

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

LETICIA MORAIS BUENO DE CAMARGO

Neuroplasticidade no complexo basolateral da amígdala e no circuito de ansiedade e memória de extinção mediada pelos glicocorticoides via GR

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Carolina Demarchi Munhoz

Versão Corrigida

São Paulo  
2023

## RESUMO

BUENO-DE-CAMARGO LM. Neuroplasticidade no complexo basolateral da amígdala e no circuito de ansiedade e memória de extinção mediada pelos glicocorticoides via GR [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas; 2023.

Frente à crescente ocorrência de fatores estressantes na vida cotidiana, principalmente nas grandes cidades, o aumento na incidência de transtornos de ansiedade e de estresse pós-traumático (TEPT) têm atraído crescente atenção de órgãos como a Organização Mundial da Saúde (OMS). Contudo, os mecanismos neurobiológicos envolvidos nessa relação estresse-TEPT ainda são parcialmente conhecidos. Em ratos, o estresse agudo por contenção e seu decorrente aumento da liberação de glicocorticoides (GCs), corticosterona (CORT) em roedores, desencadeia o comportamento do tipo ansioso após 10 dias, por meio de remodelagem dendrítica no complexo basolateral da amígdala (BLA), no hipocampo e no córtex pré-frontal medial (mPFC). Não obstante, sabe-se que esse aumento de CORT acentua a consolidação de memórias aversivas e promove um déficit na sua extinção nessa mesma janela temporal. Altamente envolvidas em processos mnemônicos, a sinalização glutamatérgica é alterada pela ação da CORT via receptores de GCs (GR), com o aumento do tráfego de AMPA e de NMDA nas membranas pré-sinápticas do circuito mPFC-hipocampo-BLA. Como é evidente, essas relações são tempo-dependente, tornando a neuroplasticidade subsequente ao estresse e ao aumento de CORT um importante foco de estudo. A partir disso, investigamos, em camundongos, modificações nas ativações neuronais e na sinalização glutamatérgica nesse neurocircuito, decorrentes da ação dos GCs via GR após estresse agudo, acompanhadas pelo comportamento do tipo ansioso e/ou por déficit de extinção de memória aversiva. Para isso, padronizamos um modelo de estresse agudo em camundongos machos e avaliamos, 72 horas depois, o aparecimento do comportamento do tipo ansioso, do déficit de extinção ou de renovação de memória aversiva e, ainda, a alteração da atividade neuronal no circuito mPFC-hipocampo-BLA. Uma única sessão de estresse agudo por derrota social (SD1) aumentou a liberação de CORT e, embora não tenha promovido o comportamento do tipo ansioso ou maior avaliação de risco no labirinto em cruz-elevado (EPM), teve desdobramentos comportamentais sobre o processamento de memória aversiva. O SD1 aumentou o aprendizado aversivo (*stress-enhanced fear learning*, SEFL) de maneira que, mesmo apresentando um ganho de extinção igual ao dos grupos controle e estresse repetido por SD (SD3), suas porcentagens de *freezing* não retornaram a seus padrões basais. Além disso, o grupo SD1 também apresentou a renovação dessa memória, semelhante a um dos principais desafios da terapia de exposição aplicada em pacientes com TEPT. O processamento diferenciado da extinção pelo grupo estressado foi relacionado à uma hipoativação das sub-regiões CA1, CA3 e DG do hipocampo ventral, juntamente a um efeito de lateralidade de hipoativação do CA2 direito. Não foram observadas mudanças quantitativas na ativação do BLA, (sub-região lateral e não basal). Porém, ainda não está claro se os neurônios ativados

nessas regiões são majoritariamente glutamatérgicos ou de outra natureza. Esses resultados indicam que a exposição prévia ao estresse agudo por SD em camundongos promove um efeito tardio sobre a maior aquisição de memória aversiva e sobre a renovação dessa mesma memória, ainda que já extinta, processo esse altamente dependente da modulação da atividade neuronal das regiões CA2 dorsal e CA1, CA3 e DG ventrais do hipocampo.

**Palavras-chave:** Estresse agudo. Derrota social. Extinção de memória aversiva. Renovação de memória aversiva. BLA. Hipocampo.

## ABSTRACT

BUENO-DE-CAMARGO LM. Neuroplasticity at the basolateral amygdala complex, anxiety-like behavior, and extinction memory circuitries mediated by glucocorticoids via GR [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas; 2023.

The increasing occurrence of stressors in everyday life, especially in large cities and the increased incidence of anxiety disorders and post-traumatic stress disorder (PTSD) have attracted attention from the World Health Organization (WHO). However, the neurobiological mechanisms involved in this stress-PTSD relationship are still partially known. In rats, acute restraint stress and its consequent increased glucocorticoids (GCs) release, corticosterone (CORT) in rodents, promote anxiety-like behavior after 10 days, through dendritic remodeling in the basolateral complex of the amygdala (BLA), hippocampus, and medial prefrontal cortex (mPFC). Still, it is known that this CORT increase improves the aversive memories consolidation and promotes extinction memory impairment in this same time window. Highly involved in mnemonic processes, glutamatergic signaling is altered by CORT's action via GR, with increased AMPA and NMDA traffic in the presynaptic membranes of the mPFC-hippocampus-BLA neurocircuitry. As is evident, these relationships occur time-dependently, making neuroplasticity due to stress and CORT increase an essential focus of study. From this, we investigated, in mice, changes in neuronal activations and glutamatergic signaling in this neurocircuitry, resulting from the action of GCs via GR after acute stress, and the occurrence of anxiety-like behavior and/or aversive memory extinction deficit. For this, we standardized an acute stress model in male mice and evaluated, 72 hours later, whether it would induce anxiety-like behavior, extinction impairment, or aversive memory renewal and which brain structures on the mPFC-hippocampus-BLA circuitry would have their neuronal activities changed. A single acute social defeat stress (SD1) session augmented CORT release, and although it did not promote anxiety-like or greater risk assessment behaviors in the elevated plus maze (EPM), it altered aversive memory processing. SD1 promoted stress-enhanced fear learning (SEFL), since their freezing percentages did not return to their baseline patterns even with an equal extinction gain compared to the control and the SD-repeated stress (SD3) groups. In addition, the SD1 group also showed this memory renewal, similar to what is observed and configures one of the main challenges of exposure therapy applied in PTSD patients. The differentiated extinction processing in this stressed group is related to a hypoactivation of the CA1, CA3, and DG subregions of the ventral hippocampus, together with a hypoactivation laterality effect at the right CA2. No quantitative changes were observed in BLA activation, predominantly in the lateral rather than basal subregion. But it is still unclear whether the neurons activated in these regions are primarily glutamatergic or another type. These results indicate that prior exposure to SD acute stress in mice promotes a late increased aversive memory acquisition and on its renewal, even if it is already extinct, a process highly dependent on the hippocampal dorsal CA2 and ventral CA1, CA3, and DG.

**Keywords:** Acute stress. Social Defeat. Aversive memory extinction. Aversive memory renewal. BLA. Hippocampus.

## 1. INTRODUÇÃO

A exposição a situações como competição profissional, trânsito, baixa qualidade de vida e violência (frequentes em grandes cidades) cresceu expressivamente nas últimas três décadas. Com isto, um maior conjunto de pessoas tem sido exposto a estes elementos estressores que, de maneira conjunta ou isolada, configuram diferentes tipos de estresse. Este, quando vivenciado gera memórias aversivas que, na maioria das vezes, são extintas após um certo período. Entretanto, uma pequena, porém crescente, porcentagem das pessoas expostas a tais estresses não extinguem estas memórias e, a partir disso, desenvolvem alguns transtornos emocionais. Dentre eles, os mais comuns são os transtornos de ansiedade e o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), e a depressão. Em 2017 suas incidências mundiais já eram de 3,6% e 4,4% (com crescimento de 15% e 18%, respectivamente em comparação com 10 anos atrás) e de 9,3% e 5,8% no Brasil, respectivamente (OMS 2017)<sup>1</sup>.

Além da tamanha importância para a saúde em si desses pacientes, esses transtornos psiquiátricos também têm substancial impacto econômico dada sua característica incapacitante. Segundo o relatório de 2017 da OMS, até o ano de 2020 os transtornos mentais seriam a maior causa de incapacitação no mundo. No Brasil, dados da Secretaria de Previdência do Ministério da Fazenda mostraram que no período entre 2012 e 2016, transtornos mentais e comportamentais foram a terceira causa de incapacidade laboral, na qual 92% dos casos decorreram de causas não necessariamente intrínsecas ao trabalho (Secretaria de Previdência do Ministério da Fazenda: 1º Boletim Quadrimestral sobre Benefícios por Incapacidade de 2017). De fato, a partir da revisão "*World Mental Health Report*" de 2022, essa previsão foi comprovada e esses dados corroborados: já em 2019, os transtornos mentais tornaram-se a principal causa de incapacidade no mundo com as prevalências de depressão e ansiedade tendo aumentado em mais de 25% a partir do primeiro ano da pandemia de COVID-19 (WHO, 2020; PAHO, 2021; WHO, 2022).

---

<sup>1</sup> O crescimento dos referenciados transtornos mostra-se alarmante ao ponto de edições atuais completas de revistas e órgãos de impacto, como *Nature* (número 7419, volume 490 de outubro de 2012; número 10, volume 18 de outubro de 2015, cujo tema foi "*Focus on stress*") e OMS (dados de 2017) dedicarem-se à pesquisa, debate e conscientização de transtornos mentais e comportamentais como ansiedade e depressão.

Situações estressantes e a subsequente consolidação de memórias aversivas a partir de situações adversas têm importante função biológica e evolutiva, permitindo que o indivíduo adote estratégias mais eficazes para evitar situações de risco futuras. Fisiologicamente, em situações de estresse ou durante o ciclo circadiano, ocorre a ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA). Nele, o hipotálamo, mais especificamente o núcleo paraventricular (PVH), promove a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) na adenohipófise que, por sua vez, libera o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) para que, uma vez nas glândulas adrenais (suprarrenais), haja consequente liberação de hormônios glicocorticoides (GCs) – corticosterona (CORT) em murinos e cortisol em humanos. Por *feedback* negativo, o eixo HPA é autorregulado para que retorne às concentrações hormonais basais. Entretanto, a presença de estresses de gravidades variadas (Herman et al., 2016) ou de persistência mais longa (Figueiredo et al., 2003a; Figueiredo et al., 2003b), desregulam esse eixo de forma que, por falha no *feedback*, as concentrações séricas de CORT mantêm-se elevadas, atingindo concentrações suprafisiológicas. Estruturas encefálicas envolvidas em comportamentos emocionais também modulam a atividade do eixo HPA por meio de projeções para o PVH (Feldman et al., 1994; Herman et al., 2003; Mitra et al., 2009). Dentre elas, figuram a amígdala [central (CeA), medial (MeA) e complexo basolateral (BLA)], o hipocampo [dorsal (dHPC) e ventral (vHPC)] e o córtex pré-frontal medial (mPFC) [pré-límbico (PL) e infra-límbico (IL)] (Jankord and Herman, 2008).

Uma vez secretados, os GCs atuam por meio de dois receptores: o receptor de mineralocorticoide (MR) e o de glicocorticoide (GR), com uma afinidade dez vezes maior por MR do que por GR (Reul & de Kloet, 1985; Arriza et al., 1988). Porém, em situações nas quais as concentrações de GCs encontram-se elevadas, como após uma ou mais sessões de estresse, esses hormônios atuam preferencialmente via GR (de Kloet et al., 2005), receptores nucleares. Uma vez ativado, este receptor pode sinalizar por meio de duas vias: genômica (clássica) e não-genômica (Kadmiel and Cidlowski, 2013). A via genômica, onde o complexo GCs-GR atua como um fator de transcrição, pode ser de quatro tipos: via GRE positivo ou negativo (nGRE) (elementos responsivos a glicocorticoides), não-GRE, *tethering* e composta (Kadmiel and Cidlowski, 2013). Todas essas modulam (aumentando ou diminuindo) a transcrição de uma vasta gama de genes. Por sua vez, a via não-genômica (anteriormente

denominada rápida) ocorre por meio da ativação de cascatas de sinalização que incluem as proteínas quinases ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinases*), da família das MAPK (*mitogen-activated protein kinases*), RSKs (*ribosomal protein S6 kinases*), MSKs (*mitogen- and stress-activated kinases*) e os fatores de transcrição CREB (*cAMP response element binding*) e AP-1 (*activator protein 1*), importantes para a plasticidade sináptica (Chen and Qiu, 2001; Thomas and Huganir, 2004).

