



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

HEITOR FRANCO SANTOS

**TÍTULO DA DISSERTAÇÃO
PARTICIPAÇÃO DO HIPOCAMPO REPTILIANO
NOS PROCESSOS DE MEMÓRIA AVERSIVA:
UM ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO**

**SÃO CRISTÓVÃO
2021**



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

HEITOR FRANCO SANTOS

PARTICIPAÇÃO DO HIPOCAMPO REPTILIANO NOS
PROCESSOS DE MEMÓRIA AVERSIVA: UM ESTUDO
ELETROFISIOLÓGICO

SÃO CRISTÓVÃO

2021

HEITOR FRANCO SANTOS PARTICIPAÇÃO DO HIPOCAMPO REPTILIANO NOS PROCESSOS DE
MEMÓRIA: UM ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO 2021

HEITOR FRANCO SANTOS

**PARTICIPAÇÃO DO HIPOCAMPO REPTILIANO NOS
PROCESSOS DE MEMÓRIA: UM ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO**

Documento de dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. José Ronaldo dos Santos

Coorientador: Prof. Dr. Hindiael Aeraf Belchior

SÃO CRISTÓVÃO

2021

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

S237p Santos, Heitor Franco
Participação do hipocampo reptiliano nos processos de memória: um estudo eletrofisiológico / Heitor Franco Santos; orientador José Ronaldo dos Santos. – São Cristóvão, SE, 2021.
87 f.: il.

Dissertação (mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal de Sergipe, 2021.

1. Eletroencefalografia. 2. Lagartos. 3. Memória. 4. Aprendizagem. I. Santos, José Ronaldo dos, orient. II. Título.

CDU 612.821.2.019

HEITOR FRANCO SANTOS

**PARTICIPAÇÃO DO HIPOCAMPO REPTILIANO NOS
PROCESSOS DE MEMÓRIA: UM ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO**

Documento de dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. José Ronaldo dos Santos

1º Examinador: Prof. Dr. Hector Julian Tejada Herrera (UFS)

2º Examinador: Prof. Dr. Flávio Freitas Barbosa (UFPB)

SÃO CRISTÓVÃO

2021

Dedico a construção do documento e do meu desenvolvimento a Deus e a todos os que estiveram torcendo e me apoiando. Ninguém cresce ou vive sozinho. Ter a família, amigos e pessoas lhe conduzindo ao sucesso, é uma benção de caráter inenarrável.

AGRADECIMENTOS

Primeiro, agradeço a Deus e aos meus pais pelo meu desenvolvimento sadio até aqui. A vida precisa ser aproveitada para se construir objetivos, desenvolvimento, comunhão, sorrisos e dádiva do obrigado. Alcançar a oportunidade de conseguir um título de Mestre, para a sociedade acadêmica, científica, é o primeiro passo para quem deseja a profissão de Cientista. E para mim e minha família é a primeira de muitas conquistas. E é através dessa família, que enalteço que o título não é apenas meu, é de todos nós, é de minha mãe, irmãos, namorada, dos meus padrinhos, tios, avó, amigos que, por benção do destino, se tornaram companheiros de trabalho e sonho, das pessoas que indiretamente me auxiliaram com conversas, abstrações, conselhos.

E para início, *“ninguém conquista nada sozinho”*. Porque você precisa das pessoas para necessidades tão simples, quanto possa imaginar e independente do mundo capitalista, se a pessoa não estivesse ali, dificilmente você conseguiria ter seu tempo para aproveitar no autodesenvolvimento. A minha mãe, Meunia, eu te agradeço com o eterno *“Eu te amo”*, porque eu sei de todas as suas e nossas dificuldades, mas passo a passo estamos conseguindo chegar lá, enfrentamos e superamos muitas coisas, que apenas nós sabemos o alívio de superar. Aos meus padrinhos, Marcelo e Kelly, meu pai e mãe em dose dupla, *“amo os dois demais”*, sempre me apoiando e ajudando a alcançar todas as minhas conquistas, nem conto a quantidade de noites durante o mestrado, que saia de sua casa às 3 horas da manhã. As minhas irmãs, Kati (*Bertinha*) e Lu, *“amo vocês, suas lindas”*, e irmão, Marcelinho, que sempre estivemos juntos no desenvolvimento do outro.

A minha namorada, companheira, amiga, Beatriz, que divide o sonho de conquistar cada degrau do nosso desenvolvimento e que partilhamos da ajuda mútua em melhorar e ouvir de cada um a pesquisa, o conhecimento e dúvidas que temos. Juntos buscamos nos apoiar e ajudar na construção dos cientistas que seremos. Eu te agradeço em especial, porque foi de você que ouvi a primeira vez sobre o que seria ser mestre ou doutor. Esse sonho de avançar foi iniciado através de muitas de nossas conversas. *“Eu te amo!”* E pode contar comigo que você sabe que te apoio em qualquer doideira para nosso futuro, sucesso e desenvolvimento. *“Né não!”*

O sonho avançou e foi dado como largada, principalmente, quando conheci o trabalho de Ronaldo na UFS. Esse doutor do conhecimento, me possibilitou conhecer o universo da ciência. Iniciamos os trabalhos de IC, que com toda a atenção e orientação investiu em mim, mostrou caminhos a serem seguidos e me integrou a equipe do LaNCE e do LNFS. Os dois grupos de pesquisa, coordenados pelo Dr. Ronaldo e pelo Dr. Murilo, são meus alicerces do

conhecimento aplicado. Nesse ambiente intensamente produtivo, eu despertei o amor pela ciência e mais uma vez, duas mentes brilhantes, a de Ronaldo e Murilo conduzem o desenvolvimento do aprendizado de todo o grupo. O grupo cresce junto e aprende a cada passo como é trabalhar em equipe, vibrar com a conquista do próximo, sofrer, superar e gerar resultados. A minha admiração por Ronaldo, que como orientador é meu pai científico, é inenarrável. Sou extremamente grato a Deus, ao cosmo, ao acaso por ter desenvolvido essa conexão para o crescimento de tantos frutos.

Os grupos de pesquisa são uma unidade de todos e nós temos a admiração de um pelo outro. Desse grupo eu compartilhei e “roubei” conhecimento dos mais experientes como Katty, Auderlan, Marcos, Thiago, Marina, Edson Lima, Edson Rezende, Thassya, João, Rodolfo, Polly, Lívia, Adriano, Ronaldo e Murilo e cada vez mais o grupo foi desenvolvendo e novas pessoas entraram e passamos a ensinar e trocar conhecimento com Wesley, Roberta e Mylaine. Essa união é fruto do trabalho comum, das reuniões científicas, dos cafés que bebemos, das reuniões extra laborais com muita risada e palhaçada. Do grupo, a saga de destemidos foi lançada ao destino e os *BLINDÕES* foram criados. Eu, João, Rodolfo e Thiago passamos a interagir no aprendizado e desenvolvemos habilidades e conhecimentos. Agradeço a vocês por todo o mútuo aprendizado. Foi, é e será de uma riqueza sem comparação.

Saindo do grupo, Ronaldo como sempre no apoio e incentivo, apresentou-me ao professor Hindiael da UFRN, o qual é meu coorientador. A esse, grande pesquisador, eu agradeço a paciência e atenção ao ensinar um pouco do tanto que sabe, por me ajudar a compreender como analisar, interpretar, associar o resultado com o que objetivamos estudar. Foi uma longa jornada de dias e noites me mostrando como proceder nas análises. Agradeço imensamente o tempo e disponibilidade para produzirmos juntos.

Agradeço ao programa de Ciências Fisiológicas, que me aceitou como aluno, pois não basta apenas ser aprovado pelo regulamento do programa, mas o acolhimento de todo o corpo docente e administrativo é essencial para o bom desenvolvimento pessoal e profissional. Isso tudo foi entregue pelo PROCFIS que junto a UFS batalham para o desenvolvimento da pós-graduação no país e de seus alunos. Ao setor administrativo, não poderia deixar de agradecer a Renivan, meu amigo pessoal, com quem tomei café da manhã, almoço e lanches e conversamos de maneira aberta ao crescimento abençoado de cada um.

Por fim, agradeço o financiamento e subsídio da CAPES, CNPq e UFS.

“O crescimento tem que ser intencional, ninguém melhora por acidente.”

John Maxwell

RESUMO

Participação do hipocampo reptiliano nos processos de memória: um estudo eletrofisiológico. Heitor Franco Santos, 2020.

Introdução: A memória corresponde à capacidade de recuperar informações que foram armazenadas. Entre as diversas técnicas, os estudos eletrofisiológicos da memória permitem associarmos padrões de respostas elétricos e têm ganhado força, principalmente em mamíferos. Estudos sobre memória em lagartos têm apontado para possíveis homologias entre áreas corticais do cérebro reptiliano e o hipocampo em mamífero, área envolvida com o processamento de memória. Entretanto, algumas lacunas sobre a preservação da funcionalidade dessas áreas corticais, em grupos menos derivados, não foram respondidas através das análises moleculares e morfológicas. Nesse sentido, o **objetivo** do presente estudo foi caracterizar o padrão de atividade eletrofisiológica do córtex dorsal (CD) do lagarto tropical *Tropidurus hispidus* nos processos de memória aversiva. **Metodologia:** Foram utilizados 10 lagartos, divididos em dois grupos: controle (G.CTRL) e experimental (G.EXPT). Animais de ambos os grupos foram submetidos à cirurgia estereotáxica para implante de eletrodos de contato superficial com o córtex. O protocolo experimental se desenvolveu em dois dias seguidos. No dia 1 (treino), lagartos de ambos os grupos, primeiro o G.CTRL e depois o G.EXPT, foram habituados ao espaço da tarefa individualmente, por 10 min. Após esse tempo, iniciou-se a ambientação seguida de registro elétrico do CD, por 10 min. Os animais G.CTRL seguem à exposição e foram expostos a uma gaiola vazia. Após o G.CTRL, o G.EXPT foi ambientado por 10 minutos e registrado simultaneamente. Seguido da exposição a uma gaiola contendo um gato doméstico, modelo aversivo. Durante a exposição de 10 min foi realizado o registro simultâneo do sinal eletrofisiológico. No dia 2 (teste), 24h após o treino, os lagartos de ambos os grupos foram habituados individualmente, por 10 min, no mesmo terrário do dia 1 e após esse tempo, os animais G.CTRL e G.EXPT passaram pela ambientação, por 10 min, e posterior exposição a uma gaiola vazia. Durante a ambientação e a exposição à gaiola foi realizado novamente o registro eletrofisiológico simultâneo. O sinal elétrico registrado foi avaliado quanto à sua distribuição normal, foi aleatoriamente selecionado para caracterização, foi mensurada características predominantes no desenvolvimento temporal, seguido da distribuição fragmentada em bandas de frequências via método de Welch e avaliada interação entre frequências, por acoplamento de frequência cruzada. Assim, foi avaliado perfil de participação e interação entre as condições comportamentais (neutra e aversiva). Por fim analisado estatisticamente. **Resultado e Discussão:** As análises do sinal mostraram que o padrão de ocorrência eletrofisiológica é dominante nas baixas frequências de 1-3 Hz, com altas amplitudes, e diminui sua amplitude para frequências acima de 4 Hz. O espectro, em bandas de domínio, é semelhante ao que é encontrado em mamíferos: banda 01 (1-5 Hz) banda 02 (6-10 Hz) banda 03 (11-17 Hz) e banda 04 (18-23 Hz), que podem categorizar o domínio eletrofisiológico da memória aversiva. O G.EXPT, no treino e no teste, apresentou mudanças eletrofisiológicas sustentadas pela exposição ao gato. A amplitude do sinal do G.EXPT é maior quando comparados à condição de ambientação e ao G.CTRL. Ao analisarmos o efeito da exposição para banda 01 à banda 04: $p < 0,05$, o estímulo aversivo foi capaz de alterar o perfil eletrofisiológico com maior efeito quando comparado ao estímulo neutro. Essa resposta do treino se repete no teste, com a atividade elétrica alterada para a banda 04: $p < 0,05$, que pode representar uma possível participação da área do CD com tarefas associadas à memória. Aumentos de amplitude em frequências acima de 20 Hz podem ser expressas como acoplamento de frequências entre fase-amplitude. Essa interação foi observada, com as regiões objeto de interesse (ROI): em delta (2-4 Hz) e teta (4-8 Hz) com altas frequências (20-80 Hz) e foi observada resposta aumentada para o G.EXPT no acoplamento do ROI: 4-8 (fase) e 20-80

(amplitude) treino: $p < 0,05$ e no teste $p < 0,05$. Essa resposta é bem relacionada aos processos plásticos decorrentes do estímulo e formação da memória. **Conclusão:** Os padrões de ondas eletrofisiológicas observados, no CD estão associadas à modulação no modo da comunicação sináptica, que regulam as funções mnemônicas durante uma tarefa aversiva.

