

RICARDO PASSONI BINDI

**ESTUDO HODOLÓGICO DO NÚCLEO BASOLATERAL ANTERIOR DA
AMÍGDALA E DE SUAS FUNÇÕES NOS COMPORTAMENTOS INATOS E
CONTEXTUAIS DE DEFESA FRENTE À AMEAÇA PREDATÓRIA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Ciências Morfofuncionais.

Orientador: Prof. Dr. Newton Sabino Canteras

Versão original

São Paulo
2017

RESUMO

BINDI, R. P. **Estudo hodológico do núcleo basolateral anterior da amígdala e de suas funções nos comportamentos inatos e contextuais de defesa frente à ameaça predatória.** 2017. 50 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Morfofuncionais) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

O núcleo basolateral anterior da amígdala (BLAa) tem sido extensivamente investigado em estudos de condicionamento pavloviano envolvendo estímulos aversivos físicos. Até o presente momento não há descrição funcional específica do BLAa frente aos estímulos etologicamente relevantes. Neste trabalho, inicialmente revisitamos as conexões aferentes e eferentes do BLAa. Nossos achados confirmam em grande medida relatos anteriores da literatura e mostram que o núcleo integra informações de sistemas relacionados ao alerta emocional (tais como o locus coeruleus, dorsal da rafe e substância inominada). Este também se relaciona intimamente a estruturas ligadas à circuitaria do córtex pré-frontal, como o núcleo acúmbens, o caudo-putamen dorsomedial além dos córtices pré-límbico e cingulado anterior. Além disso estabelece conexões bidirecionais importantes com o córtex insular e com a região para-hipocampal. Testamos ainda o papel específico do BLAa frente à ameaça predatória e vimos que este influencia respostas de medo inato e contextual à ameaça predatória. Primeiramente, sugerimos que o BLAa responde ao estímulo do predador pelos sistemas de controle de alerta emocional, dado que ele recebe aferências de estruturas responsivas à presença do predador, como o *locus coeruleus*, que estão ligadas ao controle do alerta. Sugerimos também que através de suas projeções para o núcleo acúmbens, a região estudada, possa influenciar as respostas de defesa inata. Ademais as respostas de medo aprendido, ao contexto em que o rato foi exposto ao predador, podem ser afetadas por meio das relações do BLAa com os córtices pré-límbico, cingulado anterior e com a região para-hipocampal.

Palavras-chave: Basolateral anterior. Amígdala. Medo inato. Memória. Comportamentos defensivos.

ABSTRACT

BINDI, R. P. **Hodological study of the anterior basolateral amygdaloid nucleus and its behavioural roles in innate and contextual fear towards a predatory threat.** 2017. 50 p. Master thesis (Morphofunctional Sciences) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

The anterior basolateral nucleus of the amygdala (BLAa) has been extensively investigated in studies of Pavlovian conditioning involving physical aversive stimuli. To date, there is no specific functional study of the BLAa regarding its functional roles on responses to ethologically relevant threats. In this work, we initially revisited the afferent and efferent connections of the BLAa. Our findings largely confirm previous reports in the literature, and show that the nucleus integrates information from systems related to emotional alertness (such as the *locus coeruleus*, dorsal raphe and innominate substance), and is also closely related to the prefrontal cortex circuitry, including the nucleus accumbens, the dorsomedial caudoputamen, and the prelimbic and anterior cingulate cortices. It also establishes important bi-directional connections with the insular cortex and parahippocampal region. We also tested the specific role of BLAa in innate and contextual responses to predatory threat. Thus, we have seen that BLAa influences innate and contextual fear responses to predatory menace. Firstly, we suggest that the BLAa responds to the predator's stimulus by the emotional arousal systems, given that it receives inputs from alert related structures highly responsive to the predator threat, such as the *locus coeruleus*. We also suggest that through its projections to the nucleus accumbens, the BLAa may influence innate defensive responses. In addition, we suggested that the BLAa influences contextual fear responses mostly through its relationships with the prelimbic, anterior cingulate and parahippocampal cortices.

