



ARTIGO ORIGINAL

EFEITO DA SONATA K448 DE MOZART NA EXTINÇÃO DA MEMÓRIA TRAUMÁTICA EM CAMUNDONGOS

Daniel Vinicius Pereira¹, Wendel Silva Barbosa², Clarissa Maria Ferreira Trzesniak³, Luciano Magalhães Vitorino⁴, Cesar Renato Sartori⁵, Rodolfo Souza de Faria⁶

RESUMO

Objetivos: Investigação da interferência da Sonata K448 de Mozart na extinção da memória de medo quanto ao contexto em camundongos machos. **Métodos:** Para o presente estudo, foram utilizados 22 camundongos, machos, da linhagem C57BL/6J, divididos em 3 grupos: G1 – Mozart, expostos à Sonata K448 de Mozart (n=12); G2 – Ambiente, expostos ao som ambiente (n=5); G3 – Controle, expostos ao som ambiente (n=5). No 54º dia, os camundongos G1 e G2 foram expostos ao *Treino de Condicionamento Som/Choque*. O *Teste de Extinção* começou após o *Treino de Condicionamento Som/Choque*, no 55º dia, sendo realizado durante 12 dias consecutivos. Os dados relativos aos dias de testes de extinção foram analisados por meio do teste ANOVA de medidas repetidas. **Resultados:** Houve diferença significativa entre grupos Mozart e Ambiente para o *Treino de Condicionamento Som/Choque* ($p=0,013$). Em relação ao *Teste de Extinção*, no que se refere aos três grupos, não houve efeito principal dos dias ($p=0,282$), não foi verificado efeito principal dos grupos ($p=0,769$) e nem houve interação dias*grupos ($p=0,691$). **Conclusões:** Os animais expostos à Sonata K448 de Mozart tiveram melhor resposta durante o *Treino de Condicionamento Som/Choque*, evidenciando o efeito positivo da música clássica no processo de aprendizagem.

Palavras-chave: Memória; Música; Extinção psicológica; Modelos animais.

ABSTRACT

Objectives: Investigation of the interference of Mozart's Sonata K448 in the extinction of fear memory regarding context in male mice. **Methods:** For the present study, 22 male mice of the C57BL/6J lineage were used, divided into 3 groups: G1 – Mozart, exposed to Mozart's Sonata K448 (n=12); G2 – Environment, exposed to ambient sound (n=5); G3 – Control, exposed to ambient sound (n=5). On the 54th day, G1 and G2 mice were exposed to Sound/Shock Conditioning Training. The Extinction Test began after the Sound/Shock Conditioning Training, on the 55th day, and was carried out for 12 consecutive days. Data relating to the days of extinction tests were analyzed using the repeated measures ANOVA test. **Results:** There was a significant difference between the Mozart and Environment groups for Sound/Shock Conditioning Training ($p=0.013$). Regarding the Extinction Test, with regard to the three groups, there was no main effect of days ($p=0.282$), no main effect of groups ($p=0.769$) and there was no days*groups interaction ($p=0.691$). **Conclusions:** Animals exposed to Mozart's Sonata K448 had better responses during Sound/Shock Conditioning Training, highlighting the positive effect of classical music on the learning process.

Keywords: Memory; Music; Psychological extinction; Animal models.

¹Acadêmico da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt), Itajubá, Minas Gerais, Brasil.

¹Coorientadora/professora da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt), Itajubá, Minas Gerais, Brasil.

¹Coorientador/professor da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt), Itajubá, Minas Gerais, Brasil.

¹Professor titular do Departamento de Biologia Funcional da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, São Paulo, Brasil.

²Professor da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt), Itajubá, Minas Gerais, Brasil.