Palavras chave: Eletroencefalograma, lagartos, potencial de campo local, aprendizagem

ABSTRACT

Participation of the reptilian hippocampus in memory processes: an electrophysiological study. Heitor Franco Santos, 2020.

Introduction: Memory corresponds to the ability to retrieve information that has been stored. Among the various techniques, electrophysiological memory studies allow us to associate patterns of electrical responses and have gained strength, especially in mammals. Studies on memory in lizards have pointed to possible homologies between cortical areas of the reptilian brain and the hippocampus in mammals, an area involved with memory processing. However, some gaps on the preservation of the functionality of these cortical areas, in less derived groups, have not been answered through molecular and morphological analyzes. In this sense, the **objective** of the present study was to characterize the pattern of electrophysiological activity of the dorsal cortex (DC) of the tropical lizard *Tropidurus hispidus* in the processes of aversive memory. **Methodology:** 10 lizards were used, divided into two groups: control (G.CTRL) and experimental (G.EXPT). Animals from both groups were submitted to stereotactic surgery to implant electrodes of superficial contact with the cortex. The experimental protocol was developed in two consecutive days. On day 1 (training), lizards from both groups, first G.CTRL and then G.EXPT, were used to the task space individually, for 10 min. After that time, the ambience started, followed by an electric record of the CD, for 10 min. The G.CTRL animals continue to be exposed and were exposed to an empty cage. After G.CTRL, G.EXPT was set for 10 minutes and recorded simultaneously. Followed by exposure to a cage containing a domestic cat, aversive model. During the 10 min exposure, the electrophysiological signal was recorded simultaneously. On day 2 (test), 24h after training, the lizards of both groups were used individually, for 10 min, in the same terrarium on day 1 and after that time, the animals G.CTRL and G.EXPT went through the setting, for 10 min, and subsequent exposure to an empty cage. Simultaneous electrophysiological recording was performed during the setting and exposure to the cage. The recorded electrical signal was evaluated for its normal distribution, it was randomly selected for characterization, the predominant characteristics of temporal development were measured, followed by the fragmented distribution in frequency bands using the Welch method and the interaction between frequencies was evaluated by cross-frequency coupling. Thus, a profile of participation and interaction between behavioral conditions (neutral and aversive) was evaluated. Finally analyzed statistically. **Result and Discussion:** Signal analyzes showed that the pattern of electrophysiological occurrence is dominant at low frequencies of 1-3 Hz, with high amplitudes, and decreases its amplitude for frequencies above 4 Hz. The spectrum, in domain bands, is similar to what is found in mammals: band 01 (1-5 Hz) band 02 (6-10 Hz) band 03 (11-17 Hz) and band 04 (18-23 Hz), which can categorize the electrophysiological domain of memory aversive. G.EXPT, in training and testing, showed electrophysiological changes sustained by exposure to the cat. The signal amplitude of G.EXPT is greater when compared to the ambient condition and to the G.CTRL. When analyzing the effect of exposure for band 01 to band 04: $p < 0.05$, the aversive stimulus was able to change the electrophysiological profile with greater effect when compared to the neutral stimulus. This training response is repeated in the test, with the electrical activity changed for band 04: $p < 0.05$, which may represent a possible participation of the DC area with tasks associated with memory. Amplitude increases in frequencies above 20 Hz can be expressed as frequency coupling between phase-amplitude. This interaction was observed with the regions of interest (ROI): in delta (2-4 Hz) and theta (4-8 Hz) with high frequencies (20-80 Hz) and an increased response

was observed for G.EXPT in the ROI coupling: 4-8 (phase) and 20-80 (amplitude) training: $p < 0.05$ and in the test $p < 0.05$. This response is well related to the plastic processes resulting from the stimulation and formation of memory. **Conclusion:** The observed electrophysiological wave patterns in the DC are associated with modulation in the mode of synaptic communication, which regulate mnemonic functions during an aversive task.

Keywords: Electroencephalogram, lizards, local field potential, learning

Resumo social

Participação do hipocampo reptiliano nos processos de memória: um estudo eletrofisiológico. Heitor Franco Santos, 2020.

Estudar memória nos répteis, nos revela desafios quanto às dúvidas que temos sobre aprendizagem e memória. A habilidade que todos os animais possuem de formar memória é desafiada pelo enigma de onde, no cérebro, são formadas e estão armazenadas as memórias. E como podemos acessar essas informações, se é possível esquecê-las e como transformá-las. Sabe-se que e como nossas experiências podem favorecer a força do que lembramos e como podemos perde-las facilmente. Um dos tipos de memórias, que possuem essa característica de ser lembrada facilmente ou esquecer eternamente, é a memória associada a traumas, ou contextos aversivos. Essa memória é caracterizada como memória aversiva. Uma das formas de se investigar é conhecendo como nosso cérebro e seus neurônios estão conversando. A técnica de investigação dessa conversa pode ser o eletroencefalograma (EEG) ou eletrocorticograma (ECoG). Com essas técnicas podemos interpretar eletricamente a frequência e energia que trabalha o nosso cérebro ou o do réptil. No nosso modelo de investigação com o calango, o *Tropidurus hispidus*. Os répteis possuem uma estrutura cerebral mais simples, ou menos derivada, que nós os mamíferos. Os mamíferos e répteis possuem estruturas que parecem ser funcionalmente homólogas e preservadas. Essa estrutura no cérebro mamífero é o hipocampo e nos répteis é o córtex reptiliano, antes denominado como hipocampo reptiliano. Assim, podemos investigar como está ocorrendo a formação e recordação dessa memória. Foram utilizados os calangos para avaliar a resposta elétrica do cérebro em tarefas envolvendo memória. As análises do sinal mostraram que o padrão eletrofisiológico no calango foi alterado com a exposição ao gato e a alteração persistiu na segunda exposição, o mesmo resultado já foi abordado em outros trabalhos com mamíferos. Esse resultado nos revela uma preservação da comunicação ao longo da evolução. Os padrões de ondas eletrofisiológicas observados no hipocampo reptiliano estão associados à comunicação neuronal, que regulam as funções da memorização durante uma aprendizagem de memória aversiva.

Palavras chave: Eletroencefalograma, lagartos, potencial de campo local, aprendizagem

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1 – Diagrama esquemático de cortes coronais do telencéfalo de diferentes espécies de vertebrados.....	11
Figura 2 – Padrão EEG.....	18
Figura 3 - Lagarto com eletrodos implantados.....	26
Figura 4 – Visão da distribuição dos eletrodos no telencéfalo do <i>T. hispidus</i>	27
Figura 5 – Delineamento experimental.....	29
Figura 6 – Decomposição do sinal complexo: exemplo da amostra do grupo - animal 06 – G.CTRL.....	34
Figura 7 - Decomposição do sinal complexo: animal 06 G.CTRL.....	35
Figura 8 – Decomposição do sinal complexo: exemplo da amostra do grupo - animal 11 – G.EXPT–	36
Figura 9 - Decomposição do sinal complexo: animal 06 G.CTRL.....	37
Figura 10 – Sinal complexo: animal 06 - G. controle – treino.....	41
Figura 11 – Sinal complexo: animal 06 - G. controle – teste.....	42
Figura 12 – Sinal complexo: animal 11 - G. experimental – treino.....	43
Figura 13 – Sinal complexo: animal 11 - G. experimental – teste.....	44
Figura 14 – Densidade de espectro: análise da densidade de frequências por sua potência média de grupo – Grupo Controle -	46
Figura 15 – ANOVA mista: Grupo Controle – AMB vs. EXP.....	47
Figura 16 – Densidade de espectro: análise da densidade de frequências por sua potência média de grupo – Grupo Experimental -	49
Figura 17 – Anova mista: Grupo Experimental no treino – AMB vs. EXP.....	50
Figura 18 – Anova mista: Grupo Controle vs. Grupo Experimental.....	52
Figura 19– Avaliação das bandas de frequência presentes no sinal: Grupo Controle.....	54
Figura 20 – Avaliação da força de acoplamento da frequência cruzada: Grupo controle nas duas condições: AMB vs. EXP.....	55

Figura 21 – Acoplamento de frequência cruzada: Grupo Controle nas duas condições: AMB vs. EXP.....	56
Figura 22 – Anova mista para avaliar a força de acoplamento: Grupo Controle no: AMB vs. EXP.....	57
Figura 23 – Avaliação das bandas de frequência presentes no sinal: Grupo Experimental.....	59
Figura 24 – Avaliação da força de acoplamento da frequência cruzada: Grupo Experimental nas duas condições: AMB vs. EXP.....	60
Figura 25 – Acoplamento de frequência cruzada: Grupo Experimental nas duas condições: AMB vs. EXP.....	61
Figura 26 – Anova mista para avaliar a força de acoplamento: Grupo Experimental: AMB vs. EXP.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFC – acoplamento de frequência acoplada
AMB – ambientação
ANOVA – Análise de variância
CA1 – corno de ammon 1
CA3 – corno de ammon 3
CD – córtex dorsal
CDM – córtex dorso medial
CE – córtex entorrinal
CL – córtex lateral
CM – córtex medial
CTRL – controle
DEP – densidade do espectro de potência
EA – estímulo aversivo
EEG – eletroencefalograma
ECoG – eletrocorticograma
EC – estímulo condicionado
EI – estímulo incondicionado
EN – estímulo neutro
ER – estímulo-resposta
EXP – exposição
EXPT – experimental
FAD – força de acoplamento delta
FAT – força de acoplamento teta
GD – giro-denteado
G.CTRL – Grupo Controle
G.EXPT – Grupo Experimental
ON – Óxido nítrico
PCL – potencial de campo local
PLD – potenciação de longa duração
PSD – power spectrum density
RC – resposta condicionada
RDV – região dorso ventricular
ROI – região objeto de interesse
S - subículum
SMP – sinapse de memória plástica
TFD – Transformada de Fourier Discreta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1	Memória.....	3
2.1.1	Memória Aversiva.....	6
2.1.2	Memória em Répteis	8
2.2	O Telencéfalo em diferentes grupos de vertebrados.....	9
2.3	Registro eletro-cortical: EEG, ECoG e PCL.....	13
2.3.1	Oscilações e ritmo cerebral	16
2.3.2	Acoplamento de frequência cruzada	18
2.4	<i>Tropidurus hispidus</i>	19
3	OBJETIVOS.....	23
3.1	Geral:	23
3.2	Específicos:	23
4	MÉTODOS.....	24
4.1	Declaração ética	24
4.2	Animais para experimento	24
4.3	Acomodação e criação	24
4.4	Cirurgia estereotáxica	25
4.5	Delineamento experimental	28
4.6	Aquisição de dados eletrofisiológicos	30
4.7	Métodos de análises e estatísticos.....	30
5	RESULTADOS.....	34
5.1	Análise do sinal complexo (puro).....	39
5.1.1	Sinal complexo – Grupo Controle	40
5.1.2	Sinal complexo – Grupo Experimental	42
5.2	Densidade de espectro de potência (DEP).....	44
5.2.1	Densidade de espectro de potência (DEP) - Grupo Controle.....	44

5.2.2	Densidade de espectro de potência (DEP) – Grupo Experimental	47
5.2.3	Densidade de espectro de potência (DEP) – Grupo Controle vs. Grupo Experimental 50	
5.3	Acoplamento de frequência cruzada (AFC)	52
5.3.1	Acoplamento de frequência cruzada (AFC) – Grupo Controle	52
5.3.2	Acoplamento de frequência cruzada (AFC) – Grupo Experimental.....	57
6	DISCUSSÃO.....	62
7	CONCLUSÃO	67
8	Limitação do estudo	68
	REFERÊNCIAS	69
	ANEXOS	87

1 INTRODUÇÃO

Ao longo da evolução, os processos de memória têm sido fundamentais para sobrevivência e desenvolvimento dos animais. Através da capacidade de formar memórias, os animais podem reagir aos estímulos ambientais, não mais como eventos novos, mas sim, como algo mais elaborado e baseado em componentes aprendidos, sejam eles positivos ou negativos.