Keywords: Anterior basolateral. Amygdala. Innate fear. Memory. Defensive behaviours.

1 INTRODUÇÃO

O termo medo é usado para descrever uma sensação que emerge de uma experiência que ameaça a sobrevivência ou é gerada por uma sensação de perigo inespecífica. De Darwin a pesquisadores atuais, (para revisão ver MARKS; NESSE, 1994), o medo é visto como uma resposta fundamental para a adaptação da espécie ao meio. Ecologistas comportamentais estudaram a significância de comportamentos de defesa ligado ao medo, entre outros, em suas hipóteses evolutivas, mostrando o papel fundamental dos comportamentos de defesa para adaptabilidade da espécie (para revisão ver KREBS; DAVIES, 1996). Como a resposta de medo tem um efeito central na adaptação do indivíduo, as bases neurais para os comportamentos motivados de medo devem ser compartilhadas evolutivamente entre as espécies. Tal situação foi tratada em estudos mostrando circuitos neurais em comum entre animais, incluindo humanos (LEDOUX 2012). Nesta revisão, o autor descreve o conceito de “circuito de sobrevivência” que integraria ideais sobre motivação, emoção, reforço, e alerta, para entender como organismos sobrevivem e prosperam frente a um ambiente complexo. Como exemplo, espécies de répteis e aves apresentam uma circuitaria amigdalar homóloga à observada em vários mamíferos, como roedores, coelhos, primatas não humanos e humanos (para revisão ver, LEDOUX, 2012). Assim, estudar o medo em ratos não nos limita a melhorar o entendimento do comportamento destes animais. Melhorar a compreensão das bases neurais dos circuitos de medo nos dá ferramentas para clarificar um sistema amplamente conservado entre espécies.

Em humanos desvios nas respostas adaptativas relativas ao medo, podem levar a transtornos de hipofobia (muito pouco medo) passando por transtornos leves de ansiedades até condições incapacitantes manifestas em distúrbios de ansiedade, generalizadas, fobias específicas (MARKS; NESS, 1994). Por exemplo, em indivíduos com fobia social, até a apresentação de faces neutras provocam uma maior atividade tanto da amígdala e do córtex orbito frontal, quando comparado com indivíduos do grupo controle (VEIT et al., 2002). A memória aversiva também tem valor adaptativo. Ao lembrar do medo, quando foi exposto ao perigo, o indivíduo tem a oportunidade de minimizar riscos futuros. O valor adaptativo da memória envolve sistemas mnemônicos que evoluíram para maximizar a sobrevivência e ajudar a reter a informação relacionadas a adaptabilidade (fitness). Este valor melhora a retenção de memória quando, por exemplo, a informação tem qualidades emocionais, alimentares ou sexuais (NAIRNE et al. 2007).

Seguindo neurocientistas comportamentais usamos os termos “medo” e “resposta de medo” para nos referirmos às respostas psicológicas e comportamentais evocadas pelos

animais quando expostos às ameaças potenciais ou eminentes. Isso não pressupõe equivalência de sentimentos entre humanos e roedores (LEDOUX, 2012). Tampouco tal *a priori* é necessário. São amplas as implicações funcionais da amígdala e da circuitaria da qual ela participa tanto em humanos quanto em roedores. Serão discutidas implicações funcionais no modelo animal.