O perfil comportamental de pacientes com transtornos de ansiedade é composto por déficits na regulação emocional e na extinção de memórias aversivas (DSM-V-TR, 2014). Esses déficits parecem ser ocasionados por alterações na atividade da amígdala, hipocampo e mPFC, que integram o circuito neural envolvido nos transtornos de ansiedade em humanos e em modelos murinos (Rauch et al., 2006). A amígdala, mais especificamente o BLA, responsável pela expressão comportamental de medo e ansiedade (LeDoux, 2003; Gross and Hen, 2004), encontra-se hiperativada em animais experimentais que apresentam o comportamento do tipo ansioso (Roosendaal and McGaugh, 1996; Kellett and Kokkinidis, 2004; McGaugh, 2004) e em pessoas com TEPT (Hull, 2002; Rauch et al., 2006; Shin et al., 2006). Nesses sujeitos, esta hiperativação seria decorrente da falta de inibição proveniente de neurônios inibitórios do mPFC, que se encontram hipoativados (Milad et al., 2006; Rauch et al., 2006; Shin et al., 2006). Já em indivíduos com transtornos de ansiedade generalizada, tanto a amígdala quanto o mPFC encontram-se hiperativados (Bishop et al., 2004; Etkin et al., 2004; Berkowitz et al., 2007; McClure et al., 2007), demonstrando a existência de nuances nos padrões de ativação de estruturas encefálicas nesses transtornos mentais. Por fim, o hipocampo, estrutura importante para o processamento espacial e contextual, parece estar hipoativado em tarefas de memória de cunho emocional (Astur et al., 2006). Entretanto, embora existam estudos que avaliem o perfil de atividade da amígdala, hipocampo e mPFC, a estreita comunicação entre elas, assim como a participação de outras estruturas encefálicas, ainda não está completamente elucidada.

Grupos de pesquisa da área de neurobiologia do estresse, incluindo o nosso, têm buscado entender a participação da sinalização de GCs no sistema nervoso central (SNC), principalmente via GR, nos efeitos do estresse no desencadeamento de transtornos de humor (Korte, 2001; Millan, 2003; Binder et al., 2008; Binder, 2009; Galigniana, 2012; Spijker and van Rossum, 2012; Novaes et al., 2017). Um dos tópicos



avaliados nos últimos anos envolve a relação entre neuroplasticidade (por exemplo, o remodelamento dendrítico) nessas estruturas com o aparecimento de comportamento do tipo ansioso tardio. Esses grupos observaram que episódios agudos e/ou crônicos de estresse promovem diferentes perfis de remodelagem dendrítica: atrofia dos neurônios piramidais (glutamatérgicos) do mPFC e do hipocampo e hipertrofia desses mesmos neurônios do BLA (Vyas et al., 2002; Mitra et al., 2005; Rao et al., 2012). Este processo de plasticidade seria mediado pelo aumento da sinalização dos GCs via GR e dependente de uma janela temporal específica para cada estrutura encefálica envolvida. Para o BLA, é necessário um período de 10 a 12 dias após o estresse agudo ou a administração aguda de CORT (Mitra et al., 2005; Mitra et al., 2009). Para o mPFC e hipocampo, por sua vez, são necessários 6 dias (Mitra and Sapolsky, 2008; Kim et al., 2014). Contribuindo para o melhor entendimento da participação dos GCs nesse fenômeno, durante minha Iniciação Científica (FAPESP 2016/21559-4), observamos ser especificamente a ação genômica de GR o mecanismo pelo qual ratos desenvolvem o comportamento do tipo ansioso tardio, observado 10 dias após estresse agudo de contenção de 2 horas (Novaes et al., 2022).

Transtornos como o de ansiedade generalizada e TEPT, além da ansiedade propriamente dita, também têm como importante componente a consolidação de memórias aversivas sem que haja uma extinção eficaz das mesmas (Yehuda and LeDoux, 2007). Em modelos animais, memórias aversivas são criadas a partir do condicionamento de medo pavloviano. Nele, o animal é apresentado a um estímulo condicionado (CS), como um contexto, juntamente ao estímulo incondicionado (US) (nocivo; choque nas patas) de maneira que, se aprendida a tarefa, a reapresentação do CS por si só, sem o US, promove o comportamento de congelamento (*freezing*) neste animal (LeDoux et al., 1988; Fendt and Fanselow, 1999; Maren, 2001). A consolidação dessas memórias aversivas ocorre principalmente pelo recrutamento de estruturas como o BLA, hipocampo e mPFC. Segundo a teoria dos engramas de memória (Tonegawa et al., 2015), cada estrutura relacionada à memória contém populações neuronais específicas que, ao serem ativadas durante o processo de aprendizagem (durante o condicionamento), apresentam modificações celulares importantes. Na presença do estímulo condicionado, essas populações celulares são ativadas, o que resulta na evocação da memória aprendida. Cada um desses engramas responde a determinados estímulos, por exemplo: na amígdala, há

engramas responsivos ao medo que, quando estimulados, promovem este comportamento. O hipocampo, responsável pela interpretação do contexto, assimila o contexto do condicionamento e o transmite até a amígdala (Maren, 2001; Fanselow and Poulos, 2005). Esta, mais especificamente o BLA, por sua vez, promove a aquisição da memória de medo ao contexto (Blanchard and Blanchard, 1972) e a associação entre o CS e o US (LeDoux et al., 1990; Goosens and Maren, 2001; Gale et al., 2004). Por fim, o mPFC completa o circuito ao integrar ambas as informações provenientes do hipocampo e da amígdala a fim de suprimir informações irrelevantes para aquela situação específica (Nieuwenhuis and Takashima, 2011).

Estudos sugerem uma função modulatória dos GCs, aumentados após estresse agudo, sobre a consolidação de memórias aversivas: altas concentrações de GCs promovem aumento na consolidação de memórias com elevado teor emocional (McGaugh and Roozendaal, 2002; Andreano and Cahill, 2006) via efeitos não-genômicos mediados por MR e genômicos, mediados por GR, juntamente à sinalização noradrenérgica e ao aumento na transmissão glutamatérgica (Krugers et al., 2010). Sabe-se que o estresse agudo promove aumento da liberação de glutamato através das vias não-genômicas de GR no hipocampo (Karst et al., 2005), na amígdala (Karst et al., 2010) e no córtex pré-frontal (Musazzi et al., 2010; Liu et al., 2010).

Após o estresse, os GCs promovem, no BLA, o tráfego de receptores ionotrópicos do tipo AMPA (AMPA) para glutamato para a membrana sináptica. Esses AMPARs parecem ser compostos principalmente pelas subunidades GluA1 e GluA2 (Krugers et al., 2010; Aubry et al., 2016), importantes para a consolidação de memórias de medo (Conboy and Sandi, 2010; Miguez et al., 2010). Entretanto, na literatura ainda não são conhecidas quais subunidades dos AMPARs estão envolvidas em cada uma das etapas da memória (aquisição, consolidação, evocação), tampouco como os GCs modulam esses receptores (Shi et al., 2001; Plant et al., 2006; Adesnik and Nicoll, 2007). Semelhantemente, também ocorrem alterações na sinalização GABAérgica, com estudos apontando para a diminuição da expressão do receptor ionotrópico GABA<sub>A</sub> no mPFC e no dHPC (Geuze et al., 2008).

Outro componente presente nos pacientes com TEPT é o déficit na manutenção da extinção da memória aversiva, assim como no reconhecimento de pistas inofensivas e aversivas e na diferenciação entre elas (Vervliet et al., 2013;

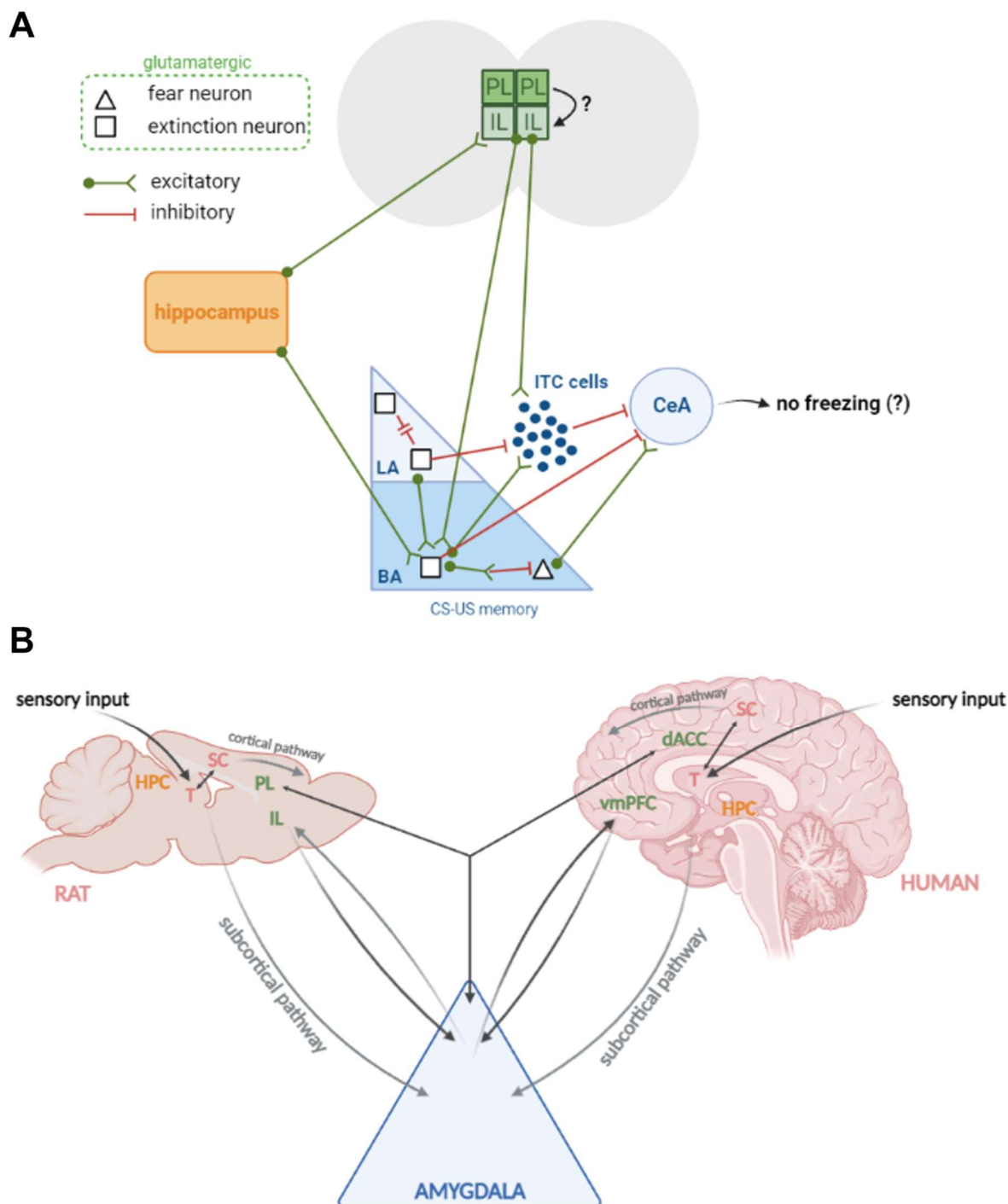
Wicking et al., 2016, van Marle, 2015). Em indivíduos saudáveis esses prejuízos não ocorrem da forma que comumente as memórias aversivas são extintas com a simples passagem de tempo. Em modelos murinos, após o condicionamento, o protocolo de extinção pode ser feito por meio da realização de seguidas reexposições ao CS e, ocorrido o retorno da porcentagem de *freezing* aos níveis basais, a extinção da memória aversiva pode ser confirmada (Chang et al., 2009). A extinção não representa esquecimento, mas sim a formação de uma nova memória que se sobrepõe à anterior aversiva à qual foi reexposto para que fosse ressignificada (Myers and Davis, 2007).