Na neurociência, o tema memória é o mais estudado. Mas, apesar do grande número de pesquisas, não se compreende totalmente como a memória tem se desenvolvido ao longo da evolução, ou mesmo quais divergências e bases mnemônicas são necessárias para que ela tenha se mantido ou diferenciado entre animais (ASOK *et al.*, 2019; IZQUIERDO, 1989). Entre os estudos sobre a memória, a maior concentração de trabalhos está relacionada aos mamíferos.

Depois dos mamíferos, as aves (KREBS *et al.*, 1989) têm se destacado nesse campo de estudo. As aves tornaram-se foco de pesquisa por causa das habilidades de canto e migrações relacionadas, respectivamente, à memória vocal e espacial (GÜNTÜRKÜN; BUGNYAR, 2016).

Entretanto, pouco foi pesquisado e se conhece sobre a formação desses mecanismos em outros grupos vertebrados, entre eles os répteis. Nestes, destacam-se os estudos envolvendo as tartarugas marinhas e sua capacidade de formar memórias espaciais (GUTNICK; WEISSENBACHER; KUBA, 2020). Quanto ao grupo dos lagartos, ainda se discute se é possível que eles formem memória, em vista da dificuldade de se avaliar e exibir parâmetros comparativos com as pesquisas de animais de laboratório.

É importante buscar no sistema nervoso como sua estrutura trabalha de maneira funcional nas atividades cognitivas, pois é essa estrutura que desempenha a função de organizar, interpretar e aprender com as experiências.

A presença de um sistema nervoso bem estruturado é comum a todos os vertebrados, como um centro regulador de suas funções. Entre as áreas do sistema nervoso em mamíferos, encontra-se o hipocampo, uma área que atua como ferramenta central para a formação e manutenção da maioria das memórias (BORN; WILHELM, 2012). Compreender a funcionalidade do hipocampo ou áreas homólogas, como o córtex cerebral nos répteis, fortalece a prerrogativa de que a habilidade de formar memória se propagou na evolução e preserva características em diferentes classes de animais.

Assim, nossos grupos de pesquisa apresentam resultados com o modelo comportamental de exposição aversiva, com aumento da ativação neuronal nas áreas do encéfalo do *Tropidurus*

hispidus como o hipocampo reptiliano e amígdala. No hipocampo reptiliano, a atividade neuronal foi aumentada com a tarefa, principalmente, na região do córtex medial, dorso-medial e dorsal do *T. hispidus* (SANTOS, 2016) através da marcação por imuno-histoquímica de genes de expressão imediata, como ZIF-268 e cFOS. Santos (2018) realizou intervenção farmacológica, com o muscimol, inibidor de atividade, no hipocampo reptiliano e mostrou a participação da região nos processos de formação de memória, no modelo de memória aversiva, com mudanças comportamentais dependentes da fase de manipulação. Medeiros (2019) demonstrou que durante o modelo de exposição a estímulo aversivo há indícios de aumento de comunicação neuronal, através de processos de resposta ao óxido nítrico, e resposta ao comportamento tipo medo, com provável interação na formação de memória aversiva no lagarto.

Através das descobertas do nosso grupo, compreende-se a provável participação do córtex na formação da memória do tipo aversiva e nos processos plásticos de sinapse. Entretanto, não se conhece se a atividade elétrica dessas áreas durante os processos de memória está preservada. Não foram registrados estudos que envolvessem o registro eletrofisiológico e tarefas mnemônicas. A compreensão desses mecanismos contribui para o conhecimento sobre como ocorre a atividade elétrica cerebral nesse grupo de animais. E relaciona a participação do hipocampo em processos de memória em grupos menos derivados. Assim, o presente estudo objetivou caracterizar o padrão eletrofisiológico de *T. hispidus* no modelo de memória aversiva.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Memória

Memória é definida como a capacidade de recordar experiências vivenciadas em momentos passados (MCGAUGH, 2000). O processo para condução da formação da memória, tem passos bem determinados: adquirir, formar, consolidar, evocar e ressignificar (MULLER, G.E.; PILZECKER, 1900; MCGAUGH, 1966). A aquisição da memória parte da investigação (busca) em contato com o evento. Formar é organizar a informação construída e comparar com experiências passadas, esse passo inicia a constituição para armazenar a nova memória, que será consolidada. Posteriormente, a memória será acessada (evocada) com uma nova experiência e pode ser transformada (reconsolidação) (SHETTLEWORTH, 1998).

As memórias são diferenciadas quanto ao tipo: explícitas e implícitas, as explícitas são as que se declaram episódios vivenciados e podem ser narradas, as implícitas são as relacionadas a funções de não cognitivas como o caminhar, o estado de propriocepção. Quanto ao tempo: de curta ou de longa duração, os de curta duração são memórias que podem não ter um estímulo o suficiente forte ou que apenas é necessário ao indivíduo para realizar determinada tarefa, já as de longa duração estão relacionadas a fortes estímulos ou tarefas e desempenhos cognitivos que foram repetidos e bem consolidados. A associação de informações à memória explícita abrange os tipos declarativas, episódicas, associadas a contextos que podem ser descritos pelos fatos experienciados (NAIM *et al.*, 2020).

A memória de trabalho é um tipo de memória envolvida com aspectos operacionais e/ou de execução e tomada de decisão. Ela é associada à consolidação da memória quanto ao tempo (DUDAI; KARNI; BORN, 2015; SQUIRE, 2004).

A memória de curto e longo prazo são dependentes da memória de trabalho (IZQUIERDO *et al.*, 1999; MCGAUGH, 2000; DUDAI; KARNI; BORN, 2015). Por sua vez, a memória de trabalho é responsável por mediar processos de equiparação da situação existente com situações já vivenciadas (ZLOTNIK; VANSINTJAN, 2019).

Durante a sustentação da informação com a memória de trabalho, o início da atividade cerebral é orientado a formação de memórias de curto ou longo prazo. No cérebro estimulado, os fenômenos de arborização dendrítica (aumento da comunicação entre neurônios), plasticidade sináptica (qualidade na comunicação entre neurônios) e ativação de redes de neurônios (interações entre populações de neurônios) são iniciados com a formação de memória de curto e longo prazo (NEVES; COOKE; BLISS, 2008). A memória de curto prazo pode estar

associada à consolidação, seguida em memória de longo prazo. A rede associada às memórias armazena funcionalmente parte riências e consolida a rede de neurônios previamente para acesso da informação armazenada. A experiência consolidada mantém o aprendizado e a mudança comportamental pelo sujeito (MCGAUGH, 2000; IZQUIERDO et al., 2006).

A capacidade biológica e cognitiva de formar memórias contribuiu com sucesso evolutivo de vários organismos (SHETTLEWORTH, 2010; CRYSTAL; GLANZMAN, 2013). Durante as experiências que os organismos vivenciam, o comportamento será alterado como respostas às experiências armazenadas. Assim, percebe-se que o processo de aprendizado é inerente ao sujeito que está em constante adequação (IZQUIERDO, 1989b; IZQUIERDO; MEDINA, 1997; SQUIRE, 2004; ROBERTS, 2019).

No processo de aprendizagem, a comunicação promovida nos neurônios passa a ser intensificada e redes de comunicação se moldam num processo plástico que favorece a memorização (IZQUIERDO, 1989b; MAREN, 2001; RIBEIRO, 2003; LAURENT; WESTBROOK, 2008). A principal via de plasticidade é a interação sensorial e interpretação mnemônica dos estímulos. Os estímulos sensoriais, através do encéfalo, projetam-se aos núcleos responsáveis pela resposta e ativam a interpretação da informação (HILLYARD, 2016). Segundo Schurgin & Flombaum (2018), o estímulo visual é o que possui maior probabilidade de desenvolver uma memória e consolidar em memória de longa duração na espécie humana.

O caminho desenvolvido pelos estímulos sensoriais para formação da memória segue sempre o local de receptividade da entrada sensorial, seguindo ao núcleo do tálamo sensorial e posteriormente para o hipocampo (região do lobo temporal, com maior potencial responsivo, gerador e modulador das memórias) (IZQUIERDO; MEDINA, 1997). Do tálamo, a comunicação com o hipocampo se dá inicialmente com o córtex entorrinal, que projeta para o giro-denteado (GD), corno de ammon 3 (CA3), corno de ammon 1 (CA1), subículum (S) e retorna ao córtex entorrinal (CE). O CE é a principal porta de eferência e aferência do hipocampo com todo o encéfalo. No hipocampo, essa informação reverbera continuamente (IZQUIERDO; MEDINA, 1997; IZQUIERDO et al., 1999), gerando alterações morfológicas e fisiológicas, já previstas por Ramón y Cajal (1893), como um evento plástico.

No processo neurofisiológico de formação da memória, os neurônios que caracterizam a maior funcionalidade informativa são os responsáveis a alterações morfológicas (arborização) e fisiológicas (sinapses e sinalizações celulares) na comunicação do cérebro. E estão aptos ao desenvolvimento, principalmente, por uma maior comunicação com o ambiente (KANDEL et al., 2013). A maior resposta sináptica leva a mudanças oscilatórias importantes, no que rege as

parametrizações estabelecidas para a atividade potencial. Sabe-se que o encéfalo animal trabalha desde frequências oscilatórias baixas entre 1-8 Hz, moderadas entre 9-50 Hz e altas de 50 Hz até frequências de 300 Hz (potenciação de longa duração (PLD), com ocorrência principal no hipocampo) (EGUÍLUZ et al., 2005; BELLUSCIO et al., 2012; GOLLA et al., 2012).

Na espécie humana, as frequências foram subdivididas em bandas de frequência que exerce funções na condução mnemônica. A exemplo, as fases alfa e beta, tipicamente, correspondem ao processo de aquisição e evocação da memória (JOKISCH; JENSEN, 2007). A banda delta (1-4 Hz) e teta (4-8 Hz) desenvolvem atividades brandas de oscilação cortical e auxiliam no processo de consolidação (BAYRAKTAROGLU et al., 2006; BELLUSCIO et al., 2012; MIYAZAKI; LIU; HAYASHI, 2017). A banda gama corresponde aos picos de atividade, processo de organização das memórias, aumento da atividade entre neurônios no hipocampo, ocorrência do PLD (SULLIVAN et al., 2011; LESTING et al., 2013; OLCAY; KARAÇALI, 2019).

Essas características, apresentadas para humanos, estão conservadas em outras espécies de diferentes filogenias animais (BUZSÁKI; LOGOTHETIS; SINGER, 2013). Embora as diferentes espécies animais organizem as comunicações sinápticas de maneira única, as sinapses trabalham de maneira frequencial. As comunicações sinápticas também respondem às emoções e podem exacerbar ou preservar a atividade neuronal. A amígdala tem papel fundamental na integração do comportamento emocional e como pode influenciar na interpretação da consolidação (BAŞAR; GÜNTEKIN, 2012; LEDOUX, 2012; CATALDI; VIGLIOTTI, 2018).

A amígdala é um dos centros de resposta emocional e processa os sentimentos como o medo em humanos ou comportamento tipo medo em outros animais (ASOK; KANDEL; RAYMAN, 2019). A resposta ao medo promove ativação da reposta sináptica no hipocampo, que associa e define a memória no modelo de memória aversiva (DALMAY et al., 2019).

As respostas comportamentais serão moduladas em acordo a tomada de decisão, realizada com base nas memórias evocadas, sendo os aspectos emocionais os principais moduladores e necessários a tomada de decisão. Um forte modulador é o estímulo aversivo, que tem a capacidade de evocar respostas de luta e fuga e aspectos instintivos como o medo. O medo é uma ferramenta essencial para a tomada de decisão e sucesso na manutenção e continuidade da vida animal (MAREN, 2001; THAKER et al., 2010; LIKHTIK; JOHANSEN, 2019).

2.1.1 Memória Aversiva

A memória aversiva é a interação entre a formação da memória e o contexto interpretado como aversivo (OZAWA; JOHANSEN, 2018). O medo é uma resposta fisiológica de caráter aversivo e associativo (SAH et al., 2003). Essa característica está compreendida pelos estudos sobre estímulo-resposta (ER) que Pavlov (1927) descreve em seus artigos sobre a apresentação do estímulo condicionado (EC) e resposta condicionada (RC) (IZQUIERDO; FURINI; MYSKIW, 2016).

O EC é apresentado como estímulo neutro é pareado ao estímulo incondicionado (EI). O EI está associado ao estímulo de caráter associativo, que resulta numa resposta incondicionada (RI). Deste modo a RI quando é ativada por um EC, essa resposta passa a ser uma RC que apresenta mecanismos fisiológicos de respostas associados ao EI pareado ao EC (SINGEWALD; HOLMES, 2019).