A amígdala é uma estrutura heterogênea com parte cortical, estriatal e com conexões e funções muito distintas (SWANSON; PETROVICH, 1998), por isso é necessário diferenciá-la de forma adequada. Em diversos trabalhos encontrados na literatura, o núcleo lateral (LA) e o basolateral (BLA) são tratados em conjunto como se fossem parte da mesma estrutura e referidos como sendo o complexo basolateral da amígdala, que inclui LA, basomedial (porção anterior e posterior) e BLA (porção anterior e posterior). Diversos estudos, utilizando condicionamento pavloviano clássico com estímulos aversivos, mostraram que o aprendizado associativo entre o estímulo condicionado (CS) e o estímulo incondicionado (US) ocorre no complexo basolateral da amígdala, de tal forma que tanto lesões quanto inativações farmacológicas neste local previnem a aquisição e expressão do condicionamento de medo (FANSELOW; LEDOUX, 1999; LEDOUX, 2000; MCGAUCH, 2004; MAREN, 2001; PHILLIPS; LEDOUX, 1992). Todavia, estudos usando lesões mais seletivas mostraram que as lesões do LA e do BLA, mas não do núcleo basomedial, interferem tanto na aquisição como na expressão da resposta de medo condicionada a um estímulo doloroso (GOOSENS; MAREN 2001).

A ideia corrente e bastante aceita na literatura é que o núcleo central da amígdala (CeA) está implicado na expressão do medo condicionado a estímulos dolorosos. O que ocorre através de projeções que o complexo basolateral como um todo tem para esse núcleo, que por sua vez conecta-se com estruturas localizadas no tronco encefálico (KAPP et al., 1979; PHILLIPS; LEDOUX, 1992). Todavia, lesões do CeA não afetam as respostas de medo incondicionadas ao predador (MARTINEZ et al., 2011) e nem ao seu cheiro (LI et al., 2004), tampouco afetam a memória de medo condicionado a um ambiente previamente pareado ao predador (MARTINEZ et al., 2011). Por outro lado, o complexo basolateral tem um papel relevante nas respostas de defesa antipredatória. Estudos mostraram que lesões do complexo basolateral não apenas interferem nas respostas de defesa incondicionadas ao odor de gato (LI et al., 2004; TAKAHASHI et al., 2007; VAZDARJANOVA et al., 2001), como também na consolidação da memória de medo condicionado a um ambiente previamente pareado ao odor de gato (TAKAHASHI et al., 2007).

Um estudo prévio de nosso laboratório mostrou que as lesões do LA e basomedial posterior - principal alvo amigdaliano do LA (KRETTEK; PRICE, 1978) - afetam as respostas incondicionadas ao predador e abolem as respostas contextuais ligadas a pistas predatórias (MARTINEZ et al., 2011). Se destaca que o núcleo basomedial posterior se projeta densamente à parte dorsomedial do núcleo ventromedial do hipotálamo (PETROVICH et al., 1996), região integrante do sistema hipotalâmico de defesa da zona medial, envolvido tanto na expressão das respostas inatas como contextuais à ameaça predatória (GROSS; CANTERAS, 2012).

Ainda não foi estabelecido o envolvimento do BLAa nas respostas de defesa inata e contextual à ameaça predatória. Porém, já se sabe, por meio de experimentos que avaliaram a expressão da proteína FOS em cortes histológicos sob diferentes condições experimentais, que o BLAa apresentou um aumento de atividade frente à ameaça predatória. Este incremento ocorre em menor grau quando comparado à outras estruturas amigdalares, tais como o LA, basomedial posterior (BMAp) e a parte póstero ventral do núcleo medial da amígdala (MEApv) (MARTINEZ et al., 2011). Tanto o LA, quanto o BMAp, recebem projeções extremamente densas do córtex perirhinal e ectorhinal (KRETTEK; PRICE, 1978). Embora os núcleos LA e BLAa sejam comumente tratados como parte do mesmo complexo, estes núcleos possuem diferenças críticas nos padrões de suas conexões. Sabe-se, por exemplo, que o LA e o BMAp estão intimamente ligados entre si. Por outro, lado o BLAa não possui ligação com o BMAp (KRETTEK; PRICE, 1978). Ainda entre essas diferenças, é conhecido que o BMAp se projeta densamente para parte dorsomedial do núcleo ventromedial do hipotálamo (PETROVICH et al., 1996), região integrante do sistema hipotalâmico de defesa (GROSS; CANTERAS, 2012).