1. INTRODUÇÃO

A memória é a habilidade que os seres vivos têm de obter, arquivar e relembrar informações (Marques et al., 2023; Mourão Júnior; Faria, 2015). Existem dois tipos principais relacionados ao aspecto temporal: a memória de curto prazo e a memória de longo prazo (Marques et al., 2023; Mourão Júnior; Faria, 2015). No que diz respeito à primeira, o método utiliza-se de rápidos processos químicos no hipocampo e possui duração de 30 minutos a 6 horas (Marques et al., 2023; Mourão Júnior; Faria, 2015). Já a memória de longo prazo pode conservar-se por horas, dias ou anos, sofrendo influência da amígdala e da habilidade hipocampal de gerar estímulos elétricos contínuos, os quais fortalecem circuitos neurais referente à criação de determinada memória (Izquierdo et al., 2013; Marques et al., 2023; Mourão Júnior; Faria, 2015).

Todavia, do mesmo modo que há a formação de memórias, existe também a extinção (“Corticosterone injection into the infralimbic prefrontal cortex enhances fear memory extinction: Involvement of GABA receptors and the extracellular signal-regulated kinase”, 2023; Izquierdo; Bevilaqua; Cammarota, 2006; Whittle et al., 2021). Este processo ocorre através do descondicionamento a um incentivo o qual se tinha originado um aprendizado (“Corticosterone injection into the infralimbic prefrontal cortex enhances fear memory extinction: Involvement of GABA receptors and the extracellular signal-regulated kinase”, 2023; Izquierdo; Bevilaqua; Cammarota, 2006; Whittle et al., 2021). Como já supracitado, a criação de memórias se dá por meio da repetição de circuitos neurais e da influência amigdalár, desse modo, para que haja a extinção de uma memória, é preciso que exista a depressão de um estímulo condicionado previamente (“Corticosterone injection into the infralimbic prefrontal cortex enhances fear memory extinction: Involvement of GABA receptors and the extracellular signal-regulated kinase”, 2023; Izquierdo; Bevilaqua; Cammarota, 2006;

Whittle et al., 2021). É relevante citar que a extinção da memória é um processo fisiológico e necessário. (Corticosterone injection into the infralimbic prefrontal cortex enhances fear memory extinction: Involvement of GABA receptors and the extracellular signal-regulated kinase, 2023; Izquierdo; Bevilaqua; Cammarota, 2006; Whittle et al., 2021). Algumas memórias podem ser perturbadoras e impedem a aquisição de novas memórias ou o resgate de outras antigas (Corticosterone injection into the infralimbic prefrontal cortex enhances fear memory extinction: Involvement of GABA receptors and the extracellular signal-regulated kinase, 2023; Izquierdo; Bevilaqua; Cammarota, 2006; Whittle et al., 2021).

Atualmente, já existem pesquisas científicas que comprovam que o uso de determinados trechos da Sonata K448 de Mozart ativa múltiplas áreas do cérebro, principalmente, o hipocampo, provocando aumento do número de células e da neurogênese, reação que é denominada Efeito Mozart (Lee et al., 2016; Tieppo; Reis; Picchiali, 2016; Wang et al., 2023). Em doenças, como fobias e estresse pós-traumático, os pacientes não conseguem parar de recordar sobre o episódio traumático pelo qual passou e evoca-o a todo tempo (Baldi et al., 2021; Bazan Blanco et al., 2018; Izquierdo et al., 2013). O tratamento de escolha para esse transtorno psiquiátrico é a extinção da memória, por meio da psicoterapia e da técnica de “terapia de exposição” (Baldi et al., 2021; Bazan Blanco et al., 2018; Izquierdo et al., 2013). Sabendo disso, busca-se descobrir se a música pode ter relevância terapêutica nessas patologias, visto sua influência na criação de memórias (Baldi et al., 2021; Bazan Blanco et al., 2018; Izquierdo et al., 2013).

Em suma, existem muitos estudos científicos que expõem o efeito positivo da Sonata K448 de Mozart na consolidação da memória, contudo, a literatura ainda é falha quanto ao seu efeito na extinção da memória. (“Exposure to music in the perinatal period enhances learning performance and alters BDNF/TrkB signaling in mice as adults,

2006; Music exposure improves spatial cognition by enhancing the BDNF level of dorsal hippocampal subregions in the developing rats, 2016; Wang et al., 2023). Dessa forma, o presente estudo tem por objetivo investigar a interferência de Mozart na extinção da memória de medo em relação ao ambiente aversivo contextualizado.