Já está bem estabelecido na literatura que a RC ocorre em organismos com menos derivação (a roedores, aves e invertebrados) até os humanos (EISENHARDT, 2014).

A exposição a fortes estímulos ativa as vias mnemônicas e o organismo responde com uma memória sólida. Essa memória é comum em situações que envolvam traumas, transtorno do estresse pós-traumático, pânico e fobias (LISSEK et al., 2005; MILAD et al., 2008, 2009).

Ao associar o trauma ao agente estressor, pode-se contextualizar o significado que será dado à situação, como associação aversiva. A resposta ao aversivo é demonstrada em todos os animais (LEDOUX, 2012) e pode ser compreendido dois fatores: o aversivo e o contexto aversivo. O aversivo é o componente ativo (EI), que interage com o sistema nervoso no mecanismo de luta-ou-fuga, congelamento e hipóxia. Já o contexto aversivo, pode ser representado pelo ambiente (EC) em que ocorre o encontro com o aversivo. Essas são respostas comportamentais e fisiológicas da condição associada ao contexto aversivo (EISENHARDT, 2014; LEDOUX, 2014). O medo deve ser integrado e entendido como uma resposta defensiva ao contexto aversivo (IZQUIERDO; FURINI; MYSKIW, 2016). O aversivo aos animais, de maneira geral, condiciona respostas reflexas, defensivas que caracterizam o aspecto de injúria eminente (LIKHTIK; JOHANSEN, 2019).

Segundo Izquierdo et al. (2016), os estudos sobre memória aversiva permitiram uma compreensão dos fatores que conduzem o desenvolvimento da aprendizagem e memória. A memória aversiva reflete com propriedade a teoria da *Sinapse da Memória Plástica (SMP)* nos processos de aquisição, formação e evocação. A SMP é garantida quando o modelo reforça a

existência de alterações elétricas, cognitivas e farmacológicas (LUCHKINA; BOLSHAKOV, 2019).

A SMP participa na formação da memória aversiva, pois reforça a consolidação através das vias de consolidação neurofisiológicas. As vias envolvem ativação de proteínas cinase e fosfatases que regulam a qualidade sináptica e a arborização dendrítica (CRYSTAL; GLANZMAN, 2013). O desenvolvimento da SMP é associado a interação entre regiões cerebrais. Uma forte interação ocorre entre amígdala-córtex-hipocampo-córtex (PRESTON; EICHENBAUM, 2013) relacionada a SMP sobre a formação de memórias explícitas. Com a formação da memória, o engrama ou traço permanente da memória é formado no cérebro (HEBB; ALLPORT; KANDEL, 1949). A teoria de Hebb, Allport e Kandel (1949) afirma que uma rede de comunicação neural controla e organiza as informações referentes a memória, principalmente, pela presença de “traços” que facilitem o acesso a sua evocação.

A formação dessas redes de memorização permite o animal equiparar experiências vividas com as situações novas. E ao avaliar a interação entre regiões responsáveis pela formação de memória episódica, percebe-se que essas estruturas respondem tanto ao tempo de exposição quanto à intensidade do estímulo (PRESTON; EICHENBAUM, 2013).

A exposição a estímulos aumenta a frequência de atividade neuronal, durante os processos de memória. Esse aumento de atividade retorna aspectos oscilatórios (transição excitatória/inibitória) que podem ser estudados e compreendidos. Às características dessas oscilações são apresentadas ao longo do tempo, pela magnitude de atividade e periodicidade (SINGER, 2018). Durante a codificação de informações entre hipocampo e córtex pré-frontal, as oscilações de frequência teta são dominantes e participam da execução caráter cognitivo (SIAPAS; LUBENOV; WILSON, 2005; BOSKOVIC et al., 2018). Nesse contexto, as oscilações teta, também estão associadas ao estado de alerta e modulação na aprendizagem. De maneira particular, associa-se a presença dessas oscilações com relação a atividade colinérgica das projeções eferentes do prosencéfalo basal ao hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal (TINGLEY et al., 2018; ZÁBORSZKY et al., 2018).

Em ratos, a presença das oscilações teta durante o congelamento defensivo contribuem na reposta da comunicação entre o córtex pré-frontal medial e o hipocampo na tarefa do condicionamento aversivo (COURTIN et al., 2014; LIKHTIK; JOHANSEN, 2019).

No hipocampo de ratos e camundongos, a gravação dos potenciais excitatórios e potenciais evocados são preferivelmente na banda de característica teta (4-10 Hz) que

respondem aos estímulos excitatórios de CA3 via septo e retorna às áreas dentro do hipocampo (GREEN, 1964; IZQUIERDO; MEDINA, 1997; SENZAI; BUZSÁKI, 2017).

Se comparar a função do hipocampo mamífero ao reptiliano os mecanismos sobre formação de memória podem ter sido preservados em mamíferos e répteis. As funções mnemônicas são pouco conhecidas em grupos menos derivados, a exemplo, os répteis, restringe-se aos poucos estudos relacionados à formação de memórias espaciais (LADAGE; COBB IRVIN; GOULD, 2017; FONT, 2019) e formação de memória aversiva (SANTOS, 2010, 2016), mas não se compreende como suas estruturas integram, interpretam e participam de diferentes mecanismos fisiológicos da formação da memória.

2.1.2 Memória em Répteis

A evidência da formação de memória em répteis foi investigada através de respostas comportamentais em localização espacial, interação social, contexto aversivo, não-aversivo e discriminação de cores (DAVIS; BURGHARDT, 2011; LEAL; POWELL, 2012; GUTNICK; WEISSENBACHER; KUBA, 2020). A investigação sobre aspectos mnemônicos em répteis demonstra que o estresse é fator ponderador da aprendizagem aversiva (GIACHERO; CALFA; MOLINA, 2015; THAKER et al., 2010; CLAUNCH et al., 2017). Deve-se entender que a avaliação de formação de memória em lagartos não tem a mesma efetividade, quando são executados protocolos preparados para mamíferos. Pois, os melhores modelos de estudos com répteis são os que mimetizam ambientes semiartificiais ou naturais. Eles são animais selvagens aptos a resolver ou enfrentar situação novas em ambientes naturais ou urbanos, mas não nas condições típicas de laboratório. (KANG; GOULET; CHAPPLE, 2018).

Ao considerar a formação de memória aversiva, Shanbhag et al. (2010) utilizaram filhotes de lagartos e os condicionou com um mesmo alimento (larvas). O alimento foi posto em três pratos e os discriminou em características palatáveis: o natural, banhado em sacarose e em revestimento de cloroquina, esse como condicionamento aversivo. Como resultado, os lagartos provavelmente foram capazes de memorizar a disposição original dos alimentos e reconhecer a característica palatável, se o alimento tivesse mudado a posição original. Quando agradável, engoliam, se não, regurgitam. Aparentemente os lagartos reconhecem o alimento de sabor natural e aparentavam definir preferência do treino para o teste.

Ao avaliar o comportamento de tartarugas aquáticas, Davis et al. (2011) evidenciaram a aprendizagem social na mesma espécie, através de condicionamento observacional de animais modelo e aprendizagem observacional. Em outra perspectiva de análise, foram utilizados

lagartos machos da espécie, *Eulamprus quoyii*, e se percebeu que em ambiente seminatural os animais foram capazes de acertar a localização de refúgio seguro, depois de um estímulo aversivo. Essa resposta foi sustentada durante um período de 3 a 4 dias (NOBLE; CARAZO; WHITING, 2012). Clark et al. (2014) utilizaram lagartos, machos da espécie *Bassiana duperreji*, que provavelmente mostraram a capacidade associativa em discriminar cores e definirem escolha espacial. Isso permitiu repetir os dados em situação de ameaça predatória e desenvolvimento na solução de labirintos (AMIEL; SHINE, 2012; AMIEL; LINDSTRÖM; SHINE, 2014).

As evidências de que répteis são capazes de formar memória são reforçadas através do lagarto *Psammophilus dorsalis*, que foi capaz de encontrar o refúgio seguro (BATBYAL; BALAKRISHNA; THAKER, 2017). Quando submetido a abordagem do teste de aprendizagem reversa, o *P. dorsalis* executa com sucesso a tarefa. O resultado provoca a evocação da memória e provavelmente promove o processo de reconsolidação e ressignificação da memória formada, que reflete em adaptação na aprendizagem e comportamento (BATBYAL; THAKER, 2019).

Estudos com o lagarto *Eulamprus quoyii* têm evidenciado a formação de memória através das respostas comportamentais caracterizadas pela flexibilidade na mobilização frente aos modelos de aprendizagem espacial, aprendizagem social de filhotes pelos adultos, manipulação de objetos artificiais e discriminação de cor por recompensa condicionada (CARAZO et al., 2014; CLARK et al., 2014; QI et al., 2018). Outro estudo que tem apresentado resultado promissor é com o lagarto da espécie *Uta stansburiana*. Ele foi utilizado, como modelo, pelo grupo da Ladage et al. (2012, 2017) e tem reforçado a busca em confirmar a memória espacial em lagartos. Em conjunto esses estudos prévios têm demonstrado, também, como a homologia estrutural e funcional de seus córtices podem trazer luz às questões divergentes e convergentes de comportamentos e habilidades cognitivas entre organismos coespecíficos e heteroespecíficos.

2.2 O Telencéfalo em diferentes grupos de vertebrados

O telencéfalo é a maior porção do encéfalo dos mamíferos que se subdivide em dois hemisférios (esquerdo e direito), está associado ao diencéfalo e são responsáveis por a grande maioria dos comportamentos e respostas cognitivas (BRISCOE; RAGSDALE, 2019). Em peixes, anfíbios e aves, o telencéfalo compreende áreas denominadas de Pálio (BINGMAN; RODRÍGUEZ; SALAS, 2016). Por sua vez, este se subdivide em porções diferentes e que,

apesar de manter algumas funções em comum, espécies mais derivadas passaram a apresentar novas funções associadas a atividade neural dessas áreas. Nos répteis, o pálio corresponde ao córtex cerebral (STRIEDTER, 2015), que se apresenta em três camadas, enquanto em mamíferos há o surgimento do neocórtex cerebral (figura 1) (BRISCOE; RAGSDALE, 2019).

O pálio é a região que detém estruturas nucleares e em camadas. Nos mamíferos, o pálio está relacionado ao córtex, núcleos corticais e áreas amigdaloides. Na subdivisão do pálio, tem o subpálio, que constitui gânglios da base, região pré-óptica e partes do septo e amígdala (PUELLES, 2013). Nos répteis, o córtex é subdividido em três folhetos laminares, diferente do maior constituinte mamífero de seis folhetos. Na primeira camada, é comum registrar a presença de interneurônios dispersos, que formam a camada mais espessa e se compilam no primeiro plexo (plexiforme externa). A segunda camada, segundo plexo, contém uma grande quantidade de corpos celulares, que constituem uma densa camada de neurônios excitatórios e somáticos (camada celular). A terceira camada, o plexiforme interno, compõe a disposição mais discreta e estreita na direção do córtex medial, constituído por sua maioria por interneurônios (NAUMANN; LAURENT, 2016).