Apesar do BLAa não ser constituinte do circuito de sistema de defesa, os córtices pré-lobulocaudais (VERTES, 2004), cíngulo anterior (OTTERSEN, 1982) e agranular insular anterior e posterior (REEP; WINANS, 1982b; OTTERSEN, 1982) se projetam para o BLAa e recebem projeções do mesmo (KRETTEK e PRICE, 1977; REEP; WINANS, 1982a). Desta forma este núcleo estabelece densas projeções bidirecionais com as áreas pré-frontais e agranular insular. Experimentos com lesões mostraram que tanto o córtex pré-lobulocaudal quanto o cíngulo anterior são fundamentais para o processo de aquisição da memória de medo (DE LIMA, 2015). O BLAa também projeta projeções recíprocas com o núcleo do trato olfatório lateral (NLOT), estrutura que carrega informação olfativa não ferormonal do ambiente (SANTIAGO; SHAMMAH-LAGNADO, 2004; SAVANDER et al., 1995).

Ainda foi constatado que o BLAa se projeta densamente para o tubérculo olfatório e para o núcleo acúmbens (MCDONALD, 1991b). Ademais, é interessante notar que o BLAa recebe substanciais projeções colinérgicas (da substância inominata) (OTTERSEN, 1980), noradrenérgicas (do *locus coeruleus*) (JONES; YANG, 1985) e serotoninérgicas (do núcleo dorsal da rafe) (VERTES, 1991). Sabe-se que as modulações providas por estes neurotransmissores no complexo amigdalóide influenciam processos relacionados ao medo (INOUE et al., 1993; KAWAHARA et al., 1993; MCGAUGH, 2004). Além disso o BLAa estabelece conexões bidirecionais com o córtex ectorrinal e perirrinal (KRETTEK e PRICE, 1977; PITKÄNEN et al., 2000). Todavia, estes achados são apresentados em diferentes estudos e de forma muito fracionada, desta forma o primeiro objetivo deste estudo é revisar as conexões aferentes e eferentes do BLA.

O BLAa tem sido extensivamente investigado em estudos de condicionamento pavloviano envolvendo estímulos aversivos. Todavia, conforme mencionamos anteriormente, ainda não foi investigado o seu papel específico nas respostas inatas e contextuais ligadas a estímulos etologicamente relevantes, como a interação predatória. Logo, como segundo objetivo deste trabalho foi investigado o seu papel durante a interação predatória, tanto na resposta inata como contextual.

2 CONCLUSÃO

Neste trabalho revisitamos as conexões aferentes e eferentes do BLAa. Nossos achados confirmaram em grande medida os relatos anteriores da literatura e mostraram que o núcleo integra informações de sistemas relacionados ao alerta emocional (tais como o *locus coeruleus*, dorsal da rafe e substância inominada). Por outro lado, se relaciona intimamente a estruturas ligadas a circuitaria do córtex pré-frontal, como o núcleo acúmbens, o caudoputâmem dorsomedial, e os córtices pré-límbico e cingulado anterior. Também foi visto que o núcleo estabelece conexões bidirecionais importantes com o córtex insular e com a região para-hipocampal.

Do ponto de vista funcional, vimos que o BLAa influencia respostas de medo inato e contextual à ameaça predatória. Primeiramente, sugerimos que o BLAa responda à influência predatória pelos sistemas de controle de alerta emocional. Através de suas projeções para o núcleo acúmbens, sugerimos que possa influenciar as respostas de defesa inata e, através de suas relações com os córtices pré-límbico e cingulado anterior, bem como com a região para-hipocampal, possa influenciar as respostas de medo contextual condicionado ao predador.