2. MÉTODOS

Animais:

Para o presente estudo, foram utilizados inicialmente 12 camundongos, com média de 3 a 4 meses, fêmeas, prenhas, da linhagem C57BL/6J (Anjum et al., 2018; Global view of the mechanisms of improved learning and memory capability in mice with music-exposure by microarray, 2009). Após o parto, foram separados todos os machos, produtos das gestações, das fêmeas citadas acima e, aleatoriamente, foram divididos em 3 grupos: G1 – Mozart (n=12), G2 – Ambiente (n=5) e G3 – Controle (n=5) (Kaufmann; Brennan, 2018). A seleção de camundongos do sexo masculino foi feita pela possível diferença de comportamento, que pode ser influenciada por hormônios sexuais em fêmeas. Os animais tiveram livre acesso à água e à ração comercial da marca Purina® ad libitum e foram mantidos em gaiolas plásticas em ciclo claro-escuro de 12 horas, com 5 animais do mesmo grupo por gaiola (Anjum et al., 2018; “Global view of the mechanisms of improved learning and memory capability in mice with music-exposure by microarray”, 2009). Os procedimentos foram submetidos ao Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA).

Exposição à música na gestação:

Inicialmente, foram separados 12 camundongos da linhagem C57BL/6J, fêmeas e prenhas, com média de 3 a 4 meses de vida. Foram expostos à música desde o momento do acasalamento até o momento do nascimento dos filhotes. Ficaram divididas em 3 grupos: G1 – Mozart, expostos à Sonata K 448 de Mozart (n=4); G2 – Ambiente, expostos ao som ambiente (n=4); G3 – Controle, expostos ao som ambiente (n=4).

Em cada grupo, utilizara-se 4 fêmeas, que foram mantidas em gaiolas individuais, recebendo a classe musical correspondente a cada grupo, de 60 a 70 dB, por 10 horas ao dia, das 21h00min às 07h00min, durante todo o período de gestação.

Exposição à música na amamentação:

Após o nascimento, a prole foi mantida em gaiolas individuais com sua respectiva mãe, de acordo com os 3 grupos. A prole foi exposta à música desde o momento do nascimento até o 30º dia. Foi adotado o seguinte esquema: G1 – Mozart, expostas à Sonata K 448 de Mozart (n=4 fêmeas + sua prole); G2 – Ambiente, expostos ao som ambiente (n=4 fêmeas + sua prole); G3 – Controle, expostos ao som ambiente (n=4 fêmeas + sua prole). Em cada grupo, foram usados 4 fêmeas e sua prole, recebendo a música ou som ambiente correspondente, de 60 a 70 dB, por 10 horas ao dia, das 21h00min às 07h00min, durante todo o período de amamentação. (“Global view of the mechanisms of improved learning and memory capability in mice with music-exposure by microarray”, 2009; Greenwood et al., 2009; Rauscher; Robinson; Jens, 1998).

Exposição à música na fase adulta:

Passado o período de amamentação (30 dias), os camundongos machos de cada prole foram separados da mãe e selecionados aleatoriamente 12 animais em cada um dos 3 grupos. Eles foram expostos do 30º dia ao 81º dia à mesma música/som que foi dado à mãe na fase de acasalamento e amamentação. Foram divididos em: G1 – Mozart, expostos à Sonata K 448 de Mozart (n=12); G2 – Ambiente, expostos ao som ambiente (n=5); G3 – Controle, expostos ao som ambiente (n=5). Em cada grupo, foram colocados até 5 animais por gaiola, que receberam as respectivas músicas, de 60 a 70 dB, por 10 horas ao dia, das 21h00min às 07h00min até 81º dia. (“Global view of the mechanisms of improved learning and memory capability in mice with music-exposure by microarray”, 2009; Greenwood et al., 2009; Rauscher; Robinson; Jens, 1998).

reflexos de dor), os animais foram guilhotinados.