Diagrama esquemático dos cortes coronais do telencéfalo de espécies vertebradas

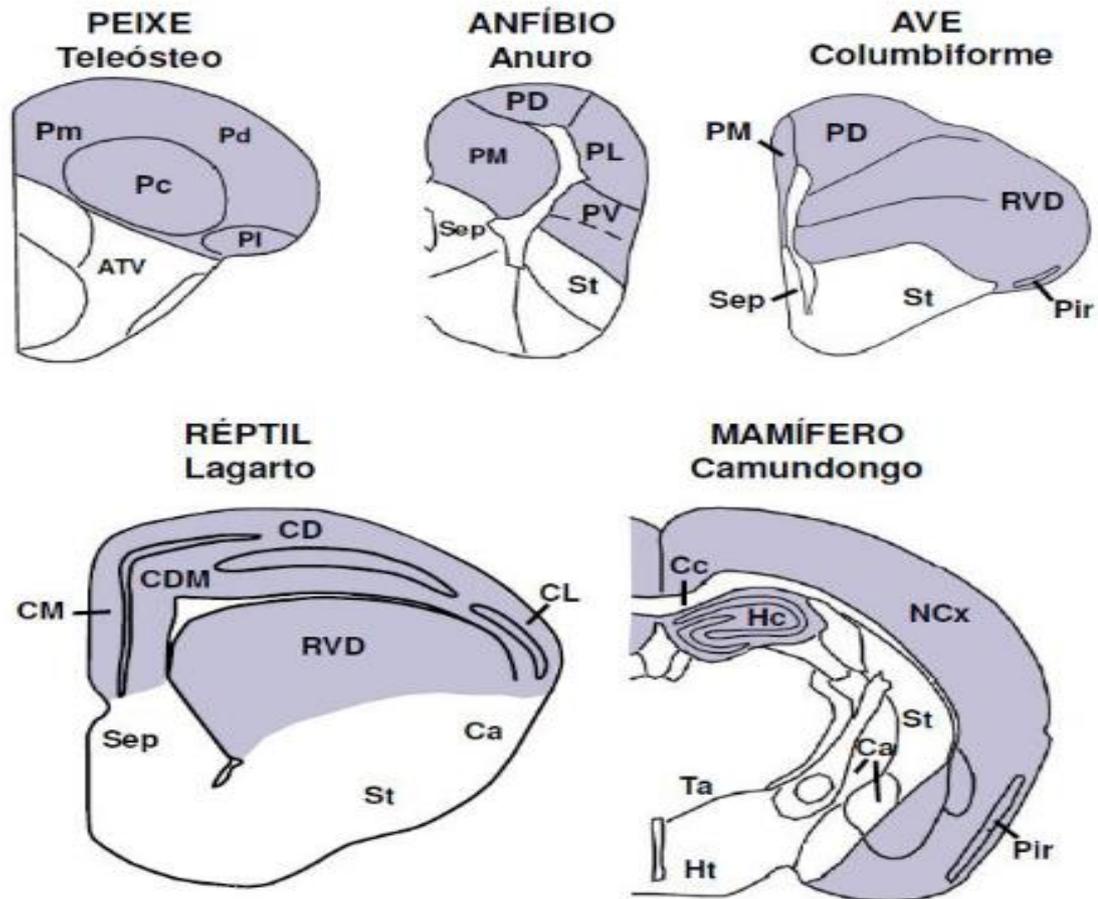


Figura 1: Diagrama esquemático de cortes coronais do telencéfalo de diferentes espécies de vertebrados: peixe, anfíbio, ave, réptil e mamífero, destaca-se o pallium indicado pela cor cinza. Retirado de Santos (2010). Abreviaturas: Área Telencefálica Ventral (ATV) (subpallium de teleósteo), Complexo amigdalóide (Ca), Corpo caloso (Cc), córtex dorsal (CD), córtex dorsomedial (CDM), córtex lateral (CL), córtex medial (CM), Hipocampo (Hc), hipotálamo (Ht), neocórtex (Ncx), porção central (Pc) (pallium de teleósteo), porção dorsal (Pd) (pallium de teleósteo), pallium dorsal (PD), piriforme ou Córtex olfatório (Pir), porção lateral (Pl) (pallium de teleósteo), pallium lateral (PL), porção medial (Pm) (pallium de teleósteo), pallium medial (PM), pallium ventral (PV), região ventricular dorsal (RDV), Septo (Sep), corpo estriado (CE) e tálamo (Ta). As figuras correspondentes ao telencéfalo de peixe, anfíbio, ave e mamífero foram adaptadas de Abellan et al. (2009), enquanto a de réptil é de Santos (2010).

O conhecimento dessas camadas auxilia na diferenciação das principais regiões por marcações e projeções comunicativas entre si, que permite uma melhor compreensão do córtex reptiliano através de sua morfologia típica, traços de comunicação intracortical e vias de eferência. Assim, diferencia-se a distribuição do córtex reptiliano em medial, dorsal e lateral (COSANS; ULINSKI, 1990). Essa segmentação permite avaliar as projeções de aferência sensorial que se dirigem ao núcleo somatossensorial no tálamo, por exemplo, do bulbo olfativo que possuem projeções diretas ao córtex (REINER; KARTEN, 1985).

O córtex possui três novas ativas e diferenciadas em funções: CM, CD e CL (STRIEDTER, 2015). O CL projeta ao CD, que possui duas zonas de transição ao CL e CM: córtex dorso-lateral (CDL) e córtex dorso-medial (CDM) (BAUCHOT et al., 1973; DE CARVALHO PIMENTEL et al., 2011). Nos hemisférios, as porções mais laterais estão aferentes ao CD e CM e se comunicam com regiões talâmicas, principalmente a regiões visuais que são aferentes ao CL (COSANS; ULINSKI, 1990) no processamento de estímulos visuais.

Essa descrição permitiu que Colombo & Broadbent (2000) relacionassem, inicialmente, o desenvolvimento do pálio aos córtices não mamíferos através da equivalência ontogenética e funcional do córtex com o hipocampo mamífero. A correspondência existente entre córtex réptil e hipocampo mamífero avaliou qualitativamente a função do córtex réptil com a região dorso ventricular (RDV) (STRIEDTER, 2015), ao tálamo sensorial e hipocampo onde emergem a maior representatividade de informações entre o trato óptico e aferências ao córtex reptiliano (AMMERMÜLLER; KOLB, 1996).

A extensão do trato óptico possui correspondência com o colículo visual dos mamíferos, localizado no mesencéfalo, que também se comunica com o tálamo (REITER et al., 2017). Essa rede de informações integradas retino-talâmica possui extensa comunicação com o RDV e aferências com o CDL, CD, CDM e CM (STRIEDTER, 2015). Em iguanas, já foi demonstrado que o RDV bem desenvolvido apresenta conexão com vias sensoriais visuais em abundância e menor interação com os outros sentidos como tato e audição (MANGER; SLUTSKY; MOLNÁR, 2002).

A apreciação do desenvolvimento de habilidades cognitivas, como a formação da memória, é dependente de várias ações coordenadas das respostas encefálicas. Memórias episódicas, que estão associadas a processos mais integrais, principalmente visuais, e funções especializadas do encéfalo, nos mamíferos, e telencéfalo nos não-mamíferos (LADAGE et al., 2016) direciona a integração dos estímulos na formação da memória, principalmente episódicas (TEMPLER; HAMPTON, 2013).

O volume do hipocampo também está relacionado com a maior quantidade de respostas comportamentais e capacidade cognitiva (KREBS et al., 1989; JACOBS et al., 1990; ROTH; PRAVOSUDOV, 2009).

Estudos compararam o desenvolvimento do córtex entre lagartos, criados em laboratório, desde o nascimento com lagartos capturados na natureza e mostraram maior desenvolvimento do CD dos animais capturados na natureza (territorialista e não territorialista), quando comparado aos de laboratório (LADAGE et al., 2012a, 2013, 2016).

No contexto ecológico, observa-se que o desenvolvimento do encéfalo varia com as situações vivenciadas e evidencia respostas comportamentais adaptativas. Isso pode variar entre indivíduos da mesma espécie ou populações distintas (LADAGE; COBB IRVIN; GOULD, 2017; DE ANDRADE, 2019). Assim, análises de sobrevivência de lagartos de nichos diferentes, demonstram desenvolvimento estrutural diferente dentro de mesmas espécies (LADAGE et al., 2016). Exemplo dessa divergência foi observado no lagarto *Uta stansburiana* que foi contabilizada a dependência do volume cortical pela variabilidade de experiências ambientais, independente do comportamento ser territorialista, que é característico da espécie (LADAGE et al., 2016).

A experiência associada ao aumento de volume do córtex e hipocampo são dependentes da diversidade de fatos ocorrentes no ambiente (ROTH et al., 2012). Essa exposição pode exibir maior plasticidade da região ativa e consequente aumento de volume, quando regulador por fatores ambientais (LADAGE et al., 2016).

Os córtices medial e dorsal são importantes na habilidade de processamento espacial. Lesões em qualquer uma dessas áreas prejudicam as respostas fisiológicas, habilidades cognitivas e aprendizagem espacial (RODRÍGUEZ et al., 2002; LÓPEZ et al., 2003).

Funcionalmente o hipocampo mamífero pode ser comparado ao córtex medial e dorsal dos répteis (NORTHCUTT; BUTLER, 1974; STRIEDTER, 1997, 2015). Foi descrito que o ancestral comum a esses dois grandes grupos, os amniotas, se desenvolve nos animais vertebrados (SUZUKI; HIRATA, 2014) e preservaram características morfofuncionais dos córtices. Alguns estudos eletrofisiológicos têm mostrado semelhanças quanto ao padrão de resposta elétrica diante de processos comportamentais semelhantes. O estudo desses mecanismos pode contribuir para um melhor entendimento dos aspectos evolutivos envolvidos com essas áreas e as funções cognitivas.

2.3 Registro eletro-cortical: EEG, ECoG e PCL

A comunicação, viabilidade e sobrevivência celular se desenvolve a partir de mecanismos de modulação da característica elétrica da célula, reportada inicialmente por experimentos que avaliaram a resposta de uma estrutura corpórea da rã quando estimulada de maneira exógena pela corrente elétrica gerada por uma bateria (GALVANI, 1791). Esse achado foi importante para a expressão de efeitos e ocorrências internas e externas de correntes elétricas por estruturas biológicas, como em humanos, mamíferos e outros animais que já se tinha conhecimento da ocorrência da produção de energia elétrica.

O registro da bioeletricidade celular tem avançado com o desenvolvimento da ciência, pois a necessidade de se aprofundar o conhecimento sobre as características funcionais, mapeamento de redes neurais, registros de engramas associativos. Isso está relacionado com o surgimento de novas tecnologias (HAAS, 2003). Caton (1875) foi o primeiro a realizar o primordial registro de eletroencefalograma (EEG), que relatou a atividade elétrica de ondas lentas sobre o escalpo ósseo de animais em laboratório. Isso, reafirmou os conceitos publicados por Galvani (1791), sobre a ocorrência da bioeletricidade e Caton (1875) estabeleceu que aquela atividade elétrica registrada poderia ter função biológica no cérebro animal (COENEN; ZAYACHKIVSKA, 2013).

No início do século XX, Hans Berger (1924) realizou seu primeiro registro EEG em humano. Os achados desse registro permitiram que ele definisse as características e formou a base do EEG. Definindo ondas oscilatórias com ritmos alfa e beta, alterações frente a estímulos e respostas comportamentais, prováveis vias de origem e propagação das correntes elétricas (BERGER, 1929; OP DE BEECK; NAKATANI, 2019).

Durante o EEG, os eletrodos devem captar correntes iônicas geradas pelas despolarizações de membrana dos neurônios, e como o registro ocorre na porção extracelular, os eletrodos estacionados em regiões espaciais específicas do escalpo, são capazes de captar sinais positivos e negativos. Essa eletropositividade ou negatividade ocorre por causa da direção das correntes iônicas em origem e propagação (OP DE BEECK; NAKATANI, 2019).

Por causa da ocorrência positiva e negativa das correntes, durante a aquisição o registro deveria ser expressamente zero, já que a interação de campos por princípio de conservação de energias deveria permanecer constante e sua leitura deveria ser zero. Mas o motivo desse fato não ocorrer está intimamente relacionado à variabilidade de origem, propagação e resposta subjacentes que são registradas de maneira online, coordenadas em tempo e espaço, e o ritmo imposto pelas células não é o mesmo em todas as regiões e as interações são distintas, o que permite que as ondas sejam registradas em variabilidade (EGUÍLUZ et al., 2005).

Os registros de atividade neuronal ocorrem com a aquisição das interações dinâmicas (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012) que ocorrem dos potenciais de campo que podem permitir entender desde interações e respostas correspondentes a populações neuronais ou neurônios isolados. Os dados coletados são de difícil interpretação e a tradução dos sinais das sinapses refletem respostas de interpretação indireta que precisam ser associadas ao comportamento e outra fonte de resposta fisiológica .

Os campos elétricos podem ser gravados pelo escalpo (EEG) sofrendo atenuação constante, na superfície cerebral com eletrocorticograma (ECoG) e com eletrodos posicionados em regiões do encéfalo com potenciais de campo local (PCL). O registro pode estar sujeito a aquisição de ruídos de fundo aos processos dinâmicos. Processos esses que podem produzir dinâmicas de: assincronia irregular, sincronia irregular e sincronia regular (EGUÍLUZ et al., 2005; BABILONI et al., 2017; OLCAY; KARAÇALI, 2019).