3 REFERÊNCIAS*

- ASTON-JONES, G.; COHEN, J. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: Adaptive Gain and Optimal Performance. **Annual Review of Neuroscience**, v. 28, n. 1, p. 403-450, 2005.
- BLAIR, H. T.; SCHAFFE G. E.; BAUER E. P.; RODRIGUES S. M.; LEDOUX J. E. Synaptic Plasticity in the Lateral Amygdala: A Cellular Hypothesis of Fear Conditioning. **Learning & Memory**, v. 8, n. 5, p. 229-242, 2001.
- BUTLER, C; GUNNERSEN, Y; Murphy, M. Identification of neurons required for auditory fear memory in lateral amygdala. **Learning & Memory**, 2017, no prelo.
- CANTERAS, N. S.; SIMERLY, R. B.; SWANSON, L. W. Organization of projections from the medial nucleus of the amygdala: a PHAL study in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 360, n. 2, p. 213-245, 1995.
- COMOLI, E.; RIBEIRO-BARBOSA, E. R.; CANTERAS, N. S. Predatory hunting and exposure to a live predator induce opposite patterns of Fos immunoreactivity in the PAG. **Behavioural brain research**, v. 138, n. 1, p. 17-28, 2003.
- DE LIMA, M. **Investigação da circuitaria cortical envolvida no processamento do medo contextual à ameaça predatório**. 2015. 97 f. Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.
- DE LIMA, M.; BALDO, M.; CANTERAS, NS. A role for the anteromedial thalamic nucleus in the acquisition of contextual fear memory to predatory threats. **Brain Structure and Function**, v. 222, n. 1, p. 113-129, 2017.
- FANSELOW, M.; LEDOUX, J. Why we think plasticity underlying pavlovian fear conditioning occurs in the basolateral amygdala. **Neuron**, v. 23, n. 2, p. 229-232, 1999.
- GILL, K.; GRACE, A. Heterogeneous processing of amygdala and hippocampal inputs in the rostral and caudal subregions of the nucleus accumbens. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 10, p. 1301-1314, 2011.

* De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR6023: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

GOOSENS, K.; MAREN, S. Contextual and Auditory Fear Conditioning are Mediated by the Lateral, Basal, and Central Amygdaloid Nuclei in Rats. **Learning & Memory**, v. 8, n. 3, p. 148-155, 2001.

GOZZI, A.; JAIN, A.; GIOVANNELLI, A.; GIOVANELLI, A.; BERTOLLINI, C.; CRESTAN, V.; SCHWARZ, A. J.; TSETSENIS, T.; RAGOZZINO, D.; GROSS, C. T.; BIFONE, A. A neural switch for active and passive fear. **Neuron**, v. 67, n. 4, p. 656-66, 2010.

GROSS, C.; CANTERAS, N. The many paths to fear. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 13, n. 9, p. 651-658, 2012.

HATFIELD, T.; MCGAUGH, J.L. Norepinephrine infused into the basolateral amygdala posttraining enhances retention in a spatial water maze task. **Neurobiology of learning and memory**, v. 71, n. 2, p.232-239, 1999.

INOUE, T.; KOYAMA, T.; YAMASHITA, I. Effect of conditioned fear stress on serotonin metabolism in the rat brain. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 44, n. 2, p. 371-374, 1993.

JOHANSEN, J. P.; HAMANAKA, H.; MONFILS, M. H.; BEHNIA, R.; DEISSEROTH, K.; BLAIR, H. T.; LEDOUX, J. E. Optical activation of lateral amygdala pyramidal cells instructs associative fear learning. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 28, p. 12692-12697, 2010.

JONES, B. E.; YANG, T. Z. The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 242, n. 1, p. 56-92, 1985.

JÜRGENS, U. The efferent and afferent connections of the supplementary motor area. **Brain Research**, v. 300, n. 1, p. 63-81, 1984.

KAPP, B. S.; FRYSSINGER, R. C.; GALLAGHER, M.; HASELTON, J. R. Amygdala central nucleus lesions: effect on heart rate conditioning in the rabbit. **Physiology & Behavior**, v. 23, n. 6, p. 1109-1117, 1979.

KAWAHARA, H.; YOSHIDA, M.; YOKOO, H.; NISHI, M.; TANAKA, M. Psychological stress increases serotonin release in the rat amygdala and prefrontal cortex assessed by in vivo microdialysis. **Neuroscience Letters**, v. 162, n. 1-2, p. 81-84, 1993.