Esse processo de extinção de memórias aversivas novamente envolve o neurocircuito mPFC-hipocampo-BLA (Figura 1 – A), responsável por diferentes aspectos desse comportamento (Orsini and Maren, 2012; Lee et al., 2013; Ganella et al., 2018). Nele, a atividade do BLA é regulada pelo hipocampo por meio de duas vias: a) direta: na qual o BLA recebe projeções excitatórias diretamente do hipocampo e; b) indireta: na qual o hipocampo envia projeções glutamatérgicas para o mPFC (IL), de onde saem projeções excitatórias até o BLA (Orsini and Maren, 2012; Ganella et al., 2018) – esta comunicação mPFC (IL)-BLA é necessária para a extinção da memória aversiva (Bloodgood et al., 2018). Por sua vez, a comunicação entre hipocampo-BLA parece ser importante para a evocação da extinção de maneira contexto-específica (Maren and Hobin, 2007). Quanto ao mPFC (PL), este estaria relacionado com a expressão da memória de medo, contrariamente à ação do mPFC (IL) (Burgos-Robles et al., 2009; Sierra-Mercado et al., 2011; Milad and Quirk, 2012). Porém a literatura a respeito das atividades específicas de cada uma dessas intercomunicações ainda é controversa, de forma que estudos recentes mostram a existência também de sinapses excitatórias entre o mPFC (PL e IL), que favorecem o processo de extinção (Marek et al., 2018b).

Em seguida, o BLA emite projeções excitatórias para as massas intercaladas da amígdala (ITC), de onde partem interneurônios inibitórios (GABAérgicos) que atuam sobre o núcleo central da amígdala (CeA), inibindo o comportamento de congelamento (McDonald et al., 1996; Vertes, 2004). O mPFC (IL) também apresenta projeções diretas para as ITC, sugestivo de uma via por meio da qual este núcleo exerce seu efeito favorecedor do processo de extinção. No entanto, o papel do CeA como promotor de *freezing* tem sido revisto recentemente, sugerindo que suas projeções para a formação reticular e para a substância cinzenta periaquedutal, na

verdade, são cruciais para o comportamento predatório (Han et al., 2017). Em modelos com déficits na extinção de memória aversiva, foi observada uma hipoativação do mPFC que, decorrente de atrofia de seus neurônios piramidais, falha em inibir a atividade da amígdala hiperativada e assim promove esse déficit (Liberzon and Sripada, 2008). O dHPC (hipocampo dorsal), responsável pelo processamento diferencial contextual, apresenta-se hipoativado durante as fases sintomáticas nesses transtornos (Bremner et al., 1999). Esse é um circuito (mPFC-hipocampo-amígdala) compartilhado entre diferentes espécies de mamíferos, incluindo roedores e humanos, onde o mPFC (IL) dos primeiros é homólogo ao vmPFC e o mPFC (PL) ao córtex cingulado anterior dorsal (dACC) (Figura 1 – B) (VanElzakker et al., 2014).

**Figura 1** – Neurocircuito de formação de memória de extinção conhecido até o presente momento em ratos (A) e sua equivalência em humanos (B)



Fonte: (A) adaptado pela própria autora a partir dos trabalhos de Orsini & Maren, 2012, Lee et al., 2013 e Ganella et al., 2018 e; (B) adaptado de VanElzakker et al., 2014. (A) Durante a extinção, o IL inibe a ativação do CeA por meio de neurônios inibitórios provenientes das ITC e de sinapses com os neurônios de "extinção" do BLA – que disparam frente ao EC – que se projetam para o CeA, influenciando assim o *freezing*. Essa inibição do CeA promovida pela via BLA-CeA é ansiolítica, apresentando diminuição na ansiedade. Por fim, a participação do hipocampo na extinção parece ocorrer dada sua comunicação direta e indireta com o BLA envolvida no reconhecimento do contexto. As setas contínuas e tracejadas apontam as

projeções fortalecidas e enfraquecidas, respectivamente. O sentido das projeções verdes é do círculo verde para a seta e das projeções vermelhas, da extremidade sem o círculo para o losango. LA: amígdala lateral e BA: amígdala basal. **(B)** Equivalência do neurocircuito de extinção de memória aversiva em ratos e humanos no qual a partir da amígdala são muito similares. CeA: amígdala central; dACC: córtex cingulado anterior dorsal; HPC: hipocampo; IL: infralímbico; ITC: células intercaladas da amígdala; PL: pré-límbico; SC: córtex somatossensorial; vmPFC: córtex pré-frontal ventromedial.

Visto que a extinção consiste em consolidar uma nova memória, a importância dos GCs (moduladores da expressão gênica) nessa etapa é sugerida (Barrett and Gonzalez-Lima, 2004; Cai et al., 2006; Yang et al., 2006; Blundell et al., 2011), mas não completamente elucidada. Apesar de os GCs auxiliarem na consolidação de memórias de cunho emocional, como seria o caso da memória de extinção, as diferentes funções dos GCs na memória dependem da temporalidade envolvida entre o aumento nas concentrações desses hormônios e o processo de memória em questão (Kinner et al., 2016; Merz et al., 2018). Assim, a consolidação da memória só é facilitada pelo aumento de GCs se ele ocorrer próximo ao momento do aprendizado (Schwabe et al., 2012). Embora haja evidências sobre o aumento na consolidação de memória de medo por meio da ativação do GR após estresse agudo, sua função nas vias de sinalização *downstream* envolvidas na extinção ainda não é conhecida. Da mesma forma, não é sabido por que, mesmo com o aumento das concentrações de GCs, não há melhora na consolidação da memória de extinção.

Estudos recentes têm verificado a participação dos receptores ionotrópicos glutamatérgicos [AMPA e NMDA (N-metil-D-aspartato)] e GABAérgicos (GABA<sub>A</sub>), presentes no BLA, na extinção da memória aversiva e, como a presença de subunidades específicas desses receptores melhoram sua consolidação. Agentes farmacológicos potencializadores da atividade de AMPA, tais como 4-[2-(phenylsulfonylamino)ethylthio]-2,6-difluorophenoxyacetamide (PEPA), facilitam a consolidação da memória de extinção a partir do aumento da expressão proteica de AMPA com as subunidades GluA3 e GluA4 no mPFC, especificamente – aumento esse de forma mais expressiva do que na amígdala e na porção CA1 do hipocampo (Zushida et al., 2007). Porém, na amígdala, os receptores AMPA estão envolvidos na mediação da expressão do comportamento de medo (*freezing*) e os NMDA, na extinção do mesmo (Zimmerman and Maren, 2010). Assim, a extinção de memórias aprendidas seriam principalmente NMDA-dependentes, visto que infusões de

antagonistas de NMDA bloqueiam a extinção de medo condicionado (Santini et al., 2001; Liu et al., 2009).

Ratos com maiores índices de extinção (maior redução do *freezing*) – os quais também apresentam maior inibição sináptica do CeA – têm aumento na liberação de neurotransmissores e nos níveis de fosforilação dos receptores AMPA e NMDA no BLA, resultando em maior eficácia na comunicação BLA-ITC, mediada pela ação do IL do mPFC (Amano et al., 2010). Conjuntamente, a aquisição da extinção seria dependente da presença de receptores do tipo NMDA compostos pelas subunidades GluN2B no BLA já antes da extinção (Sotres-Bayon et al., 2007; Sotres-Bayon et al., 2009). Não obstante, memórias de extinção também são dependentes da sinalização GABAérgica. Esta sinalização no mPFC (IL) e no BLA (Akirav et al., 2006; Akirav, 2007) favorece o tráfego de GABA para a sinapse, verificado pela *upregulation* de GAD67 (enzima sintetizadora de GABA) e de seus receptores GABA<sub>A</sub> (Chhatwal et al., 2005; Lin et al., 2009) com as subunidades  $\alpha 2$  e  $\beta 2$  e pela diminuição do transportador 1 de GABA (GAT1) na amígdala (Heldt and Ressler, 2007).

Contudo, mesmo após a conclusão do protocolo de extinção, por vezes pode ser observado o retorno do medo, seja pela simples passagem de tempo (recuperação espontânea/*spontaneous recovery*), por re-experienciar o US em uma situação de alto estresse (restabelecimento/*reinstatement*) ou pela mudança de contexto, seja ela pelo retorno ao contexto original de medo ou pela apresentação do US e/ou estímulos discriminativos associados ao medo em um novo contexto (renovação/*renewal*). Este último fenômeno é a última etapa de memória aqui estudada e comumente alterada nesses transtornos consiste no fenômeno de renovação (*renewal*), caracterizado pelo retorno do medo condicionado em um contexto diferente daquele onde ocorreu a extinção (Bouton & Bolles, 1979). Ou seja, novamente é ressaltada a característica contexto-dependente da extinção de memória aversiva que, conseqüentemente, envolve o hipocampo de forma primordial. Indivíduos que experienciam o *renewal* têm maior ativação, inclusive com projeções mais efetivas, dessa estrutura (Hermann et al., 2016). Da mesma forma, artigos recentes têm demonstrado a participação do mesmo neurocircuito citado anteriormente, na recidiva da memória aversiva com destaque às projeções do vHPC para o mPFC (Wang et al., 2016) e para o CeA (Xu et al., 2016).

A evocação contextual de memórias emocionais envolve a sinalização hipocampo → mPFC (PL) e hipocampo → BLA, como mostrado na Figura 1 – A. Em linha, artigos anteriores demonstraram maior marcação de Fos no mPFC (PL) e no BLA, durante o *renewal*, em decorrência da ativação simultânea – não alternada – de projeções do vHPC para essas duas estruturas (Jin and Maren, 2015). Em ratificação aos efeitos antagônicos entre mPFC (PL) e (IL), durante o *renewal*, o mPFC (IL) encontra-se menos ativo (Knapska and Maren, 2009; Orsini et al., 2011) em decorrência de projeções inibitórias do vHPC para o mPFC (IL) (Marek et al., 2018a). Por sua vez, a participação dos GCs no *renewal* ainda não está bem estabelecida e por vezes é relatada como contraditória, sendo inferida na maioria das vezes a partir da análise dos efeitos dos GCs sobre o fenômeno de extinção (Meir Drexler et al., 2019). Por exemplo, alguns trabalhos mostraram que um estresse agudo prévio previne a evocação da memória de extinção (Deschaux et al., 2013; Raio et al., 2014), mas outros, o mesmo desafio impediu a ocorrência do *renewal* (Merz et al., 2014).

Com isso, a literatura aponta para a importância dos GCs, via sinalização de GR, como moduladores da neuroplasticidade no BLA e nas estruturas encefálicas com as quais ele se comunica, como mPFC e hipocampo, em situações de estresse. Esses efeitos plásticos exercidos pela ação dos GCs, que podem ser mediados pela sinalização glutamatérgica e GABAérgica, estão relacionados com alterações comportamentais como o desenvolvimento do comportamento do tipo ansioso, o aumento da consolidação da aquisição e déficits na extinção de memórias aversivas. Embora haja um considerável número de estudos acerca dessas alterações biomoleculares mediadas por GCs, não está claro quais efeitos biológicos estão correlacionados com cada efeito comportamental observado, tampouco com quais alterações em cada componente do circuito mPFC-hipocampo-amígdala. Considerando que o déficit de extinção de memória aversiva e a renovação ainda constituem os principais desafios para a eficácia das terapias utilizadas no tratamento de transtornos de ansiedade generalizada e TEPT, compreender a gênese desses fenômenos mostra-se de crucial importância.