Habituação:

Após o período de exposição de 50 dias à música, sendo 10 horas por dia, das 21h00min às 07h00min, os camundongos passaram por 4 dias de habituação (50°, 51°, 52° e 53° dia), nos quais cada camundongo ficou 10 minutos na câmara de condicionamento. Esse procedimento visou controlar vieses comportamentais relacionados à novidade do ambiente os quais os animais foram expostos na sessão de Treino de Condicionamento Som/Choque. A câmara foi limpa com Etanol 70% antes e após cada uso (Anjum et al., 2018; Greenwood et al., 2009).

Treino de Condicionamento Som/Choque:

No 54° dia, os camundongos foram colocados individualmente em uma câmara experimental com iluminação vermelha, piso e paredes de metal. Foram mantidos nesta câmara por 8 minutos e receberam um choque no pé (2,8 mA por 2 segundos) nos 3°, 4° e 5° minutos. Simultaneamente ao choque, os camundongos foram expostos a um estímulo sonoro com frequência de 72 dB durante 3 segundos. A câmara foi limpa com Etanol 70% antes e após cada uso. Os camundongos do grupo G3 não passaram pelo Treino de Condicionamento Som/Choque (Greenwood et al., 2009).

Teste de Extinção:

O Teste de Extinção começou após o Treino de Condicionamento Som/Choque, no 55° dia. Os camundongos foram colocados na mesma câmara usada no Treino de Condicionamento Som/Choque e foram mantidos nesta câmara durante 5 minutos, sem receber choque nas patas. As sessões de Teste de Extinção foram realizadas em 12 dias consecutivos. Vinte e quatro horas após a realização desse teste, os animais foram eutanasiados pelo método de guilhotina. Primeiramente, foram administrados dois anestésicos via intramuscular, a Xilazina (2 mg/kg) e a Quetamina (25 mg/kg). Após o tempo de ação das drogas (abolição dos

Registro e Análise dos Dados Comportamentais:

Todas as sessões de Treino de Condicionamento Som/Choque e do Teste de Extinção foram gravadas, armazenadas e transcritas, utilizando-se o software Etholog 2.22 para análise do comportamento dos camundongos. Foram utilizados os seguintes critérios: congelamento - quando o camundongo apresentar imobilidade da cabeça e do corpo, olhos completamente abertos e respiração rápida, classificado como uma medida de memória para extinção; sem congelamento - todos os comportamentos diferentes daqueles considerados como comportamento de congelamento (Anjum et al., 2018).

Foi efetuada uma análise comparativa de revisão das gravações e das transcrições por dois observadores de maneira independente, com intuito de garantir a validade e a fidedignidade dos registros dos dados experimentais.

Análise Estatística:

A análise estatística foi realizada no software IBM SPSS Statistics®, versão 22. Os dados brutos referentes ao tempo de congelamento (*freezing*) (TC, em segundos) do treinamento aversivo para cada animal foram transformados em porcentagem, usando-se a seguinte fórmula: $(TC \cdot 100) / 480$ segundos, em que 480 segundos (ou seja, 8 minutos) eram a duração de toda a sessão. Os dados brutos referentes ao TC (em segundos) dos testes de extinção para cada animal foram igualmente transformados em porcentagem, usando-se a fórmula: $(TC \cdot 100) / 300$ segundos, em que 300 segundos (ou seja, 5 minutos) eram a duração de toda a sessão.