KREBS, J. R.; DAVIES, N. B. **Introdução à ecologia comportamental**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 1996. 420 p.

- KRETTEK, J.; PRICE, J. Projections from the amygdaloid complex to the cerebral cortex and thalamus in the rat and cat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 172, n. 4, p. 687-722, 1977.
- KRETTEK, JE; PRICE, JL. Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 178, n. 2, p. 225-253, 1978.
- LEDOUX, J. Emotion Circuits in the Brain. **Annual Review of Neuroscience**, v. 23, n. 1, p. 155-184, 2000.
- LEDOUX, J. Rethinking the Emotional Brain. **Neuron**, v. 73, n. 4, p. 653-676, 2012.
- LI, CI; MAGLINAO, TL; TAKAHASHI, LK. Medial amygdala modulation of predator odor-induced unconditioned fear in the rat. **Behavioral neuroscience**, v. 118, n 2, p.324, 2004.
- MAREN, S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. **Annual review of neuroscience**, v. 24, p. 897-931, 2001.
- MARKS, I.; NESSE, R. Fear and fitness: An evolutionary analysis of anxiety disorders. **Ethology and Sociobiology**, v. 15, n. 5-6, p. 247-261, 1994.
- MARTINEZ, R.; CARVALHO-NETTO, E.; RIBEIRO-BARBOSA, E.; BALDO, M.; CANTERAS, N. Amygdalar roles during exposure to a live predator and to a predator-associated context. **Neuroscience**, v. 172, p. 314-328, 2011.
- MCDONALD, A. J. Organization of amygdaloid projections to the prefrontal cortex and associated striatum in the rat. **Neuroscience**, v. 44, n. 1, p. 1-14, 1991.
- MCDONALD, A. J. Topographical organization of amygdaloid projections to the caudatoputamen, nucleus accumbens, and related striatal-like areas of the rat brain. **Neuroscience**, v. 44, n. 1, p. 15-33, 1991.
- MCGAUGH, J. L. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. **Annual review of neuroscience**, v. 27, p. 1-28, 2004
- NAIRNE, J.; THOMPSON, S.; PANDEIRADA, J. Adaptive memory: Survival processing enhances retention. **Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition**, v. 33, n. 2, p. 263, 2007.

OTTERSEN, O. P. Afferent connections to the amygdaloid complex of the rat and cat: II. Afferents from the hypothalamus and the basal telencephalon. **Journal of Comparative Neurology**, v. 194, n. 1, p. 267-289, 1980.

OTTERSEN, O. P. Afferent connections to the amygdaloid complex of the rat with some observations in the cat. III. Afferents from the lower brain stem. **Journal of Comparative Neurology**, v. 202, n. 3, p. 335-356, 1981.

OTTERSEN, O. P. Connections of the amygdala of the rat. IV: Corticoamygdaloid and intraamygdaloid connections as studied with axonal transport of horseradish peroxidase. **The Journal of comparative neurology**, v. 205, n. 1, p. 30-48, 1982.

OTTERSEN, O. P.; BEN-ARI. Afferent connections to the amygdaloid complex of the rat and cat. I. Projections from the thalamus. **Journal of Comparative Neurology**, v. 187, n. 2, p. 401-424, 1979.

PETROVICH, G.; RISOLD, P. Organization of projections from the basomedial nucleus of the amygdala: a PHAL study in the rat. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 374, n. 3, p. 387-420, 1996.

PHILLIPS, R. G.; LEDOUX, J. E. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. **Behavioral neuroscience**, v. 106, n. 2, p. 274, 1992.

PHILLIPSON, O. T.; GRIFFITHS, A. C. The topographic order of inputs to nucleus accumbens in the rat. **Neuroscience**, v. 16, n. 2, p. 275-296, 1985.