## 7. CONCLUSÃO

O estresse agudo por derrota social (SD) em camundongos, utilizado neste trabalho, promoveu diversas consequências comportamentais e modificações biológicas de nítida relevância para o estudo de sintomas relacionados ao transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Diferentemente dos trabalhos já publicados, essas mudanças foram observadas não imediatamente após o estresse, mas sim tardiamente, decorridas 72 horas. Essa avaliação tardia tem grande apelo para a clínica psiquiátrica humana. Isso porque é nesse período que ocorrem processos de plasticidade dos neurocircuitos envolvidos na consolidação e na evocação da memória aversiva e da memória de extinção, relacionados à permanência do transtorno TEPT e ao agravamento dos sintomas. Primeiramente, cada sessão de exposição ao estresse por SD desencadeou o aumento das concentrações séricas de CORT, mas que após 72 horas, retornaram aos seus valores basais. Nesse período, não foi observado o aparecimento do comportamento do tipo ansioso em decorrência da SD. Nossos resultados demonstram que camundongos expostos previamente ao estresse agudo por SD, ao serem expostos a outro estressor (choque nas patas), têm um aumento do aprendizado aversivo decorrente do estresse (*self-enhanced fear learning*, SEFL). Pelo SEFL, esses animais estressados apresentam maior condicionamento aversivo ao som e maiores respostas de congelamento (*freezing*) durante a extinção a ponto de, mesmo com um ganho de extinção de igual proporção ao do grupo controle, essa resposta condicionada não retornar a seus valores basais. Não obstante, esse protocolo de estresse promoveu a renovação de memória aversiva tanto no retorno para o contexto do condicionamento, quanto em um contexto neutro, mas no qual estava presente a principal pista associada ao condicionamento aversivo (som). Esses resultados novamente têm grande apelo translacional para parte da sintomatologia do TEPT. A essas consequências comportamentais da extinção foram verificadas alterações neurobiológicas no circuito mPFC-BLA-hipocampo. Dentre elas, a extinção parece ser dependente de subpopulações específicas de neurônios do BLA e de sub-regiões do hipocampo (CA1, CA3 e DG ventrais), além da diminuição da ativação neuronal da sub-região hipocampal CA2 dorsal direito. No BLA e no hipocampo, os resultados obtidos por enquanto não nos permitem afirmar se os neurônios ativados são glutamatérgicos ou não.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>1</sup>

- Adesnik H, Nicoll RA. Conservation of glutamate receptor 2-containing AMPA receptors during long-term potentiation. *J Neurosci*. 2007;27(17):4598-4602.
- Akirav I. NMDA Partial agonist reverses blocking of extinction of aversive memory by GABA(A) agonist in the amygdala. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(3):542-550.
- Akirav I, Raizel H, Maroun M. Enhancement of conditioned fear extinction by infusion of the GABA(A) agonist muscimol into the rat prefrontal cortex and amygdala. *Eur J Neurosci*. 2006;23(3):758-764.
- Al Abed AS, Sellami A, Ducourneau EG, Bouarab C, Marighetto A, Desmedt A. Protocols to Induce, Prevent, and Treat Post-traumatic Stress Disorder-like Memory in Mice: Optogenetics and Behavioral Approaches. *Bio Protoc*. 2021 Oct 5;11(19):e4174. doi: 10.21769/BioProtoc.4174. PMID: 34722821; PMCID: PMC8517651.
- Albernaz-Mariano KA, Souza RR, Canto-de-Souza A. Blockade of the mineralocorticoid receptors in the medial prefrontal cortex prevents the acquisition of one-trial tolerance in mice. *Behav Brain Res*. 2022;431:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113938>.
- Albernaz-Mariano KA, Munhoz CD. The infralimbic mineralocorticoid blockage prevents the stress-induced impairment of aversive memory extinction in rats. *Transl Psychiatry*. 2022; 12(343):1-11. | <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02118-2>
- Amano T, Unal CT, Pare D. Synaptic correlates of fear extinction in the amygdala. *Nat Neurosci*. 2010;13(4):489-494.
- American Psychiatric Association: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-V-TR. 2014. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Andreano JM, Cahill L. Glucocorticoid release and memory consolidation in men and women. *Psychol Sci*. 2006;17(6):466-470.
- Anisman H, Hayley S, Kelly O, Borowski T, Merali Z. Psychogenic, neurogenic, and systemic stressor effects on plasma corticosterone and behavior: Mouse strain-dependent outcomes. *Behav Neurosci*. 2001;115(2):443-454. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.115.2.443>
- Arriza JL, Simerly RB, Swanson LW, Evans RM. The neuronal mineralocorticoid receptor as a mediator of glucocorticoid response. *Neuron*. 1988;1(9):887-900.
- Astur RS, St Germain SA, Tolin D, Ford J, Russell D, Stevens M. Hippocampus function predicts severity of post-traumatic stress disorder. *Cyberpsychol Behav*. 2006;9(2):234-240.
- Atrooz F, Alkadhi KA, Salim S. Understanding stress: Insights from rodent models. *Curr Research in Neurobiol*. 2021;2:1-16.
- Atucha E, Vukojevic V, Fornari RV, Ronzoni G, Demougin P, Peter F, Atsak P, Coolen MW, Papassotiropoulos A, McGaugh JL, de Quervain DJ, Roozendaal B. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala maintains hippocampus-dependent accuracy of remote memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Aug

---

<sup>1</sup> De acordo com Estilo Vancouver

22;114(34):9176-9181. doi: 10.1073/pnas.1710819114. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28790188; PMCID: PMC5576838.

Aubry AV, Serrano PA, Burghardt NS. Molecular Mechanisms of Stress-Induced Increases in Fear Memory Consolidation within the Amygdala. *Front Behav Neurosci.* 2016;10:191.

Badiani A, Jakob A, Rodaros D, Stewart J. Sensitization of stress-induced feeding in rats repeatedly exposed to brief restraint: the role of corticosterone. *Brain Res.* 1996;710:35–44.

Bai L, Xu H, Collins JF, Ghishan FK. Molecular and functional analysis of a novel neuronal vesicular glutamate transporter. *Journal of Biol Chem.* 2001;276(39):36764-36769. <https://doi.org/10.1074/jbc.M104578200>.

Baldi E and Bucherelli C. Brain sites involved in fear memory reconsolidation and extinction of rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;53:160-190.

Balogh SA, Radcliffe RA, Logue SF, Wehner JM. Contextual and cued fear conditioning in C57BL/6J and DBA/2J mice: context discrimination and the effects of retention interval. *Behav Neurosci.* 2002;116(6):947-957.

Barrett D, Gonzalez-Lima F. Behavioral effects of metyrapone on Pavlovian extinction. *Neurosci Lett.* 2004;371(2-3):91-96.

Bhatia N, Maiti PP, Choudhary A, Tuli A, Masih D, Khan MMU, Jaggi AS. Animal models of stress. *Int. J. Pharmaceut. Sci. Res.* 2011;2(5):1147-1155.

Berkowitz RL, Coplan JD, Reddy DP, Gorman JM. The human dimension: how the prefrontal cortex modulates the subcortical fear response. *Rev Neurosci.* 2007;18(3-4):191-207.

Berlau DJ, McGaugh JL. Enhancement of extinction memory consolidation: the role of the noradrenergic and GABAergic systems within the basolateral amygdala. *Neurobiol Learn Mem.* 2006 Sep;86(2):123-32. doi: 10.1016/j.nlm.2005.12.008. Epub 2006 Feb 3. PMID: 16458544.

Berretta S, Pantazopoulos H, Caldera M, Pantazopoulos P, Pare D. Infralimbic cortex activation increases c-Fos expression in intercalated neurons of the amygdala. *Neuroscience.* 2005;132(4):943-953.

Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, Graham D, Tsankova NM, Bolanos CA, Rios M, Monteggia LM, Self DW, Nestler EJ. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science.* 2006 Feb 10;311(5762):864-8. doi: 10.1126/science.1120972. PMID: 16469931.

Bhatnagar S, Vining C, Iyer V, Kinni V. Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal function, body temperature, body weight and food intake with repeated social stress exposure in rats. *J Neuroendocrinol.* 2006;18(1):13-24.

Bian XL, Qin C, Cai CY, Zhou Y, Tao Y, Lin YH, Wu HY, Chang L, Luo CX, Zhu DY. Anterior Cingulate Cortex to Ventral Hippocampus Circuit Mediates Contextual Fear Generalization. *J Neurosci.* 2019 Jul 17;39(29):5728-5739. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2739-18.2019. Epub 2019 May 16. PMID: 31097621; PMCID: PMC6636085.

Binder EB. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34 Suppl 1:S186-195.

Binder EB, Bradley RG, Liu W, Epstein MP, Deveau TC, Mercer KB, Tang Y, Gillespie CF, Heim CM, Nemeroff CB, Schwartz AC, Cubells JF, Ressler KJ. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*. 2008;299(11):1291-1305.

Bishop SJ, Duncan J, Lawrence AD. State anxiety modulation of the amygdala response to unattended threat-related stimuli. *J Neurosci*. 2004;24(46):10364-10368.

Blanchard DC, Blanchard RJ. Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. *J Comp Physiol Psychol*. 1972;81(2):281-290.

Blanchard RJ, Blanchard DC. Antipredator defensive behaviors in a visible burrow system. *J Comp Psychol*. 1989;103(1):70-82.

Bloodgood DW, Sugam JA, Holmes A, Kash TL. Fear extinction requires infralimbic cortex projections to the basolateral amygdala. *Translational Psychiatry*. 2018;8(1):60.

Blundell J, Blaiss CA, Lagace DC, Eisch AJ, Powell CM. Block of glucocorticoid synthesis during re-activation inhibits extinction of an established fear memory. *Neurobiol Learn Mem*. 2011;95(4):453-460.

Bouton ME & Bolles RC. Contextual control of the extinction of conditioned fear. *Learning and Motivation*. 1979; 10:445-466.

Bremner JD, Narayan M, Staib LH, Southwick SM, McGlashan T, Charney DS. Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1787-1795.

Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68(5):748-766.

Bryant CD, Zhang NN, Sokoloff G, Fanselow MS, Ennes HS, Palmer AA, McRoberts JA. Behavioral differences among C57BL/6 substrains: implications for transgenic and knockout studies. *J Neurogenet*. 2008;22(4):315-31. doi: 10.1080/01677060802357388. PMID: 19085272; PMCID: PMC3697827.

Buccafusco JJ. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience: Chapter 2 - Cued and Contextual Fear Conditioning for Rodents*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2009.

Burgos-Robles A, Vidal-Gonzalez I, Quirk GJ. Sustained conditioned responses in prelimbic prefrontal neurons are correlated with fear expression and extinction failure. *J Neurosci*. 2009;29(26):8474-8482.

Cai WH, Blundell J, Han J, Greene RW, Powell CM. Postreactivation glucocorticoids impair recall of established fear memory. *J Neurosci*. 2006;26(37):9560-9566.

Campos-Cardoso R, Novaes LS, Godoy LD, dos Santos NB, Perfetto JG, Lazarini-Lopes W, Garcia-Cairasco N, Padovan CM, Munhoz CD. The resilience of adolescent male rats to acute stress-induced delayed anxiety is age-related and glucocorticoid release-dependent. *Neuropharmacology*. 2023;226:1-9.

Cardenas F, Lamprea MR, Morato S. Vibrissal sense is not the main sensory modality in rat exploratory behavior in the elevated plus-maze. *Behav Brain Res.* 2001 Aug 1;122(2):169-74. doi: 10.1016/s0166-4328(01)00180-2. PMID: 11334647.

Carobrez AP and Bertoglio LJ. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005;29:1193-1205.