Todos os resultados foram apresentados como média percentual \pm erro padrão da média (EPM). A comparação dos dados referentes ao treinamento aversivo para os grupos Mozart e Ambiente foi realizada pelo teste t de Student para amostras independentes (o grupo controle não passa por esse treinamento, sendo excluído das análises). Os dados relativos aos dias de testes

de extinção foram analisados por meio do teste ANOVA de medidas repetidas, com a porcentagem do TC como variável dependente, dias como fator intra-sujeitos (ou de medidas repetidas) e grupos como o fator entre-sujeitos. Dado que o teste para esfericidade de Mauchly foi significativo ($\chi^2(65)=131,62$; $p<0,001$), a correção de Greenhouse-Geisser foi realizada ($\epsilon=0,388$). Para investigar a relação temporal ao longo dos dias, foram utilizados contrastes repetidos de follow-up. Análises complementares (post-hoc) foram realizadas utilizando-se o teste de Bonferroni para avaliar possíveis efeitos significativos detectados entre os grupos (sujeitos).

3. RESULTADOS

Houve diferença significativa entre grupos Mozart e Ambiente para o Treino de Condicionamento Som/Choque ($t(15,00)=2,81$; $p=0,013$; Figura 1). A média \pm EPM da porcentagem de comportamento de freezing para o grupo Mozart ($0,86\% \pm 0,20\%$) foi superior à do grupo Ambiente ($0,19\% \pm 0,12\%$).

A Figura 2 mostra as médias (erros padrão das médias) da porcentagem do tempo de freezing dos grupos Mozart, Ambiente e Controle, ao longo dos dias de Teste de Extinção. Não houve efeito principal dos dias ($F(4,27;81,03)=1,29$; $p=0,282$). Igualmente, não foi verificado efeito principal dos grupos ($F(2;19)=0,27$; $p=0,769$), nem houve interação dias*grupos ($F(8,53; 81,03)=0,71,22$; $p=0,691$).

Figura 1. Média (erro padrão da média) do Tempo de Comportamento de Freezing (%) do Treino de Condicionamento Som/Choque. $*t(15,00)=2,81$; $p=0,013$

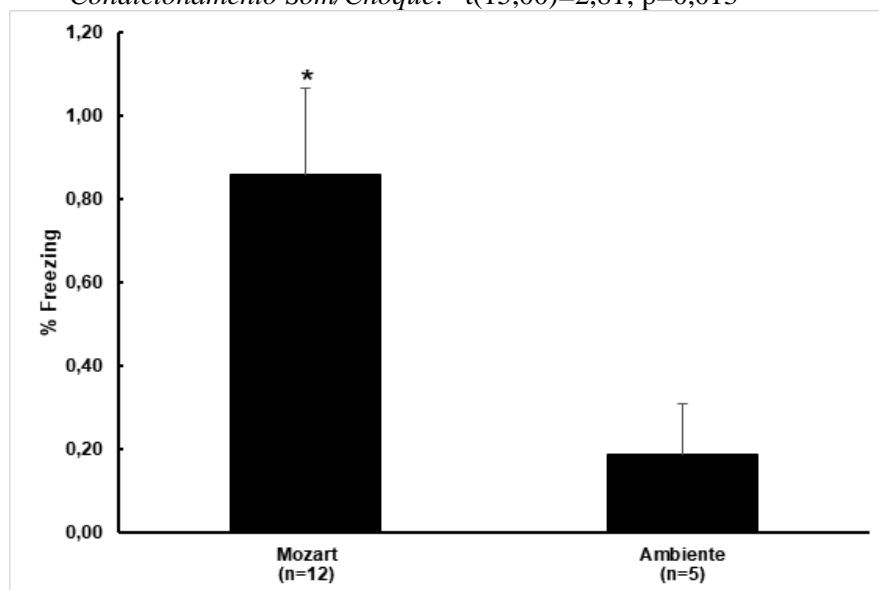
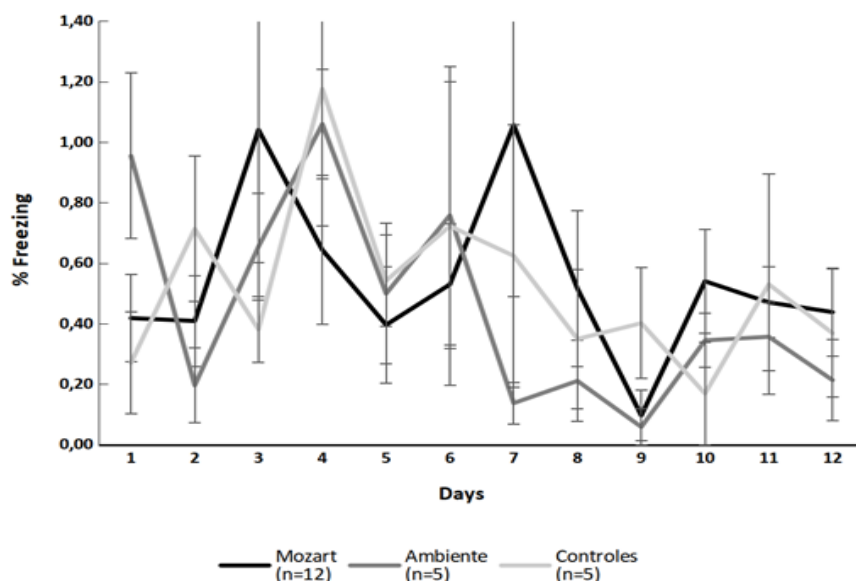