As dinâmicas cerebrais são auto organizáveis e criticamente estão suscetíveis a estados de ordem e aleatoriedade. As dinâmicas são regidas no cérebro pelas respostas e interações neuronais, que se desenvolvem a partir de componentes oscilatórios presentes num espaço fechado e em fases distintas (TINGLEY et al., 2018).

O cérebro é um oscilador que através de suas sinapses trabalha transitando entre estados excitados e inibidos. Com o tempo, essa estrutura poderia tender à uma sincronização, gerar processos patológicos – ex: epilepsia (MANTEGAZZA, 2018), mas as perturbações, sejam estímulos externos ou os microestados de regiões espaciais distintas no cérebro que interagem com todo o oscilador, resultam em atrasos ou avanços de fase que impedem a sincronização regular. Por esse motivo, o cérebro naturalmente é um oscilador de sincronização irregular.

O cérebro é um macrosistema composto por microsistemas e oscilações que apresentam picos em regiões distintas. Os potenciais de campo gerados nesses espaços individuais revelam os padrões de oscilação e caracterizam bandas de frequência proeminentes, que podem ser de característica distintas e intrínsecas ou padronizadas e de perfil típico (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012; LESTING et al., 2013; COLGIN, 2016).

As interações entre oscilações são de difícil leitura, por isso, a utilização de técnicas de análise de sistemas oscilatórios considera esses sistemas senoides. O sistema oscilatório é melhor interpretado pelas transformações de Fourier e aprimorado pela técnica de Welch de chaveamento temporal (SOLOMON, 1991). Assim como, as interações que podem existir entre os microestados que modulam a amplitude ou fase das ondas (TORT et al., 2010).

A distribuição das bandas de frequência tem diferentes significados em suas distintas regiões de surgimento (MEYER et al., 2015). A diversidade de fases e oscilações caracterizam também a diversidade comportamentos em resposta ou não a estímulos. Essa variabilidade é o que pode retornar o equilíbrio entre ordem e desordem do sistema (EGUÍLUZ et al., 2005).

2.3.1 Oscilações e ritmo cerebral

A atividade cerebral exerce comunicação intrínseca sobre processos de excitação e inibição, que podem promover interação do meio com o organismo (DRAGOI; BUZSÁKI, 2006). Essas respostas são registradas no encéfalo, como oscilações das despolarizações elétricas, sejam elas químicas ou físicas. A comunicação sináptica entre os neurônios é capaz de constituir a geração de campos elétricos. Os campos produzidos são de constituições pontuais entre pequenas populações de neurônios, ou entre regiões abrangentes no cérebro. Os campos variam ao longo do tempo e geram sinais que podem ser registrados como potenciais de campo local (PCL), de 0 a 300 Hz, ou mesmo de frequências maiores a 300 Hz (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012).

As oscilações e ritmos que atribuem atividade ao cérebro dependem de vários fatores que executam infinitesimais ou expressivas mudanças na rede neural. Isso pode atribuir propriedades que dão ritmo nas oscilações lentas e rápidas (BUZSAKI, 2004; LAKATOS et al., 2005). A capacidade registrada que o cérebro apresenta com interações síncronas altera os níveis de oscilação de comunicação. Isso pode instigar respostas quanto à evocação de memória durante potenciais evocados relacionados a eventos (VAZ et al., 2019). Esses potenciais retornam respostas associadas a estímulos sensoriais, motores e ou cognitivos. Os ritmos espontâneos são respostas sensíveis ao processo de excitação celular, diferentes dos potenciais evocados que constituem padrões discretos de atividade neural. Esses podem estar relacionados a respostas cognitivas específicas e quando são registrados trazem consigo uma resolução tempo-espaial precisa (HILLYARD, 2016; HELFRICH; KNIGHT, 2019).

A frequência com a qual esses comportamentos ocorrem foram caracterizadas por bandas distribuídas pelo espectro de frequência: delta, 1-4 Hz, teta, 5-8 Hz, alfa, 9-12 Hz (NOWACK, 1995), beta, 13-35 e gama, 36-300 Hz (BERGER, 1875; JOKISCH; JENSEN, 2007) e oscilações de alta frequência (sharp-waves e ripples – aproximadamente de 300 Hz ou mais) (Figura 2) (TIMO-IARIA; PEREIRA, 1971; EGUÍLUZ et al., 2005). Esse padrão é característico e comum em humanos e não-humanos, durante suas fases de comportamento.

O padrão de frequência teta tem sido o mais estudado, pois ele é presente tanto em estados de alta atividade comportamental, quanto em períodos de imobilidade ou sono (BUZSÁKI, 2002; LÓPEZ-AZCÁRATE et al., 2013; BELCHIOR et al., 2014; LI et al., 2014; TORT; BRANKAČK; DRAGUHN, 2018; SCHULTHEISS et al., 2019). Estudos recentes têm buscado resultados também em outra banda próxima, como a banda delta (1 a 4 Hz) sobre a influência da banda presente e pouco estudada quanto ao seu desenvolvimento e interações com

outros padrões de resposta oscilatória em mamíferos (SCHULTHEISS et al., 2019; FURTUNATO et al., 2020). Porém, tem sido pouco descrito em répteis o perfil predominante da atividade elétrica do cérebro desses animais. Estudos dessa natureza podem nos ajudar a compreender mecanismos envolvidos nesses processos ao longo da evolução. Sabe-se que existe uma possível predominância da atividade delta nesses animais (GAZTELU; GARCÍA-AUSTT; BULLOCK, 1991; SHEIN-IDELSON et al., 2016; NORIMOTO et al., 2020). Anteriormente hipotetizado como conservação natural da comunicação sináptica (BUZSÁKI; LOGOTHETIS; SINGER, 2013).

As oscilações delta ou teta podem ter relação síncrona com oscilações de frequência mais rápida como gama. Elas desempenham atividades que correspondem a comportamentos específicos ou processos de consolidação de memória (KRISHNAN; LYONS, 2015; MEYER et al., 2015). No hipocampo, a ocorrência de teta codifica preferencialmente localização espacial no tempo e tendem a agrupar informações (AMEMIYA; REDISH, 2018).

A ocorrência de processos de sincronização natural, como em processos de sincronia irregular são registrados comumente no hipocampo (LÉVESQUE et al., 2018).

A privilegiada posição do hipocampo permite conexões vastas que integram regiões do córtex associativo, primário e associação tempo e espaço (KAHN et al., 2008; VAZ et al., 2019). Quando regiões cerebrais separadas se associam e trabalham em conjunto, elas oscilam em sintonia. A comunicação intracortical se torna facilitada porque os potenciais de ação podem chegar durante um período de maior excitabilidade neuronal, que aumenta a probabilidade do sinal recebido envolver redes neuronais locais no processamento (SINGER, 2018; GELINAS, 2019).

Durante a formação de memória, as ondulações alta frequência são capazes de modular a atividade neuronal durante a transmissão da informação nas redes de memórias (BUZSÁKI et al., 1992). Durante a consolidação da memória as oscilações na banda de ondas lentas (10 a 25 Hz) pode agir como gatilho à sincronização no cérebro, que induz aumentos robustos na excitabilidade e reforçam a rede neuronal local e vizinha (BUZSÁKI, 1986).

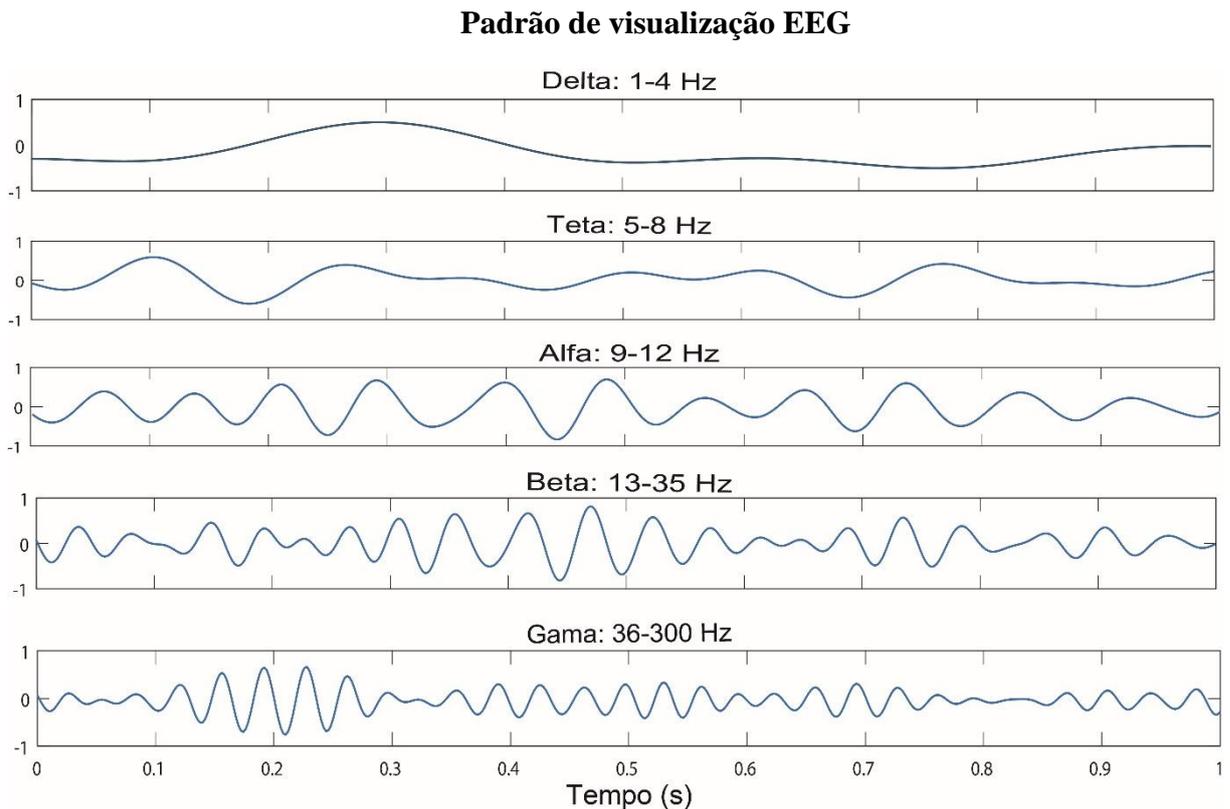


Figura 2: Padrão EEG

2.3.2 Acoplamento de frequência cruzada

A maioria das oscilações cerebrais têm origem modulada, pois a ocorrência das oscilações é da interação entre potenciais excitatórios e inibitórios pós-sinápticos. É da inibição que se varia e transporta as informações excitatórias em carga (BUZSÁKI, 2010). Quando o processo de comunicação entra em sincronização, pode-se registrar sincronização de fase que é um mecanismo que responde a períodos de plasticidade neuronal e está atrelado aos processos cognitivos no organismo (RODRIGUEZ et al., 1999; VALENCIA; FROESE, 2020). Para avaliar essa interação é utilizada a análise que através da fase de oscilação da frequência, avalia o índice de modulação dessa com amplitudes de frequências maiores. Essa ferramenta é denominada acoplamento de frequência cruzada e calcula o índice de modulação (TORT et al., 2010). No hipocampo mamífero, foi onde se realizou a compreensão das possíveis interações entre as fases de oscilações teta com amplitudes de ondas gama (BUZSÁKI, 2002; TORT et al., 2010; ZHANG et al., 2018).

Acoplamento de frequência pode ser diferenciado em acoplamento de fase e acoplamento de amplitude. O acoplamento de fase é compreendido como um sincronismo entre respostas neuronais funcionais e não funcionais que interagem e se distribuem em osciladores

neurônais. O cruzamento de fase reflete a identidade característica de certas frequências entre interações neurônais (SIEGEL; DONNER; ENGEL, 2012; SIEMS; SIEGEL, 2020). A função do acoplamento de fase reflete funções cognitivas como memória (WANG; MORRIS, 2010; FELL; AXMACHER, 2011) e atribuição de tarefas contexto dependente (MARZETTI et al., 2019). O acoplamento de amplitude ou acoplamento de fase-amplitude busca compreender como a interação entre processos sinápticos podem interferir numa rede. O processo de acoplamento fase-amplitude pode ser ajustado aos achados de análises de perfil discreto de amplitude e frequência na modulação da banda gama por fases de frequências mais lentas (BELLUSCIO et al., 2012; LÓPEZ-AZCÁRATE et al., 2013; LÓPEZ-MADRONA et al., 2020). O processo de acoplamento de amplitude permite avaliar interações neurais de função cognitiva com funções distintas (SIEGEL; DONNER; ENGEL, 2012) e expressar ativação de redes neurais funcionais (MOLTER et al., 2012).