Chang CH and Maren S. Early extinction after fear conditioning yields a context-independent and short-term suppression of conditional freezing in rats. *Learning & Memory.* 2009;16(1):62–68. <http://dx.doi.org/10.1101/lm.1085009>.

Chang CH, Knapska E, Orsini CA, Rabinak CA, Zimmerman JM, Maren S. Fear extinction in rodents. *Curr Protoc Neurosci.* 2009;Chapter 8:Unit8 23.

Chen YZ, Qiu J. Possible genomic consequence of nongenomic action of glucocorticoids in neural cells. *News Physiol Sci.* 2001;16:292-296.

Chhatwal JP, Myers KM, Ressler KJ, Davis M. Regulation of gephyrin and GABAA receptor binding within the amygdala after fear acquisition and extinction. *J Neurosci.* 2005;25(2):502-506.

Clapcote SJ, Lazar NL, Bechard AR, Wood GA, Roder JC. NIH Swiss and Black Swiss mice have retinal degeneration and performance deficits in cognitive tests. *Comp Med.* 2005;55(4):310-316.

Cohen H, Matar MA, Buskila D, Kaplan Z, Zohar J. Early post-stressor intervention with high-dose corticosterone attenuates posttraumatic stress response in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2008 Oct 15;64(8):708-717. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.05.025. Epub 2008 Jul 17. PMID: 18635156.

Conboy L, Sandi C. Stress at learning facilitates memory formation by regulating AMPA receptor trafficking through a glucocorticoid action. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(3):674-685.

Dos Santos Corrêa M, Vaz BDS, Grisanti GDV, de Paiva JPQ, Tiba PA, Fornari RV. Relationship between footshock intensity, post-training corticosterone release and contextual fear memory specificity over time. *Psychoneuroendocrinology.* 2019 Dec;110:104447. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104447. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31561085.

Dos Santos Corrêa M, Vaz BS, Menezes BS, Ferreira TL, Tiba PA, Fornari RV. Corticosterone differentially modulates time-dependent fear generalization following mild or moderate fear conditioning training in rats. *Neurobiol of Learn and Mem.* 2021;184:107487.

Crawley JN. Neuropharmacologic specificity of a simple animal model for the behavioral actions of benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav.* 1981;15(5):695-699.

Crawley JN, Belknap JK, Collins A, Crabbe JC, Frankel W, Henderson N, Hitzemann RJ, Maxson SC, Miner LL, Silva AJ, Wehner JM, Wynshaw-Boris A, Paylor R. Behavioral phenotypes of inbred mouse strains: implications and recommendations for molecular studies. *Psychopharmacology* 1997;132:107-124.

Cryan JF, Holmes A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(9):775-790.

Dadomo H, Sanghez V, Di Cristo L, Lori A, Ceresini G, Malinge I, Parmigiani S, Palanza P, Sheardown M, Bartolomucci A. Vulnerability to chronic subordination stress-induced depression-like disorders in adult 129SvEv male mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(6):1461-1471.

Dallman MF, la Fleur SE, Pecoraro NC, Gomez F, Houshyar H, Akana SF. Minireview: glucocorticoids--food intake, abdominal obesity, and wealthy nations in 2004. *Endocrinology*. 2004;145(6):2633-2638.

Daviu N, Bruchas MR, Moghaddam B, Sandi C, Beyeler A. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress*. 2019 Aug 13;11:100191. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100191. PMID: 31467945; PMCID: PMC6712367.

de Kloet AD, Herman JP. Fat-brain connections: Adipocyte glucocorticoid control of stress and metabolism. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2018;48:50-57. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.10.005>.

de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(6):463-475.

de Kloet ER, Molendijk ML. Coping with the Forced Swim Stressor: Towards Understanding an Adaptive Mechanism. *Neural Plast*. 2016;2016:6503162. doi: 10.1155/2016/6503162. Epub 2016 Jan 6. PMID: 27034848; PMCID: PMC4806646.

Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2017.

Deschaux O, Zheng X, Lavigne J, Nachon O, Cleren C, Moreau JL, Garcia R. Post-extinction fluoxetine treatment prevents stress-induced reemergence of extinguished fear. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;225(1):209-216.

Deslauriers J, Toth M, Der-Avakian A, Risbrough VB. Current Status of Animal Models of Posttraumatic Stress Disorder: Behavioral and Biological Phenotypes, and Future Challenges in Improving Translation. *Biol Psychiatry*. 2018;83(10):895-907.

Dielenberg RA, McGregor IS. Defensive behavior in rats towards predatory odors: a review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001;25(7-8):597-609.

Drexler SM, Merz CJ, Wolf OT. Preextinction Stress Prevents Context-Related Renewal of Fear. *Behav Ther*. 2018 Nov;49(6):1008-1019. doi: 10.1016/j.beth.2018.03.001. Epub 2018 Mar 8. PMID: 30316481.

Dulka BN, Bagatelas ED, Bress KS, Grizzell JA, Cannon MK, Whitten CJ, Cooper MA. Chemogenetic activation of an infralimbic cortex to basolateral amygdala projection promotes resistance to acute social defeat stress. *Sci Rep*. 2020;10:6884. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63879-8>

Etkin A, Klemenhagen KC, Dudman JT, Rogan MT, Hen R, Kandel ER, Hirsch J. Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron*. 2004;44(6):1043-1055.

Fanselow MS, Bolles RC. Naloxone and shock-elicited freezing in the rat. *J Comp Physiol Psychol*. 1979;93(4):736-744.

Fanselow MS, Poulos AM. The neuroscience of mammalian associative learning. *Annu Rev Psychol.* 2005;56:207-234.

Feldman S, Conforti N, Itzik A, Weidenfeld J. Differential effect of amygdaloid lesions on CRF-41, ACTH and corticosterone responses following neural stimuli. *Brain Res.* 1994;658(1-2):21-26.

Felipe JM, Palombo P, Bianchi PC, Zaniboni CR, Anésio A, Yokoyama TS, Engi SA, Carneiro-de-Oliveira PE, Planeta CS, Leão RM, Cruz FC. Dorsal hippocampus plays a causal role in context-induced reinstatement of alcohol-seeking in rats. *Behav Brain Res.* 2021;398:112978.

Fendt M, Fanselow MS. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci Biobehav Rev.* 1999;23(5):743-760.

Figueiredo HF, Bodie BL, Tauchi M, Dolgas CM, Herman JP. Stress integration after acute and chronic predator stress: differential activation of central stress circuitry and sensitization of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology.* 2003a;144(12):5249-5258.

Figueiredo HF, Bruestle A, Bodie B, Dolgas CM, Herman JP. The medial prefrontal cortex differentially regulates stress-induced c-fos expression in the forebrain depending on type of stressor. *Eur J Neurosci.* 2003b;18(8):2357-2364.

Finnell JE, Lombard CM, Padi AR, Moffitt CM, Wilson LB, Wood CS, Wood SK. Physical versus psychological social stress in male rats reveals distinct cardiovascular, inflammatory and behavioral consequences. *PLoS One.* 2017;12(2): e0172868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172868>.

Fuertig R, Azzinnari D, Bergamini G, Cathomas F, Sigrist H, Seifritz E, Vavassori S, Luippold A, Hengerer B, Ceci A, Pryce CR. Mouse chronic social stress increases blood and brain kynurenine pathway activity and fear behaviour: Both effects are reversed by inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Brain Behav Immun.* 2016;54:59-72.

Fujii S, Kaushik MK, Zhou X, Korkutata M, Lazarus M. Acute Social Defeat Stress Increases Sleep in Mice. *Front Neurosci.* 2019 Apr 3;13:322. doi: 10.3389/fnins.2019.00322. PMID: 31001080; PMCID: PMC6456680.

Gale GD, Anagnostaras SG, Godsil BP, Mitchell S, Nozawa T, Sage JR, Wiltgen B, Fanselow MS. Role of the basolateral amygdala in the storage of fear memories across the adult lifetime of rats. *J Neurosci.* 2004;24(15):3810-3815.

Galigniana MD. Steroid receptor coupling becomes nuclear. *Chem Biol.* 2012;19(6):662-663.

Gameiro GH, Gameiro PH, Andrade AS, Pereira LF, Arthuri MT, Marcondes FK, Veiga MCFA. Nociception- and anxiety-like behavior in rats submitted to different periods of restraint stress. *Physiology & Behavior.* 2006;87(4):643-649. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.12.007>.

Ganella DE, Nguyen LD, Lee-Kardashyan L, Kim LE, Paolini AG, Kim JH. Neurocircuitry of fear extinction in adult and juvenile rats. *Behav Brain Res.* 2018;351:161-167.

Garcia AM, Cardenas FP, Morato S. Effect of different illumination levels on rat behavior in the elevated plus-maze. *Physiol Behav.* 2005 Jun;85(3):265-270.

Geuze E, van Berckel BN, Lammertsma AA, Boellaard R, de Kloet CS, Vermetten E, Westenberg HG. Reduced GABAA benzodiazepine receptor binding in veterans with post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry.* 2008;13(1):74-83, 73.

Glavin GB, Paré WP, Sandbak T, Bakke H and Murison R. Restraint stress in biomedical research: an update. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 1994; 18:223-249.

Golden SA, Covington HE, 3rd, Berton O, Russo SJ. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nat Protoc.* 2011;6(8):1183-1191.

Goosens KA, Maren S. Contextual and auditory fear conditioning are mediated by the lateral, basal, and central amygdaloid nuclei in rats. *Learn Mem.* 2001;8(3):148-155.

Gourley SL, Kedves AT, Olausson P, Taylor JR. A history of corticosterone exposure regulates fear extinction and cortical NR2B, GluR2/3, and BDNF. *Neuropsychopharmacology.* 2009 Feb;34(3):707-16. doi: 10.1038/npp.2008.123. Epub 2008 Aug 20. PMID: 18719621; PMCID: PMC3679657.

Gross C, Hen R. The developmental origins of anxiety. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(7):545-552.

Grossman YS, Fillinger C, Manganaro A, Voren G, Waldman R, Zou T, Janssen WG, Kenny PJ, Dumitriu D. Structure and function differences in the prelimbic cortex to basolateral amygdala circuit mediate trait vulnerability in a novel model of acute social defeat stress in male mice. *Neuropsychopharmacology.* 2022;47:788–799. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01229-6>

Han W, Tellez LA, Perkins MH, Perez IO, Qu T, Ferreira J, Ferreira TL, Quinn D, Liu ZW, Gao XB, Kaelberer MM, Bohorquez DV, Shammah-Lagnado SJ, de Lartigue G, de Araujo IE. A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell.* 2018;175(3):665-678 e623.

Han W, Tellez LA, Rangel MJ, Jr., Motta SC, Zhang X, Perez IO, Canteras NS, Shammah-Lagnado SJ, van den Pol AN, de Araujo IE. Integrated Control of Predatory Hunting by the Central Nucleus of the Amygdala. *Cell.* 2017;168(1-2):311-324 e318.

Harris RB, Palmondon J, Leshin S, Flatt WP, Richard D. Chronic disruption of body weight but not of stress peptides or receptors in rats exposed to repeated restraint stress. *Horm Behav.* 2006;49:615–625.

Hawkins J, Hicks RA, Phillips N, Moore JD. Swimming rats and human depression. *Nature.* 1978;274(5670):512–513.

Heldt SA, Ressler KJ. Training-induced changes in the expression of GABAA-associated genes in the amygdala after the acquisition and extinction of Pavlovian fear. *Eur J Neurosci.* 2007;26(12):3631-3644.

Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol.* 2003;24(3):151-180.



Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol*. 2016;6(2):603-621.

Hermann A, Stark R, Milad MR, Merz CJ. Renewal of conditioned fear in a novel context is associated with hippocampal activation and connectivity. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016;11(9):1411-1421.

Herry C, Ciocchi S, Senn V, Demmou L, Müller C, Lüthi A. Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. *Nature*. 2008;454(7204):600-606.

