pigeon (*Columba livia*). *J Comp Neurol* 1991;314(3):467-77.
42. Parnavelas JG. The origin and migration of cortical neurones: new vistas. *Trends Neurosc* 2000;23(3):126-31.
43. Joca SR, Padovan CM, Guimarães FS. Stress, depression and the hippocampus. *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25:46-51.
44. Rosinha MU, Ferrari EA, Toledo CA. Immunohistochemical distribution of AMPA-type label in the pigeon (*C. livia*) hippocampus. *Neuroscience* 2009;159(2):438-50.
45. Kim JJ, Fanselow MS. Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science* 1992;256(5057):675-7.