A interação do resultado do acoplamento fase-amplitude é interpretada como a força de acoplamento capaz de aumentar a resposta de amplitude de frequências maiores por oscilações mais lentas (TORT et al., 2010; BELLUSCIO et al., 2012; BONNEFOND; JENSEN, 2015). O acoplamento de fase-amplitude então é descrito pode estar associado aos processos mnemônicos. Estão relacionados à memória de trabalho, relacionadas a eventos que foram consolidados, ou na ocorrência de interação teta-gama (RODRIGUEZ et al., 1999; VALENCIA; FROESE, 2020).

Em mamíferos, o acoplamento de frequência ocorre principalmente na região dos neurônios granulares em cesto, células de localização, no hipocampo. Nos répteis, a região homóloga seria na camada plexiforme do córtex medial ao dorsal com a extensão comissural dos neurônios em cesto da região (DE CARVALHO PIMENTEL et al., 2011). A hipótese dessa evidência corrobora o comportamento funcional do hipocampo reptiliano ao mamífero em sua associação a tarefas cognitivas.

A interação ocorre entre os picos amplitude na comunicação em fluxo dos neurônios ao acoplamento de frequência cruzada. Isso pode evidenciar a transferência de informações e plasticidade dependente de tempo (MORMANN et al., 2005; FELL; AXMACHER, 2011). Os achados sobre acoplamento de frequência cruzada, fase-amplitude, pode ajudar na compreensão dos processos de consolidação e ou evocação de memórias (FELL; AXMACHER, 2011).

2.4 *Tropidurus hispidus*

O *T. hispidus*, ordem *squamata*, família *sauria*, gênero *tropidurae* tem habitats diversificados, que se adapta bem a vários biomas, desde a mata atlântica à caatinga. Presente

em grande quantidade no nordeste brasileiro, o lagarto passou por adaptações também antropológicas, ao conquistar com sucesso ambientes urbanos (RODRIGUES, 1987; VITT; ZANI; CALDWELL, 1996; ALBUQUERQUE et al., 2018; DE ANDRADE, 2019). O lagarto *T. hispidus* (calango) obteve sucesso no ambiente artificial (DE ANDRADE, 2019), dado o potencial de moradia (paredes com falhas, locais com espaços adaptados para acomodação) e predação alimentar por causa do acúmulo de insetos nos ambientes favoráveis ao desenvolvimento (PARRIS, 2016). Assim, as habilidades necessárias à sobrevivência fizeram-se melhoradas para essa adaptação, tais como possivelmente a manutenção da memória baseada na aprendizagem associativa ao novo ambiente (CALLAGHAN et al., 2019). O modo como o animal responde a estímulos, sejam eles aversivos como pássaros, gatos e cães domésticos (KAPFER, 2010; SHOCHAT et al., 2010) ou atrativos, como besouros pequenos, formigas e larvas de insetos (ALBUQUERQUE et al., 2018) desprende características que o animal precise denotar uma organização cognitiva e comparação a conhecimentos adquiridos. Esse comportamento só é possível, se baseado no julgamento de experiências já obtidas (MCGAUGH, 2000).

O *T. hispidus* é um animal com comportamento típico de senta-e-espera, não sendo forrageador ativo. Sua resposta adaptativa ao espaço corresponde à espera por alimento, por exemplo, em resposta à necessidade de se alimentar, em que sua base nutricional descrita é direcionada a pequenos insetos que também se alojam em falhas de muros, objetos inanimados, restos de alimento, amontoado de lixo criados pelo comportamento do homem, que criam condições necessárias à manutenção e sobrevivência desses seres. Ele exibe preferência competitiva ao domínio do microambiente e sucesso no habitat, com habilidades sobre recursos e sobre os predadores (SHOCHAT et al., 2010; JOHNSON; MUNSHI-SOUTH, 2017; OLIVEIRA et al., 2019). Sua resposta adaptativa ao espaço corresponde à espera por alimento, por exemplo, em resposta à necessidade de se alimentar, em que sua base nutricional descrita é direcionada a pequenos insetos que também se alojam às falhas de muros, objetos inanimados, restos de alimento, amontoado de lixo criados pelo antropomorfismo, que criam condições necessárias à manutenção e sobrevivência desses seres.

No ambiente antropizado, essa espécie desenvolve táticas de sobrevivência que são especializadas ao espaço (DIAMOND, 1986; DUCATEZ et al., 2018). Esse aspecto da especialização pode remeter à aprendizagem e uso de memórias retrógradas (THAKER et al., 2010), como por exemplo, recordar de um dos seus principais predadores, o gato doméstico (DE ANDRADE, 2019). Sua organização ao ambiente reforça que o animal, possa ter

aprimorada habilidade de aprendizagem, principalmente associativa, por exemplo em cores de alimentos, configuração visual dos predadores, locais de refúgio que devem ser lábeis ao potencial aversivo e comparado com a experiência (CLARK et al., 2014; BATBYAL; THAKER, 2019). É esperada a formação da memória para sucesso nas escolhas de sobrevivência no ambiente urbano.

Para isso, o nosso grupo de pesquisa vem desde 2005 trabalhando com répteis, principalmente com o *T. hispidus*. O grupo estudou processos relacionados à neurogênese (MARCHIORO et al., 2005), processos de distribuição e caracterização anatômica (DE CARVALHO PIMENTEL et al., 2011) e processos relacionados à formação hipocampal (MACEDO-LIMA et al., 2017). Estudos que buscaram avaliar mecanismos sobre memória através de estímulos aversivos condicionados e provas de labirinto, têm encontrado importantes resultados. Eles denotam a formação de memória aversiva no *T. hispidus*, através da avaliação comportamental, expressão de marcadores de ativação neuronal, de estresse neuronal em núcleos do córtex do telencéfalo desses animais, bem como reatividade a expressão de enzimas associadas a oxidação e expressão de óxido-nítrico que tem respostas positivas no provável aumento na liberação de neurotransmissores nas fendas sinápticas neuronais que reforçam a capacidade associativa e provável formação da memória (SANTOS, 2016; MEDEIROS, 2019).

Os grupos de pesquisa dos laboratórios de Neurobiologia Comportamental e Evolutiva (LaNCE) e Neurofisiologia (LNFS) trabalharam inicialmente com a padronização do modelo de formação de memória aversiva no *T. hispidus*. A abordagem foi investigada por exposição dos animais ao gato doméstico (*felis catus*) como estímulo aversivo. Principalmente com relação à urbanização ao ambiente antropizado.

Santos (2016) apresenta resultados à padronização do modelo comportamental de exposição aversiva, no aumento da ativação da proteína de expressão imediata ZIF-268, que indica ativação e promoção de processos plásticos na região de comunicação neural (CULLINAN et al., 1995; SANTOS, 2010; GONZÁLEZ-SALINAS et al., 2018) na fenda sináptica, nas áreas do encéfalo do *T. hispidus* como o hipocampo reptiliano e amígdala. No hipocampo reptiliano, homólogos: CD, CDM e CM aos Corno de Ammon 1 e 3 e Giro denteado, hipocampo mamífero (STRIEDTER, 2015). Santos (2016) evidencia que o convencional hipocampo reptiliano e amígdala também apresentam funcionalmente, atividade homóloga ao que é apresentado na literatura para mamíferos e permite a investigação dessas áreas frente a outros mecanismos e manipulações farmacológicas para especificar funções características das regiões na participação dos mecanismos mnemônicos.

Santos (2018) realizou manipulações farmacológicas no CD que apresentou indícios de participação nos processos de formação de memória, no modelo de formação de memória aversiva nos lagartos. O processo de formação mnemônica desenvolve-se em três fases: aquisição, consolidação e evocação (CRYSTAL; GLANZMAN, 2013; OZAWA; JOHANSEN, 2018). Assim, Santos (2018) inibiu farmacologicamente o CD através da administração intracortical de Muscimol, um agonista gabaérgico (JOHNSTON, 2014), que inibe a atividade sináptica da região de administração. O efeito da administração coincide com os achados sobre a ativação da região do CD no processo de formação e indica a participação da região nas fases mnemônicas. Ressalta-se que a inibição do CD não está associada à resposta aversiva que é tradicionalmente responsável pela ação da amígdala com comportamentos defensivos.

Medeiros (2019), seguindo indícios apresentados por Santos (2016), desenvolveu uma avaliação sobre a participação do óxido nítrico (ON) no modelo de exposição aversiva (FABRI et al., 2014) A modulação do papel do óxido nítrico se destaca na participação da molécula nos processos sinápticos. Ela reforça vias de comunicação na fenda sináptica com aumento na liberação de neurotransmissores (GALLO; IADECOLA, 2011; HARDINGHAM; DACHTLER; FOX, 2013), que é modulada por Cálcio (Ca^{2+}) por receptores NMDA glutamatérgicos. E aumenta a liberação de Ca^{2+} no neurônio pré-sináptico, que aumenta o número de neurotransmissores que se comunicam nos receptores dos neurônios pós (GARTHWAITE; BOULTON, 1995; HARDINGHAM; DACHTLER; FOX, 2013). Medeiros (2019) demonstrou que durante o modelo de exposição a estímulo aversivo há indícios de processos positivos ao aumento de comunicação neuronal e na formação de memória aversiva no lagarto.

Os estudos de Santos (2016), Santos (2018) e Medeiros (2019) apontam características que podem refletir da interação de respostas endógenas, fisiológicas, durante um evento de contexto aversivo. Essa interação desencadeia respostas imediatas nos neurônios, comportamentos defensivos, participação de áreas em funções mnemônicas.

Entretanto, os estudos não apresentam se as respostas refletem na frequência de potenciais de ação excitatórios e inibitórios que são gerados na comunicação sináptica. Quanto à comunicação neuronal em tarefas de memória durante um registro eletrofisiológico questiona-se sobre como o comportamento elétrico está ocorrendo no córtex do *T. hispidus*. Assim como, sobre a manutenção desses estados eletrofisiológicos, como eles são originados e sustentados ao longo dos processos mnemônicos.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral:

Caracterizar o padrão da atividade eletrofisiológica do CD do lagarto tropical *Tropidurus hispidus* nos processos de memória aversiva.

3.2 Específicos:

Investigar o perfil eletrofisiológico do CD do lagarto *Tropidurus hispidus* durante os processos de memória aversiva.

Descrever as mudanças eletrofisiológicas da atividade cortical do *Tropidurus hispidus* durante os processos de memória aversiva.

Avaliar a interação entre as bandas de frequência de atividade no CD nos processos mnemônicos.

4 MÉTODOS

4.1 Declaração ética

Como determina as Leis, Decretos, Portarias e Resoluções Normativas do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente, o presente estudo foi desenvolvido sob número de protocolo 09/2017, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Animais (CEPA) em acordo com os preceitos da Lei nº11.794, de 8 de outubro de 2008 (Lei Arouca), do Decreto nº6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Possui aprovação das organizações nacionais de meio ambiente (ICMBio/SISBio) para captura, manutenção e utilização do *T. hispidus* para fins científicos (SISBio n. 58575).

4.2 Animais para experimento

Foram utilizados 10 lagartos da espécie tropicais *Tropidurus hispidus*, machos, de idade adulta ~1 ano e foram capturados nas proximidades da Universidade Federal de Sergipe (UFS), campus São Cristóvão, Sergipe, Brasil. Para serem incluídos nos experimentos, os lagartos deveriam apresentar comprimento rostro-cloacal entre 8 e 12 cm, com massa variante entre 40 e 60 gramas.

Foi utilizado um gato da espécie *Felis silvestris catus*, adultos, para inclusão no experimento como contexto aversivo.

4.3 Acomodação e criação

Os animais foram mantidos em terrário (0,8 x 0,6 x 0,5 m de dimensões), construído de forma a assemelhar-se ao seu habitat natural enriquecido com pedras, lâmpadas de calor e assoalho semelhante ao da natureza. Foram mantidos em número de 5 animais por terrário. O assoalho do terrário foi composto por uma camada de 5 cm de areia lavada e peneirada, onde os animais recolhem-se durante a noite, com cuidados essenciais de alimentação, alimentados com larva do inseto *Tenébrio-molitor*, diariamente, hidratação com água potável e luminosidade com lâmpada de calor de 100 W, para estabilização da temperatura corpórea do animal e respeitado o intervalo de 12/12 horas do ciclo solar.