Hoffman AN, Lorson NG, Sanabria F, Foster Olive M, Conrad CD. Chronic stress disrupts fear extinction and enhances amygdala and hippocampal Fos expression in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Neurobiol Learn Mem*. 2014;112:139-147.

Huckleberry KA, Ferguson LB, Drew MR. Behavioral mechanisms of context fear generalization in mice. *Learn Mem*. 2016 Nov 15;23(12):703-709. doi: 10.1101/lm.042374.116. PMID: 27918275; PMCID: PMC5110986.

Huff NC, Hernandez J.A, Blanding NQ, Labar KS. Delayed extinction attenuates conditioned fear renewal and spontaneous recovery in humans. *Behavioral Neuroscience*. 2009;123(4):834–843. <http://dx.doi.org/10.1037/a0016511>.

Hui GK, Figueroa IR, Poytress BS, Roozendaal B, McGaugh JL and Weinberger NM. Memory enhancement of classical fear conditioning by post-training injections of corticosterone in rats. *Neurobiol Learn Mem*. 2004;81:67–74.

Hull AM. Neuroimaging findings in post-traumatic stress disorder. Systematic review. *Br J Psychiatry*. 2002;181:102-110.

Izquierdo A, Wellman CL, Holmes A. Brief uncontrollable stress causes dendritic retraction in infralimbic cortex and resistance to fear extinction in mice. *J Neurosci*. 2006;26(21):5733-5738.

Jankord R, Herman JP. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1148:64-73.

Jimenez SA, Maren S. Nuclear disconnection within the amygdala reveals a direct pathway to fear. *Learn Mem*. 2009;16(12):766-768.

Jin J, Maren S. Fear renewal preferentially activates ventral hippocampal neurons projecting to both amygdala and prefrontal cortex in rats. *Sci Rep*. 2015;5:8388.

Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(9):518-530.

Karst H, Berger S, Erdmann G, Schutz G, Joels M. Metaplasticity of amygdalar responses to the stress hormone corticosterone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(32):14449-14454.

Karst H, Berger S, Turiault M, Tronche F, Schutz G, Joels M. Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(52):19204-19207.

Keeney AJ, Hogg S, Marsden CA. Alterations in core body temperature, locomotor activity, and corticosterone following acute and repeated social defeat of male NMRI mice. *Physiol Behav.* 2001;74(1-2):177-184.

Kellett J, Kokkinidis L. Extinction deficit and fear reinstatement after electrical stimulation of the amygdala: implications for kindling-associated fear and anxiety. *Neuroscience.* 2004;127(2):277-287.

Kim JH and Richardson R. Expression of renewal is dependent on the extinction-test interval rather than the acquisition–extinction interval. *Behav Neurosci.* 2009;123(3):641–649. <http://dx.doi.org/10.1037/a0015237>.

Kim H, Yi JH, Choi K, Hong S, Shin KS, Kang SJ. Regional differences in acute corticosterone-induced dendritic remodeling in the rat brain and their behavioral consequences. *BMC Neurosci.* 2014;15:65.

Kinner VL, Merz CJ, Lissek S, Wolf OT. Cortisol disrupts the neural correlates of extinction recall. *Neuroimage.* 2016;133:233-243.

Kinner VL, Wolf OT, Merz CJ. Cortisol increases the return of fear by strengthening amygdala signaling in men. *Psychoneuroendocrinology.* 2018 May;91:79-85. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.02.020. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29529523.

Knapska E, Maren S. Reciprocal patterns of c-Fos expression in the medial prefrontal cortex and amygdala after extinction and renewal of conditioned fear. *Learn Mem.* 2009;16(8):486-493.

Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, de Boer SF, Flugge G, Korte SM, Meerlo P, Murison R, Olivier B, Palanza P, Richter-Levin G, Sgoifo A, Steimer T, Stiedl O, van Dijk G, Wöhr M, Fuchs E. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(5):1291-1301.

Korte SM. Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev.* 2001;25(2):117-142.

Krishnan V, Han MH, Graham DL, Berton O, Renthal W, Russo SJ, Laplant Q, Graham A, Lutter M, Lagace DC, Ghose S, Reister R, Tannous P, Green TA, Neve RL, Chakravarty S, Kumar A, Eisch AJ, Self DW, Lee FS, Tamminga CA, Cooper DC, Gershenfeld HK, Nestler EJ. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell.* 2007;131(2):391-404.

Krugers HJ, Hoogenraad CC, Groc L. Stress hormones and AMPA receptor trafficking in synaptic plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(10):675-681.

Kudryavtseva NN. Experience of defeat decreases the behavioural reactivity to conspecifics in the partition test. *Behav Processes.* 1994;32(3):297-304.

Kudryavtseva NN, Bakshtanovskaya IV, Koryakina LA. Social model of depression in mice of C57BL/6J strain. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;38(2):315-320.

Lacagnina AF, Brockway ET, Crovetti CR, Shue F, McCarty MJ, Sattler KP, Lim SC, Santos SL, Denny CA, Drew MR. Distinct hippocampal engrams control extinction and relapse of fear memory. *Nat Neurosci.* 2019 May;22(5):753-761. doi: 10.1038/s41593-019-0361-z. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30936555; PMCID: PMC6705137.

LeDoux J. The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol.* 2003;23(4-5):727-738.

LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM. The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci.* 1990;10(4):1062-1069.

LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P, Reis DJ. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J Neurosci.* 1988;8(7):2517-2529.

Lee S, Kim SJ, Kwon OB, Lee JH, Kim JH. Inhibitory networks of the amygdala for emotional memory. *Front Neural Circuits.* 2013;7:129.

Lezak KR, Missig G, Carlezon WA, Jr. Behavioral methods to study anxiety in rodents. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):181-191.

Li M, Xu H, Wang W. An Improved Model of Physical and Emotional Social Defeat: Different Effects on Social Behavior and Body Weight of Adolescent Mice by Interaction With Social Support. *Front Psychiatry.* 2018 Dec 11;9:688. doi: 10.3389/fpsy.2018.00688. PMID: 30618868; PMCID: PMC6297843.

Liberzon I, Sripada CS. The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Prog Brain Res.* 2008;167:151-169.

Likhtik E, Popa D, Apergis-Schoute J, Fidacaro GA, Pare D. Amygdala intercalated neurons are required for expression of fear extinction. *Nature.* 2008;454(7204):642-645.

Lin HC, Mao SC, Gean PW. Block of gamma-aminobutyric acid-A receptor insertion in the amygdala impairs extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry.* 2009;66(7):665-673.

Liu JL, Li M, Dang XR, Wang ZH, Rao ZR, Wu SX, Li YQ, Wang W. A NMDA receptor antagonist, MK-801 impairs consolidating extinction of auditory conditioned fear responses in a Pavlovian model. *PLoS One.* 2009;4(10):e7548.

Liu W, Yuen EY, Yan Z. The stress hormone corticosterone increases synaptic alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors via serum- and glucocorticoid-inducible kinase (SGK) regulation of the GDI-Rab4 complex. *J Biol Chem.* 2010;285(9):6101-6108.

Long VA and Fanselow MS. Stress-enhanced fear learning in rats is resistant to the effects of immediate massed extinction. *Stress.* 2012;15:627–636.

Lumley LA, Charles RF, Charles RC, Hebert MA, Morton DM, Meyerhoff JL. Effects of social defeat and of diazepam on behavior in a resident-intruder test in male DBA/2 mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000 Nov;67(3):433-47. doi: 10.1016/s0091-3057(00)00382-8. PMID: 11164070.

Marek R, Jin J, Goode TD, Giustino TF, Wang Q, Acca GM, Holehonnur R, Ploski JE, Fitzgerald PJ, Lynagh T, Lynch JW, Maren S, Sah P. Hippocampus-driven feed-forward inhibition of the prefrontal cortex mediates relapse of extinguished fear. *Nat Neurosci.* 2018a;21(3):384-392.

Marek R, Xu L, Sullivan RKP, Sah P. Excitatory connections between the prelimbic and infralimbic medial prefrontal cortex show a role for the prelimbic cortex in fear extinction. *Nat Neurosci*. 2018b;21(5):654-658.

Maren S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:897-931.

Maren S and Chang CH. Recent fear is resistant to extinction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(47): 18020–18025. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0608398103>.

Maren S, Hobin JA. Hippocampal regulation of context-dependent neuronal activity in the lateral amygdala. *Learn Mem*. 2007;14(4):318-324.

Maren S. Nature and causes of the immediate extinction deficit: A brief review. *Neurobiol Learn Mem*. 2014;113:19–24.

Maroun M, Ioannides PJ, Bergman KL, Kavushansky A, Holmes A, Wellman CL. Fear extinction deficits following acute stress associated with increased spine density and dendritic retraction in basolateral amygdala neurons. *Eur J Neurosci*. 2013;38:2611-2620.

Marti O, Marti J, Armario A. Effects of chronic stress on food intake in rats: influence of stressor intensity and duration of daily exposure. *Physiol Behav*. 1994;55:747–753. doi: 10.1016/0031-9384(90)055-8

Martínez JC, Cardenas F, Lamprea M, Morato S. The role of vision and proprioception in the aversion of rats to the open arms of an elevated plus-maze. *Behav Processes*. 2002 Oct 31;60(1):15-26. doi: 10.1016/s0376-6357(02)00102-x. PMID: 12429388.

Martinez M, Phillips PJ, Herbert J. Adaptation in patterns of c-fos expression in the brain associated with exposure to either single or repeated social stress in male rats. *Eur J Neurosci*. 1998;10(1):20-33.

McCann KE, Sinkiewicz DM, Rosenhauer AM, Beach LQ, Huhman KL. Transcriptomic analysis reveals sex-dependent expression patterns in the basolateral amygdala of dominant and subordinate animals after acute social conflict. *Mol Neurobiol*. 2019;56:3768–3779.

McClure EB, Monk CS, Nelson EE, Parrish JM, Adler A, Blair RJ, Fromm S, Charney DS, Leibenluft E, Ernst M, Pine DS. Abnormal attention modulation of fear circuit function in pediatric generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):97-106.

McDonald AJ, Mascagni F, Guo L. Projections of the medial and lateral prefrontal cortices to the amygdala: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat. *Neuroscience*. 1996;71(1):55-75.

McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:1-28.

McGaugh JL, Roozendaal B. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr Opin Neurobiol*. 2002;12(2):205-210.

Meduri JD, Farnbauch LA, Jasnow AM. Paradoxical enhancement of fear expression and extinction deficits in mice resilient to social defeat. *Behav Brain Res*. 2013;256:580-590.

- Meir Drexler S, Merz CJ, Jentsch VL, Wolf OT. How stress and glucocorticoids timing-dependently affect extinction and relapse. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Mar;98:145-153. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.12.029. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30594494.
- Merz CJ, Hamacher-Dang TC, Wolf OT. Exposure to stress attenuates fear retrieval in healthy men. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;41:89-96.
- Merz CJ, Hamacher-Dang TC, Stark R, Wolf OT, Hermann A. Neural Underpinnings of Cortisol Effects on Fear Extinction. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(2):384-392.
- Mikics E, Barsy B, Barsvari B, Haller J. Behavioral specificity of non-genomic glucocorticoid effects in rats: effects on risk assessment in the elevated plus-maze and the open-field. *Horm Behav.* 2005;48(2):152–162.
- Miczek KA, Nikulina E, Kream RM, Carter G, Espejo EF. Behavioral sensitization to cocaine after a brief social defeat stress: c-fos expression in the PAG. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;141(3):225-234.
- Miczek KA, Thompson ML, Shuster L. Opioid-like analgesia in defeated mice. *Science.* 1982;215(4539):1520-1522.
- Miczek KA, Yap JJ, Covington HE, 3rd. Social stress, therapeutics and drug abuse: preclinical models of escalated and depressed intake. *Pharmacol Ther.* 2008;120(2):102-128.
- Migues PV, Hardt O, Wu DC, Gamache K, Sacktor TC, Wang YT, Nader K. PKMzeta maintains memories by regulating GluR2-dependent AMPA receptor trafficking. *Nat Neurosci.* 2010;13(5):630-634.
- Milad MR, Quirk GJ. Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annu Rev Psychol.* 2012;63:129-151.
- Milad MR, Rauch SL, Pitman RK, Quirk GJ. Fear extinction in rats: implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biol Psychol.* 2006;73(1):61-71.
- Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol.* 2003;70(2):83-244.
- Mitra R, Jadhav S, McEwen BS, Vyas A, Chattarji S. Stress duration modulates the spatiotemporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(26):9371-9376.
- Mitra R, Sapolsky RM. Acute corticosterone treatment is sufficient to induce anxiety and amygdaloid dendritic hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(14):5573-5578.
- Mitra R, Ferguson D, Sapolsky RM. Mineralocorticoid receptor overexpression in basolateral amygdala reduces corticosterone secretion and anxiety. *Biol Psychiatry.* 2009;66(7):686-690.
- Molendijk ML, de Kloet ER. Coping with the forced swim stressor: Current state-of-the-art. *Behav Brain Res.* 2019;364:1-10.
- Munhoz CD, Sorrells SF, Caso J, Scavone C, Sapolsky RM. Glucocorticoids exacerbate lipopolysaccharide-induced signaling in the frontal cortex and

hippocampus in a dose-dependent manner. *The Journal of Neuroscience*. 2010;30:13690-13698.