Figura 2. Média (erro padrão da média) do Tempo de Comportamento de *Freezing* (%) para os Dias de *Teste de Extinção*.



4. DISCUSSÃO

Hoje, já existem pesquisas científicas que comprovam o efeito positivo da música clássica na formação de memórias, contudo, poucos estudos relatam o efeito dessa música clássica na extinção de episódios traumáticos. Com isso, buscou-se investigar a interferência da Sonata K448 de Mozart na extinção da memória de medo em relação ao ambiente aversivo contextualizado em camundongos machos. No *Treino de Condicionamento Som/Choque*, observou-se superioridade no tempo de *freezing* dos animais expostos a Mozart em comparação aos expostos ao som ambiente. Já nos dias de *Teste de Extinção*, não foi notada nenhuma diferença significativa em relação aos grupos Mozart, Ambiente e Controle.

Estudos prévios demonstraram que trechos específicos da Sonata K448 de Mozart aumentam a neurogênese e induzem a neuroplasticidade em diversas regiões cerebrais relacionadas com processos cognitivos e emocionais, como córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo e hipotálamo (Papadakakis; Sidiropoulou; Panagis, 2019; Tieppo; Reis; Picchiali, 2016; Wang et al., 2023). Conforme o estudo experimental de Xing, camundongos expostos à música de

Mozart que foram submetidos ao labirinto aquático de Morris, além de permanecerem mais tempo no quadrante alvo, apresentam uma curva de aprendizado mais rápida do que os grupos Mozart retrógrado, exposto a sonata K448 de forma inversa, e controle, mantido em ruído ambiente (Xing et al., 2016). Dessa forma, observa-se que a música clássica interfere de forma positiva na evocação da memória e na aprendizagem (Papadakakis; Sidiropoulou; Panagis, 2019; Tieppo; Reis; Picchiali, 2016; Wang et al., 2023; Xing et al., 2016).

Entretanto, o inverso também tem sido pesquisado, buscando-se descobrir quais fatores influenciam na extinção da memória, exemplo disso, estudos recentes evidenciam que o exercício aeróbico contribui para a extinção de memórias emocionais negativas, como medo, tristeza, culpa e hostilidade (Basso et al., 2022). Além da atividade física, a música também exerce um efeito positivo na extinção, prova disso foi a pesquisa de Chen, a qual demonstrou que, nos dias subsequentes após a realização de um treino de condicionamento ao medo, ratos expostos à Sonata K448 de Mozart tiveram menor tempo de *freezing* em relação aos mantidos em som ambiente (Chen et al., 2019). Ademais, essa mesma pesquisa evidenciou

que os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) eram maiores nos ratos expostos à música clássica, corroborando seu efeito positivo para a ocorrência da neuroplasticidade (Chen et al., 2019).