PITKÄNEN, A.; PIKKARAINEN, M.; NURMINEN, N.; YLINEN, A. Reciprocal Connections between the Amygdala and the Hippocampal Formation, Perirhinal Cortex, and Postrhinal Cortex in Rat: A Review. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 911, n. 1, p. 369-391, 2000.

REEP, R. L.; WINANS, S. S. Afferent connections of dorsal and ventral agranular insular cortex in the hamster, *Mesocricetus auratus*. **Neuroscience**, v. 7, n. 5, p. 1265-1288, 1982.

REEP, R. L.; WINANS, S. S. Efferent connections of dorsal and ventral agranular insular cortex in the hamster, *Mesocricetus auratus*. **Neuroscience**, v. 7, n. 11, p. 2609-2635, 1982.

RIBEIRO-BARBOSA, E. R.; CANTERAS, N. S.; CEZARIO, A. F.; BLANCHARD, R. J.; BLANCHARD, D. C. An alternative experimental procedure for studying predator-related defensive responses. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 8, p. 1255-1263, 2005.

RICHARD, J.; BERRIDGE, K. Nucleus Accumbens Dopamine/Glutamate Interaction Switches Modes to Generate Desire versus Dread: D1 Alone for Appetitive Eating But D1 and D2 Together for Fear. **The Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 36, p. 12866-12879, 2011.

ROOZENDAAL, B.; OKUDA, S.; VAN DER ZEE, E. A.; MCGAUGH, J. L. Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 17, p. 6741-6746, 2006.

ROSEBOOM, P. H.; NANDA, S. A.; BAKSHI, V. P.; TRENTANI, A.; NEWMAN, S. M.; KALIN, N. H. Predator threat induces behavioral inhibition, pituitary-adrenal activation and changes in amygdala CRF-binding protein gene expression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 32, n. 1, p. 44-55, 2007.

SANTIAGO, A.; SHAMMAH-LAGNADO, S. Efferent connections of the nucleus of the lateral olfactory tract in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 471, n. 3, p. 314-332, 2004.

SAVANDER, V.; GO, C. -Geneviev.; LEDOUX, J.; PITKÄNEN, A. Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: Projections originating in the basal nucleus. **Journal of Comparative Neurology**, v. 361, n. 2, p. 345-368, 1995.

SWANSON, L. W. **Brain maps: structure of the rat brain. an atlas with printed and electronic templates for data, models and schematics.** 3. ed. Amsterdã: Elsevier, 2004.

SWANSON, L. W.; KOHLER, C. Anatomical evidence for direct projections from the entorhinal area to the entire cortical mantle in the rat. **Journal of Neuroscience**, v. 6, n. 10, p. 3010-3023, 1986.

SWANSON, L. W.; PETROVICH, G. What is the amygdala? **Trends in Neurosciences**, v. 21, n. 8, p. 323-331, 1998.

TAKAHASHI, L.; HUBBARD, D.; LEE, I.; DAR, Y.; SIPES, S. M. Predator odor-induced conditioned fear involves the basolateral and medial amygdala. **Behavioral Neuroscience**, v. 121, n. 1, p. 100, 2007.

VAZDARJANOVA, A.; CAHILL, L.; MCGAUGH, J. L. Disrupting basolateral amygdala function impairs unconditioned freezing and avoidance in rats. **European Journal of Neuroscience**, v. 14, n. 4, p. 709-718, 2001.

VEIT, R.; FLOR, H.; ERB, M.; HERMANN, C.; LOTZE, M.; GRODD, W.; BIRBAUMER, N. Brain circuits involved in emotional learning in antisocial behavior and social phobia in humans. **Neuroscience Letters**, v. 328, n. 3, p. 233-236, 2002.

VERTES, R. A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 313, n. 4, p. 643-668, 1991.

VERTES, R. Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. **Synapse**, v. 51, n. 1, p. 32-58, 2004.

WOOLF, N.; BUTCHER, L. Cholinergic projections to the basolateral amygdala: A combined Evans Blue and acetylcholinesterase analysis. **Brain Research Bulletin**, v. 8, n. 6, p. 751-763, 1982.