Musazzi L, Milanese M, Farisello P, Zappettini S, Tardito D, Barbiero VS, Bonifacino T, Mallei A, Baldelli P, Racagni G, Raiteri M, Benfenati F, Bonanno G, Popoli M. Acute stress increases depolarization-evoked glutamate release in the rat prefrontal/frontal cortex: the dampening action of antidepressants. *PLoS One*. 2010;5(1):e8566.

Myers KM, Davis M. Mechanisms of fear extinction. *Mol Psychiatry*. 2007;12(2):120-150.

Nestler EJ, Barrot M, Self DW. DeltaFosB: a sustained molecular switch for addiction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Sep 25;98(20):11042-6. doi: 10.1073/pnas.191352698. PMID: 11572966; PMCID: PMC58680.

Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2010;13(10):1161-1169.

Neumann DL, Kitlertsirivatana E. Exposure to a novel context after extinction causes a renewal of extinguished conditioned responses: implications for the treatment of fear. *Behav Res Ther*. 2010 Jun;48(6):565-70. doi: 10.1016/j.brat.2010.03.002. Epub 2010 Mar 7. PMID: 20356572.

Nguyen R, Koukoutselos K, Forro T, Ciocchi S. Fear extinction relies on ventral hippocampal safety codes shaped by the amygdala. *Sci Adv*. 2023 Jun 2;9(22):eadg4881. doi: 10.1126/sciadv.adg4881. Epub 2023 May 31. PMID: 37256958.

Nieuwenhuis IL, Takashima A. The role of the ventromedial prefrontal cortex in memory consolidation. *Behav Brain Res*. 2011;218(2):325-334.

Nikulina EM, Hammer RP, Jr., Miczek KA, Kream RM. Social defeat stress increases expression of mu-opioid receptor mRNA in rat ventral tegmental area. *Neuroreport*. 1999;10(14):3015-3019.

Nikulina EM, Marchand JE, Kream RM, Miczek KA. Behavioral sensitization to cocaine after a brief social stress is accompanied by changes in fos expression in the murine brainstem. *Brain Res*. 1998;810(1-2):200-210.

Novaes LS, Dos Santos NB, Batalhote RFP, Malta MB, Camarini R, Scavone C, Munhoz CD. Environmental enrichment protects against stress-induced anxiety: Role of glucocorticoid receptor, ERK, and CREB signaling in the basolateral amygdala. *Neuropharmacology*. 2017;113(Pt A):457-466.

Novaes LS, Dos Santos NB, Perfetto JG, Goosens KA, Munhoz CD. Environmental enrichment prevents acute restraint stress-induced anxiety-related behavior but not changes in basolateral amygdala spine density. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;98:6-10.

Novaes LS, Bueno-de-Camargo LM, Munhoz CD. Environmental enrichment prevents the late effect of acute stress-induced fear extinction deficit: the role of hippocampal AMPA-GluA1 phosphorylation. *Translational Psychiatry*. 2021 Jan 5;11(1):18. doi: 10.1038/s41398-020-01140-6. PMID: 33414437; PMCID: PMC7791025.

Novaes LS, Bueno-de-Camargo LM, Shigeo-de-Almeida A, Juliano VAL, Goosens K, Munhoz CD. Genomic glucocorticoid receptor effects guide acute stress-induced

delayed anxiety and basolateral amygdala spine plasticity in rats. *bioRxiv* 2022.09.19.508565; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.09.19.508565>.

Novak J, Jaric I, Rosso M, Rufener R, Touma C & Würbel H. Handling method affects measures of anxiety, but not chronic stress in mice. *Sci Rep.* 2022;12: 1-15. | <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25090-9>

O Fabuloso Destino de Amélie Poulain. Direção: Jean-Pierre Jeunet. Produção de Helmut Breuer, Bastian Griese e Claude Ossard. França: Distribuidora Lumière, 2001.

Orsini CA, Kim JH, Knapska E, Maren S. Hippocampal and prefrontal projections to the basal amygdala mediate contextual regulation of fear after extinction. *J Neurosci.* 2011;31(47):17269-17277.

Orsini CA, Maren S. Neural and cellular mechanisms of fear and extinction memory formation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(7):1773-1802.

Pan American Health Organization. Methodological Notes, NMH Data Portal. 2021.

Paré WP and Glavin GB. Restraint stress in biomedical research: a review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 1986;10:339–370.

Patterson ZR, Abizaid A. Stress induced obesity: lessons from rodent models of stress. *Front Neurosci.* 2013 Jul 24;7:130. doi: 10.3389/fnins.2013.00130. PMID: 23898237; PMCID: PMC3721047.

Paxinos G and Franklin KBJ. *The Mouse Brain Atlas in Stereotaxic Coordinates.* Compact third edition. Elsevier: Academic Press, 2008.

Pedraza LK, Sierra RO, Boos FZ, Haubrich J, Quillfeldt JA, de Oliveira Alvares L. The dynamic nature of systems consolidation: stress during learning as a switch guiding the rate of the hippocampal dependency and memory quality. *Hippocampus.* 2016;26:362–371. <https://doi.org/10.1002/hipo.22527>.

Plant K, Pelkey KA, Bortolotto ZA, Morita D, Terashima A, McBain CJ, Collingridge GL, Isaac JT. Transient incorporation of native GluR2-lacking AMPA receptors during hippocampal long-term potentiation. *Nat Neurosci.* 2006;9(5):602-604.

Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. “Behavioural despair” in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. *European Journal of Pharmacology.* 1978;51(3):291–294.

Poulos AM, Mehta N, Lu B, Amir D, Livingston B, Santarelli A, Zhuravka I, Fanselow MS. Conditioning- and time-dependent increases in context fear and generalization. *Learn Mem.* 2016 Jun 17;23(7):379-85. doi: 10.1101/lm.041400.115. PMID: 27317198; PMCID: PMC4918784.

Pu Z, Krugers HJ and Joëls M.  $\beta$ -adrenergic facilitation of synaptic plasticity in the rat basolateral amygdala in vitro is gradually reversed by corticosterone. *Learn Mem.* 2009;16:155–160. doi: 10.1101/lm.1272409

Qi CC, Wang QJ, Ma XZ, Chen HC, Gao LP, Yin J, Jing YH. Interaction of basolateral amygdala, ventral hippocampus and medial prefrontal cortex regulates the consolidation and extinction of social fear. *Behav Brain Funct.* 2018;14(1):7.

Raio CM, Brignoni-Perez E, Goldman R, Phelps EA. Acute stress impairs the retrieval of extinction memory in humans. *Neurobiol Learn Mem.* 2014;112:212-221.

Ramos A. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29(10):493-498.

Rao RP, Anilkumar S, McEwen BS, Chattarji S. Glucocorticoids protect against the delayed behavioral and cellular effects of acute stress on the amygdala. *Biol Psychiatry.* 2012;72(6):466-475.

Rau V, DeCola JP, Fanselow MS. Stress-induced enhancement of fear learning: an animal model of posttraumatic stress disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(8):1207-23. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.04.010. Epub 2005 Aug 10. PMID: 16095698.

Rau V and Fanselow MS. Exposure to a stressor produces a long lasting enhancement of fear learning in rats. *Stress.* 2009;12(2):125-133. doi: 10.1080/10253890802137320

Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry.* 2006;60(4):376-382.

Razzoli M, Carboni L, Andreoli M, Ballottari A, Arban R. Different susceptibility to social defeat stress of BalbC and C57BL6/J mice. *Behav Brain Res.* 2011a;216(1):100-108.

Razzoli M, Carboni L, Andreoli M, Michielin F, Ballottari A, Arban R. Strain-specific outcomes of repeated social defeat and chronic fluoxetine treatment in the mouse. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011b;97(3):566-576.

Reguilón MD, Ballestín R, Miñarro J, Rodríguez-Arias M. Resilience to social defeat stress in adolescent male mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2022;119:110591.

Retana-Márquez S, Bonilla-Jaime H, Vázquez-Palacios G, Domínguez-Salazar E, Martínez-García R, Velázquez-Moctezuma J. Body weight gain and diurnal differences of corticosterone changes in response to acute and chronic stress in rats, *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28(2):207-227.

Reul JM, de Kloet ER. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology.* 1985;117(6):2505-2511.

Rodgers RJ, Johnson NJ. Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Pharm Biochem Behav.* 1995;52(2):297-303.

Rodgers RJ, Dalvi A. Anxiety, defence and the elevated plus-maze. *Neurosci Biobehav Rev.* 1997;21(6):801-810.

Rodgers RJ, Haller J, Holmes A, Halasz J, Walton TJ, Brain PF. Corticosterone response to the plus-maze: high correlation with risk assessment in rats and mice. *Physiol Behav.* 1999;68:47-53.

Roosendaal B, McGaugh JL. Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol Learn Mem.* 1996;65(1):1-8.

Roosendaal B, Okuda S, Van der Zee EA and McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the



basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:6741–6746. doi: 10.1073/pnas.0601874103

Roosendaal B, Castello NA, Vedana G, Barsegyan A, McGaugh JL. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala modulates consolidation of object recognition memory. *Neurobiol Learn Mem*. 2008;90:576–579.

Rybkin II, Zhou Y, Volaufova J, Smagin GN, Ryan DH, Harris RB. Effect of restraint stress on food intake and body weight is determined by time of day. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1997;273:1612–1622.

Rygula R, Abumaria N, Havemann-Reinecke U, Ruther E, Hiemke C, Zernig G, Fuchs E, Flugge G. Pharmacological validation of a chronic social stress model of depression in rats: effects of reboxetine, haloperidol and diazepam. *Behav Pharmacol*. 2008;19(3):183-196.

Saha R, Kriebel M, Anunu R, Volkmer H, Richter-Levin G. Intra-amygdala metaplasticity modulation of fear extinction learning. *Eur J Neurosci*. 2022 May;55(9-10):2455-2463. doi: 10.1111/ejn.15080. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33305403.

Salinovich O, Montelaro RC. Reversible staining and peptide mapping of proteins transferred to nitrocellulose after separation by sodium dodecylsulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *Anal Biochem*. 1986 Aug 1;156(2):341-7. doi: 10.1016/0003-2697(86)90263-0. PMID: 2429581.

Santini E, Muller RU, Quirk GJ. Consolidation of extinction learning involves transfer from NMDA-independent to NMDA-dependent memory. *J Neurosci*. 2001;21(22):9009-9017.