Pode-se inferir que a exposição à Sonata K448 de Mozart influencia a formação e retenção da memória de medo, já que houve diferenças significativas no comportamento de *freezing* entre os grupos Mozart e Ambiente, durante o *Treino de Condicionamento Som/Choque*. Estudos anteriores demonstram que a amígdala desempenha um papel crucial na formação e consolidação da memória aversiva, pois a exposição ao som condicionado, durante o treinamento, aciona vias neurais que conectam o sistema auditivo à amígdala, permitindo a associação entre o estímulo sonoro e a resposta de medo (Ehrlich et al., 2009; Fanselow; Ledoux, 1999; Ledoux, 2000). Essa associação é fortalecida através de mudanças na plasticidade sináptica e envolve neurotransmissores como o glutamato, noradrenalina e dopamina, além de outros circuitos neurais, como hipocampo, córtex pré-frontal, córtex cingulado e tálamo, os quais podem também estar envolvidos na regulação da resposta ao medo e na integração de informações aversivas (Ehrlich et al., 2009; Fanselow; Ledoux, 1999; Ledoux, 2000).

Nesse contexto, presume-se que a exposição à música clássica modulou redes neurais e processos neurobiológicos relacionados à memória de medo, resultando nas diferenças observadas no comportamento de *freezing* entre os grupos, ou seja, a complexidade e a harmonia da música de Mozart podem ter ativado esses circuitos de maneira mais intensa e influenciado a formação e consolidação da memória aversiva.

5. CONCLUSÃO

Os animais expostos à Sonata K448 de Mozart tiveram melhor resposta durante o *Treino de Condicionamento Som/Choque*, evidenciando o efeito positivo da música clássica no processo de aprendizagem e

retenção de memória de longo prazo. Já em relação ao Teste de Extinção, não foi observado diferença estatística significativa entre os grupos ao longo dos dias, contudo, considerando o número reduzido de camundongos utilizados e a relevância do tema, faz-se necessário a realização de estudos futuros com amostras maiores para compreender o efeito da Sonata K448 de Mozart na extinção da memória de medo.

6. REFERÊNCIAS

1. **ANJUM, Syed Muhammad Muneeb et al.** Automated quantification of EEG spikes and spike clusters as a new readout in Theiler's virus mouse model of encephalitis-induced epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, v. 88, p. 189–204, 1 nov. 2018. Acesso em: 13 maio 2023.
2. **BALDI, Elisabetta et al.** Oxytocin and fear memory extinction: Possible implications for the therapy of fear disorders? *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 18, 16 set. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms221810000>.
3. **BASSO, Julia C. et al.** Examining the effect of increased aerobic exercise in moderately fit adults on psychological state and cognitive function. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 16, 12 jul. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2022.833149>. Acesso em: 18 maio 2023.
4. **BAZAN BLANCO, Marília et al.** Ansiedade, memória e o transtorno de estresse pós-traumático. *CES Psicología*, v. 11, n. 2, p. 53–65, 2018.
5. **CHEN, Si et al.** Regular music exposure in juvenile rats facilitates conditioned fear extinction and reduces anxiety after foot shock in adulthood. *BioMed Research International*, v. 2019, 14 jul. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/8740674>. Acesso em: 18 maio 2023.
6. **Corticosterone injection into the infralimbic prefrontal cortex**