Santos-Costa N, Baptista-de-Souza D, Canto-de-Souza L, Fresca da Costa V, Nunes-de-Souza RL. Glutamatergic Neurotransmission Controls the Functional Lateralization of the mPFC in the Modulation of Anxiety Induced by Social Defeat Stress in Male Mice. *Front Behav Neurosci*. 2021 Aug 23;15:695735. doi: 10.3389/fnbeh.2021.695735. PMID: 34497496; PMCID: PMC8419264.

Schwabe L, Joels M, Roosendaal B, Wolf OT, Oitzl MS. Stress effects on memory: an update and integration. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(7):1740-1749.

Secretaria de Previdência do Ministério da Fazenda. 1º Boletim Quadrimestral sobre Benefícios por Incapacidade de 2017; Adoecimento Mental e Trabalho: a concessão de benefícios por incapacidade relacionados a transtornos mentais e comportamentais entre 2012 e 2016. 2017.

Servatius RJ, Salameh G, Coyle KM, Paré WP. Restraint Stress, *Encyclopedia of Stress* (Third Edition), Academic Press. 2007;vol. 3:376-377.

Shi S, Hayashi Y, Esteban JA, Malinow R. Subunit-specific rules governing AMPA receptor trafficking to synapses in hippocampal pyramidal neurons. *Cell*. 2001;105(3):331-343.

Shimamoto A. Social Defeat Stress, Sex, and Addiction-Like Behaviors. *Int Rev Neurobiol*. 2018;140:271-313.

Shimamoto A, Debold JF, Holly EN, Miczek KA. Blunted accumbal dopamine response to cocaine following chronic social stress in female rats: exploring a link between depression and drug abuse. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;218(1):271-279.

Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1071:67-79.

Shoji H, Miyakawa T. Differential effects of stress exposure via two types of restraint apparatuses on behavior and plasma corticosterone level in inbred male BALB/cAJcl mice. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2020;40:73-84.

Sial OK, Warren BL, Alcantara LF, Parise EM, Bolanos-Guzman CA. Vicarious social defeat stress: Bridging the gap between physical and emotional stress. *J Neurosci Methods.* 2016;258:94-103.

Sierra-Mercado D, Padilla-Coreano N, Quirk GJ. Dissociable roles of prelimbic and infralimbic cortices, ventral hippocampus, and basolateral amygdala in the expression and extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(2):529-538.

Sullivan SE, Joseph NF, Jamieson S, King ML, Chévere-Torres I, Fuentes I, Shumyatsky GP, Brantley AF, Rumbaugh G, Miller CA. Susceptibility and Resilience to Posttraumatic Stress Disorder-like Behaviors in Inbred Mice. *Biol Psychiatry.* 2017 Dec 15;82(12):924-933. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.06.030. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28778658; PMCID: PMC5683920.

Singewald N and Holmes A. Rodent models of impaired fear extinction. *Psychopharmacology (Berl).* 2019 Jan;236(1):21-32.

Skelly MJ, Chappell AM, Ariwodola OJ, Weiner JL. Behavioral and neurophysiological evidence that lateral paracapsular GABAergic synapses in the basolateral amygdala contribute to the acquisition and extinction of fear learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2016 Jan;127:10-6. doi: 10.1016/j.nlm.2015.11.006. Epub 2015 Nov 28. PMID: 26593151; PMCID: PMC4718746.

Slattery DA and Cryan JF. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature Protocols.* 2012;7(6):1009–1014.

Sotres-Bayon F, Bush DE, LeDoux JE. Acquisition of fear extinction requires activation of NR2B-containing NMDA receptors in the lateral amygdala. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(9):1929-1940.

Sotres-Bayon F, Diaz-Mataix L, Bush DE, LeDoux JE. Dissociable roles for the ventromedial prefrontal cortex and amygdala in fear extinction: NR2B contribution. *Cereb Cortex.* 2009;19(2):474-482.

Spijker AT, van Rossum EF. Glucocorticoid sensitivity in mood disorders. *Neuroendocrinology.* 2012;95(3):179-186.

Stelly CE, Pomrenze MB, Cook JB, Morikawa H. Repeated social defeat stress enhances glutamatergic synaptic plasticity in the VTA and cocaine place conditioning. *Elife.* 2016;5.

Tamashiro KL, Nguyen MM, Fujikawa T, Xu T, Yun Ma L, Woods SC, Sakai RR. Metabolic and endocrine consequences of social stress in a visible burrow system. *Physiol Behav.* 2004;80:683–693. doi:10.1016/j.physbeh.2003.12.002

Tamashiro KL, Hegeman MA, Sakai RR. Chronic social stress in a changing dietary environment. *Physiol Behav.* 2006;89:536–542. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.05.026

Tamashiro KL, Hegeman MA, Nguyen MM, Melhorn SJ, Ma LY, Woods SC, Sakai RR. Dynamic body weight and body composition changes in response to subordination stress. *Physiol Behav.* 2007 Jul 24;91(4):440-8. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.04.004. Epub 2007 Apr 12. PMID: 17512562; PMCID: PMC1986729.

Thomas GM, Huganir RL. MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(3):173-183.

Tipps ME, Raybuck JD, Buck KJ, Lattal KM. Delay and trace fear conditioning in C57BL/6 and DBA/2 mice: issues of measurement and performance. *Learn Mem.* 2014;21(8):380-393.

Toledo-Rodriguez M, Pitiot A, Paus T, Sandi C. Stress during puberty boosts metabolic activation associated with fear-extinction learning in hippocampus, basal amygdala and cingulate cortex. *Neurobiol Learn Mem.* 2012;98:93-101.

Tonegawa S, Liu X, Ramirez S, Redondo R. Memory Engram Cells Have Come of Age. *Neuron.* 2015;87(5):918-931.

Torres Muñoz P, Franklin TB. The anxiogenic effects of adolescent psychological stress in male and female mice. *Behav Brain Res.* 2022 Aug 26;432:113963. doi: 10.1016/j.bbr.2022.113963. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35700812.

Trainor BC, Pride MC, Villalon Landeros R, Knoblauch NW, Takahashi EY, Silva AL, Crean KK. Sex differences in social interaction behavior following social defeat stress in the monogamous California mouse (*Peromyscus californicus*). *PLoS One.* 2011;6(2):e17405.

Trainor BC, Takahashi EY, Campi KL, Florez SA, Greenberg GD, Laman-Maharg A, Laredo SA, Orr VN, Silva AL, Steinman MQ. Sex differences in stress-induced social withdrawal: independence from adult gonadal hormones and inhibition of female phenotype by corn cob bedding. *Horm Behav.* 2013;63(3):543-550.

Trott JM, Hoffman AN, Zhuravka I, Fanselow MS. Conditional and unconditional components of aversively motivated freezing, flight and darting in mice. *eLife.* 2022;11:e75663.

Van Assche IA, Padilla MS, Stupart OSRP, Milton AL. Refinement of the stress-enhanced fear learning model of post-traumatic stress disorder: a behavioral and molecular analysis. *Lab Anim.* 2022;51:293–300.

van Marle H. PTSD as a memory disorder. *European Journal of Psychotraumatology.* 2015; 6: 10.3402/ejpt.v6.27633.

VanElzaker MB, Dahlgren MK, Davis FC, Dubois S, Shin LM. From Pavlov to PTSD: the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders. *Neurobiol Learn Mem.* 2014;113:3-18.

Vansteenwegen D, Vervliet B, Iberico C, Baeyens F, Van den Bergh O, Hermans D. The repeated confrontation with videotapes of spiders in multiple contexts attenuates renewal of fear in spider-anxious students. *Behav Res and Therapy.* 2007;45:1169–1179. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.08.023>.

Vassilev P, Pantoja-Urban AH, Giroux M, Nouel D, Hernandez G, Orsini T, Flores C. Unique effects of social defeat stress in adolescent male mice on the Netrin-1/DCC pathway, prefrontal cortex dopamine and cognition (Social stress in adolescent vs.

adult male mice). *eNeuro*. 2021 Feb 12;8(2):ENEURO.0045-21.2021. doi: 10.1523/ENEURO.0045-21.2021. Epub ahead of print. PMID: 33619036; PMCID: PMC8051112.

Verbitsky A, Dopfel D & Zhang N. Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment. *Transl Psychiatry*. 2022;10:132.

Vertes RP. Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse*. 2004;51(1):32-58.

Vervliet B, Baeyens F, Van den Bergh O, Hermans D. Extinction, generalization, and return of fear: a critical review of renewal research in humans. *Biol Psychol*. 2013;92(1):51-58.

Vialou V, Robison AJ, Laplant QC, Covington HE, 3rd, Dietz DM, Ohnishi YN, Mouzon E, Rush AJ, 3rd, Watts EL, Wallace DL, Iniguez SD, Ohnishi YH, Steiner MA, Warren BL, Krishnan V, Bolanos CA, Neve RL, Ghose S, Berton O, Tamminga CA, Nestler EJ. DeltaFosB in brain reward circuits mediates resilience to stress and antidepressant responses. *Nat Neurosci*. 2010;13(6):745-752.

Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci*. 2002;22(15):6810-6818.

Walker FR, Masters LM, Dielenberg RA, Day TA. Coping with defeat: acute glucocorticoid and forebrain responses to social defeat vary with defeat episode behaviour. *Neuroscience*. 2009;162(2):244-253.

Wang Q, Jin J, Maren S. Renewal of extinguished fear activates ventral hippocampal neurons projecting to the prelimbic and infralimbic cortices in rats. *Neurobiol Learn Mem*. 2016;134 Pt A:38-43.

Warren BL, Vialou VF, Iniguez SD, Alcantara LF, Wright KN, Feng J, Kennedy PJ, Laplant Q, Shen L, Nestler EJ, Bolanos-Guzman CA. Neurobiological sequelae of witnessing stressful events in adult mice. *Biol Psychiatry*. 2013;73(1):7-14.

Wicking M, Steiger F, Nees F, Diener SJ, Grimm O, Ruttorf M, Schad LR, Winkelmann T, Wirtz G, Flor H. Deficient fear extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Neurobiol Learn Mem*. 2016;136:116-126.

Wolff SB, Grundemann J, Tovote P, Krabbe S, Jacobson GA, Muller C, Herry C, Ehrlich I, Friedrich RW, Ketzkus JJ, Luthi A. Amygdala interneuron subtypes control fear learning through disinhibition. *Nature*. 2014;509:453-458.

Wong AHK, Lovibond PF. Generalization of extinction of a generalization stimulus in fear learning. *Behav Res Ther*. 2020 Feb;125:103535. doi: 10.1016/j.brat.2019.103535. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31883479.

World Health Organization. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates, 2000-2019. Geneva: World Health Organization, 2020.

World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization; 2022.

Xu C, Krabbe S, Grundemann J, Botta P, Fadok JP, Osakada F, Saur D, Grewe BF, Schnitzer MJ, Callaway EM, Luthi A. Distinct Hippocampal Pathways Mediate Dissociable Roles of Context in Memory Retrieval. *Cell*. 2016;167(4):961-972 e916.

Yang YL, Chao PK, Lu KT. Systemic and intra-amygdala administration of glucocorticoid agonist and antagonist modulate extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(5):912-924.

Yehuda R, LeDoux J. Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron*. 2007;56(1):19-32.

Zaki Y, Mau W, Cincotta C, Monasterio A, Odom E, Doucette E, Grella SL, Merfeld E, Shpokayte M, Ramirez S. Hippocampus and amygdala fear memory engrams re-emerge after contextual fear relapse. *Neuropsychopharmacology*. 2022 Oct;47(11):1992-2001. doi: 10.1038/s41386-022-01407-0. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35941286; PMCID: PMC9485238.

Zimmerman JM, Maren S. NMDA receptor antagonism in the basolateral but not central amygdala blocks the extinction of Pavlovian fear conditioning in rats. *Eur J Neurosci*. 2010;31(9):1664-1670.

Zushida K, Sakurai M, Wada K, Sekiguchi M. Facilitation of extinction learning for contextual fear memory by PEPA: a potentiator of AMPA receptors. *J Neurosci*. 2007;27(1):158-166.