- enhances fear memory extinction: Involvement of GABA receptors and the extracellular signal-regulated kinase.** *Physiology & Behavior*, v. 265, p. 114156, 1 jun. 2023. Acesso em: 14 maio 2023.
7. **EHRlich, Ingrid et al.** Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. *Neuron*, v. 62, n. 6, p. 757–771, 25 jun. 2009.
 8. **Exposure to music in the perinatal period enhances learning performance and alters BDNF/TrkB signaling in mice as adults.** *Behavioural Brain Research*, v. 169, n. 2, p. 312–319, 15 maio 2006. Acesso em: 13 maio 2023.
 9. **FANSELOW, M. S.; LEDOUX, J. E.** Why we think plasticity underlying Pavlovian fear conditioning occurs in the basolateral amygdala. *Neuron*, v. 23, n. 2, p. 229–232, jun. 1999.
 10. **Global view of the mechanisms of improved learning and memory capability in mice with music-exposure by microarray.** *Brain Research Bulletin*, v. 80, n. 1-2, p. 36–44, 28 ago. 2009. Acesso em: 13 maio 2023.
 11. **GREENWOOD, Benjamin N. et al.** A behavioral analysis of the impact of voluntary physical activity on hippocampus-dependent contextual conditioning. *Hippocampus*, v. 19, n. 10, p. 988–1001, out. 2009.
 12. **IZQUIERDO, Iván Antonio et al.** Memória: tipos e mecanismos – achados recentes. *Revista USP*, n. 98, p. 9–16, 28 ago. 2013. Acesso em: 13 maio 2023.
 13. **IZQUIERDO, Iván; BEVILAQUA, Lia R. M.; CAMMAROTA, Martín.** A arte de esquecer. *Estudos Avançados*, v. 20, n. 58, p. 289–296, dez. 2006. Acesso em: 13 maio 2023.
 14. **KAUFMANN, Dan; BRENNAN, K. C.** The effects of chronic stress on migraine relevant phenotypes in male mice. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 12, 19 set. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2018.00294>. Acesso em: 13 maio 2023.
 15. **LEDOUX, J. E.** Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, v. 23, p. 155–184, 2000.
 16. **LEE, Sung-Min et al.** Music application alleviates short-term memory impairments through increasing cell proliferation in the hippocampus of valproic acid-induced autistic rat pups. *Journal of Exercise Rehabilitation*, v. 12, n. 3, p. 148–155, 30 jun. 2016. Acesso em: 13 maio 2023.
 17. **MARQUES, Louise et al.** Uma revisão dos modelos mnêmicos e evidências sobre o efeito dos afetos e do contexto na memória. *Revista Psicologia em Pesquisa*, v. 17, n. 1, p. 1–19, 2023. Acesso em: 13 maio 2023.
 18. **MOURÃO JÚNIOR, Carlos Alberto; FARIA, Nicole Costa.** Memória. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, v. 28, n. 4, p. 780–788, 2015. Acesso em: 13 maio 2023.
 19. **Music exposure improves spatial cognition by enhancing the BDNF level of dorsal hippocampal subregions in the developing rats.** *Brain Research Bulletin*, v. 121, p. 131–137, 1 mar. 2016. Acesso em: 13 maio 2023.
 20. **PAPADAKAKIS, A.; SIDIROPOULOU, K.; PANAGIS, G.** Music exposure attenuates anxiety- and depression-like behaviors and increases hippocampal spine density in male rats. *Behavioural Brain Research*, v. 372, p. 112023, 17 out. 2019.
 21. **RAUSCHER, F. H.; ROBINSON, K. D.; JENS, J. J.** Improved maze learning through early music exposure in rats. *Neurological Research*, v. 20, n. 5, p. 427–432, jul. 1998.
 22. **TIEPPO, Guilherme Macedo de Souza; REIS, Germano Glufke; PICCHIAI, Djair.** Mozart, rock e a ativação da criatividade. *Revista de Administração Contemporânea*, v. 20,

- n. 3, p. 261–282, 2016. Acesso em: 13 maio 2023.
23. **WANG, Jing et al.** Music with different tones affects the development of brain nerves in mice in early life through BDNF and its downstream pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 9, p. 8119, 1 maio 2023. Acesso em: 14 maio 2023.
24. **WHITTLE, Nigel et al.** Central amygdala micro-circuits mediate fear extinction. *Nature Communications*, v. 12, n. 1, p. 1–11, 6 jul. 2021. Acesso em: 13 maio 2023.
25. **XING, Yingshou et al.** Mozart, Mozart rhythm and retrograde Mozart effects: Evidences from behaviors and retrograde Mozart effects: Evidences from behaviors and neurobiology

bases. *Scientific Reports*, v. 6, n. 1, p. 1–11, 21 jan. 2016. Acesso em: 19 maio 2023.