Antes do início do experimento, os animais passaram por 5 dias de ambientação no laboratório. A finalidade deste procedimento foi habitué-los ao ambiente novo do laboratório.

4.4 Cirurgia estereotáxica

Os animais para experimento foram anestesiados com cetamina em 0,3 mL (20 mg/Kg) e xilazina em 0,2 mL (2 mg/Kg) por via intraperitoneal (IP). Com a certificação do animal completamente anestesiado, o crânio passou por assepsia, retiradas as escamas para visualização da glândula pineal e o local foi desinfetado com água oxigenada, por administração local do líquido (1 mL), seguido de reação com o tecido, limpeza com cotonetes de algodão e repetido o procedimento por 10 vezes. O lagarto foi fixado no aparelho estereotáxico (Insight®, Ribeirão Preto, SP, Brasil), com adaptações anatômicas para o *T. hispidus*. No estereotáxico (figura 3):

- o lagarto anestesiado foi posicionado sobre plataforma de isopor lixada e fixada com fitas adesivas.
- os eletrodos são posicionados no suporte de marcação guiada.
- aferiu-se o reflexo motor do lagarto para confirmar a inibição motora e sensitiva, se apresentado o reflexo aplicou-se metade do volume de cetamina, 0,15 ml, IP.
- posicionou-se as barras auriculares com pequenas bases de madeira, de maneira que se apoiaram as laterais da cabeça com firmeza.
- posicionou-se a presilha da cabeça com dois pedaços de madeira para assegurar o posicionamento da mandíbula e parte superior da cabeça com firmeza.
- seguiu as coordenadas estudadas e desejadas para inserção alvo no local de acordo com o Atlas do lagarto *Gekko gekko*.

O animal foi submetido a cirurgia para implante de eletrodos, seguindo as coordenadas como referencial inercial a glândula pineal na região do córtex dorsal como descrito no artigo “*A Forebrain Atlas of the Lizard Gekko gekko*” (SMEETS; HOOGLAND; LOHMAN, 1986), com coordenadas AP:2,0; ML: \pm 1,5; DV: 0,5, (figuras 3 e 4). Foram realizados três orifícios no crânio do animal, onde foram implantados três pinos de aço inoxidável, envolvidos em polietileno, que serviram de eletrodos. Para fixação dos pinos, foi feito um capacete de acrílico através da mistura da resina acrílica autopolimerizável Jet líquido-clássico. Após uma semana em recuperação, os animais foram separados em grupo controle (G.CTRL) e grupo experimental (G.EXPT) e submetidos ao protocolo de experimento.

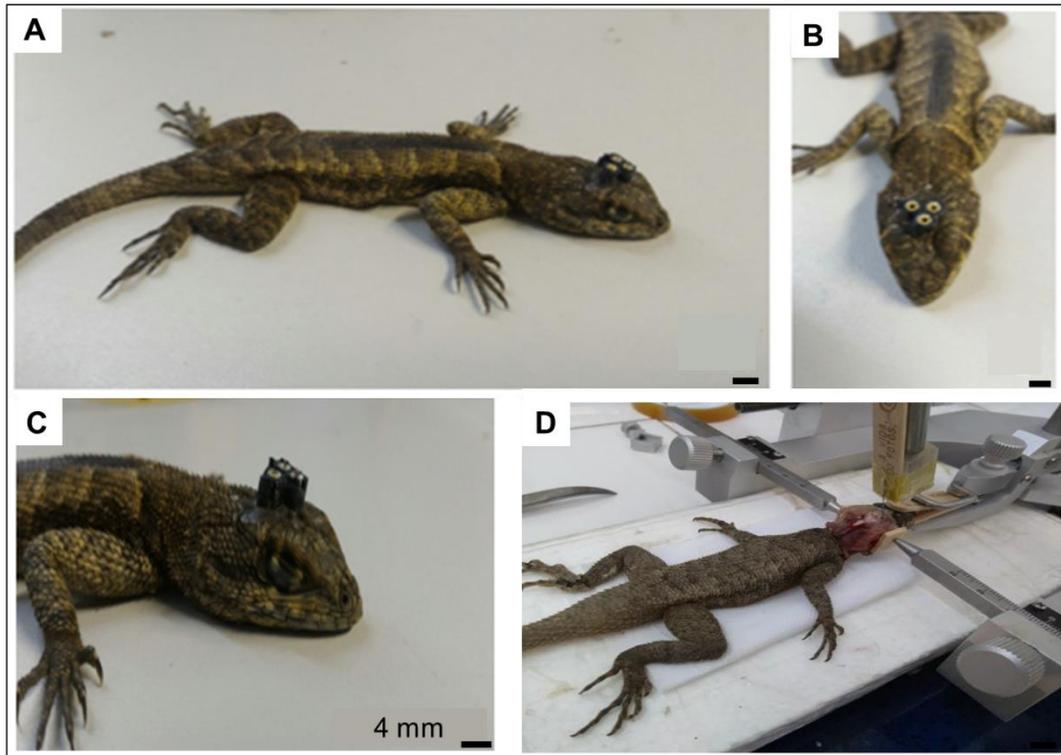


Figura 3- Lagarto com eletrodos implantados: (A) vista lateral do posicionamento dos eletrodos no *T. hispidus*; (B) vista anterossuperior do posicionamento dos eletrodos; (C) vista lateral aumentada do posicionamento dos eletrodos; (D) posicionamento do lagarto no estereotáxico com adaptações das bases de suporte em madeira para assegurar a firmeza de posicionamento lateral e inferior da cabeça do animal, 4 mm representam a distância entre eletrodos paralelos. Fonte: Imagem (acervo próprio)

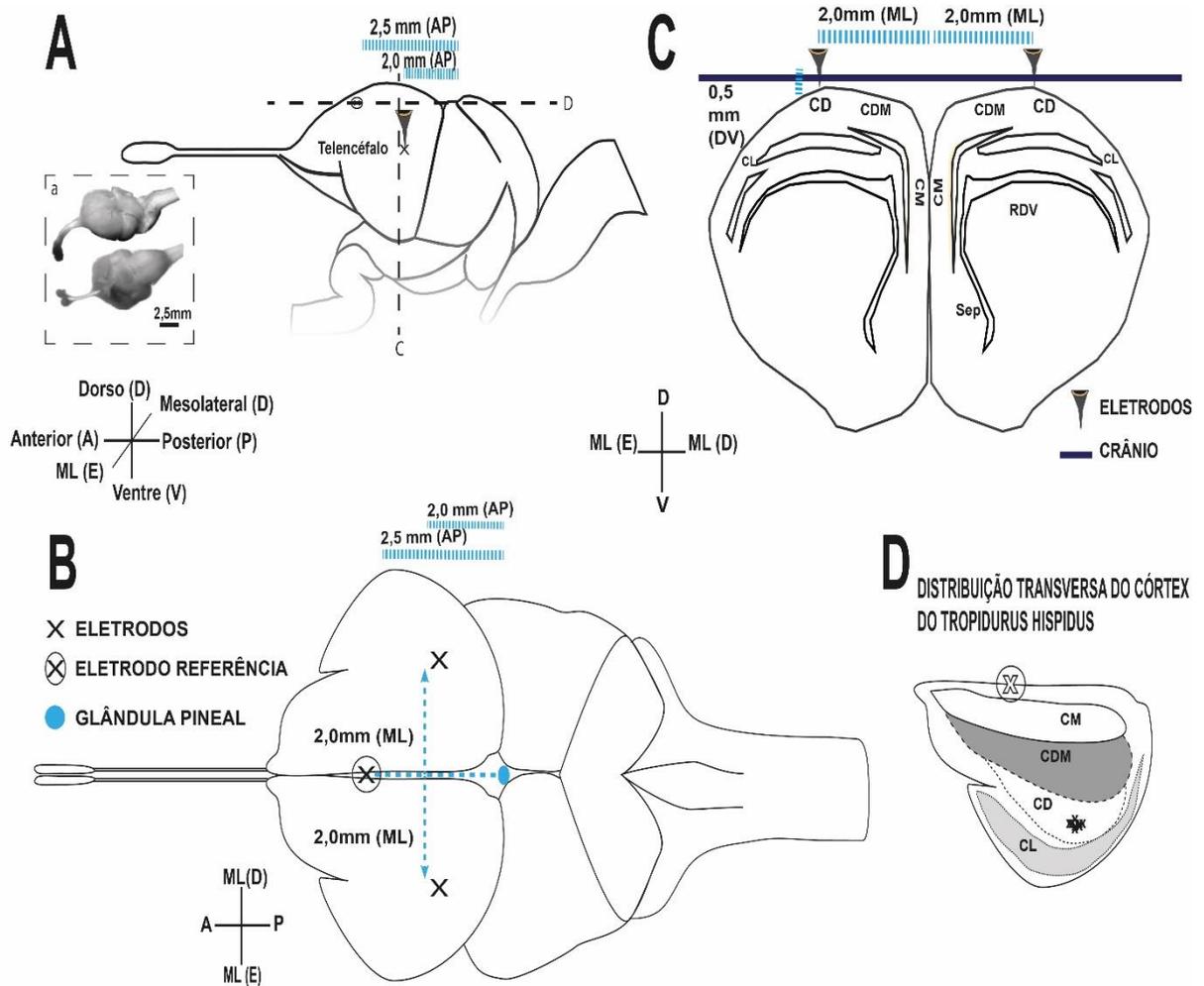


Figura 4 – Visão da distribuição dos eletrodos no telencéfalo do *T. hispidus*: (A) (A-a) visão real do cérebro do squamata, escala 2,5 mm, visão esquemática do posicionamento dos eletrodos na vista lateral, com projeção de corte coronal em C e corte transversal em D do telencéfalo do lagarto; (B) vista superior do encéfalo do *T. hispidus* com posicionamento dos eletrodos (registro (laterais) e referência (frontal)) com distribuição anteroposterior e mesolateral; (C) vista de corte coronal com posicionamento e profundidade dos eletrodos no telencéfalo com denominação das regiões existentes no córtex telencefálico; (D) distribuição transversal do córtex telencefálico com a distribuição do córtex medial, dorso-medial, dorsal e lateral, o X transparente localiza o eletrodo referência e os 10 x pretos localizam a distribuição dos eletrodos no telencéfalo. Fonte: Imagem (acervo próprio).

4.5 Delineamento experimental

Os animais foram divididos em dois grupos G.CTRL (5 animais) e G.EXPT (5 animais), para avaliação da formação da memória e modulação de aspectos que possam interferir em sua consolidação. Para isso, o experimento foi dividido em dois dias e também em duas etapas (figura 5).

O protocolo utilizado consiste numa padronização para avaliação de contextos aversivos associados a processos fisiológicos (MEDEIROS, 2019; SANTOS, 2018, 2016).

No primeiro dia, o treino foi caracterizado pelo período de aquisição e consolidação da memória. No treino, o grupo CTRL passou pela primeira etapa, a habituação, onde ele se acostuma ao espaço da tarefa, seguido da ambientação, com registro do PCL por 10 minutos. Após isso, fez-se a segunda etapa, exposição à gaiola sem o gato, que simboliza o estímulo neutro, com registro do PCL por 10 minutos. O grupo EXP, foi habituado, com registro do PCL por 10 minutos. Seguido da etapa de exposição à gaiola com o gato, que define o estímulo aversivo (EVANS *et al.*, 2019). Para assegurar o comportamento aversivo, presa-predador, foi avaliado o comportamento do gato frente ao lagarto. Observou-se o lagarto e constatou o comportamento defensivo como tentativa de fuga, imobilidade, oclusão ocular e registradas quaisquer divergências de comportamentos esperados, os lagartos que não responderam aversivos foram excluídos do experimento. Após isso seguiu-se com o registro do PCL por 10 minutos (figura 5)

O segundo dia de procedimentos, ocorreu 24 horas após o dia de treino, e foi o período de evocação da memória formada. O protocolo executado foi semelhante ao treino, repetiu-se as etapas para o G.CTRL, etapa de habituação por 10 minutos, para acomodação ao espaço da tarefa. Seguido da ambientação com registro do PCL por 10 minutos, e exposição ao estímulo neutro com registro do PCL por 10 minutos. O G.EXPT iniciou a habituação por 10 minutos, seguidos, seguida da ambientação com registro do PCL por 10 minutos, e posterior a fase de exposição, o estímulo neutro, com o registro de PCL por 10 minutos, assim avaliou-se a evocação da memória aversiva pela presença da gaiola (figura 5).

Delineamento experimental

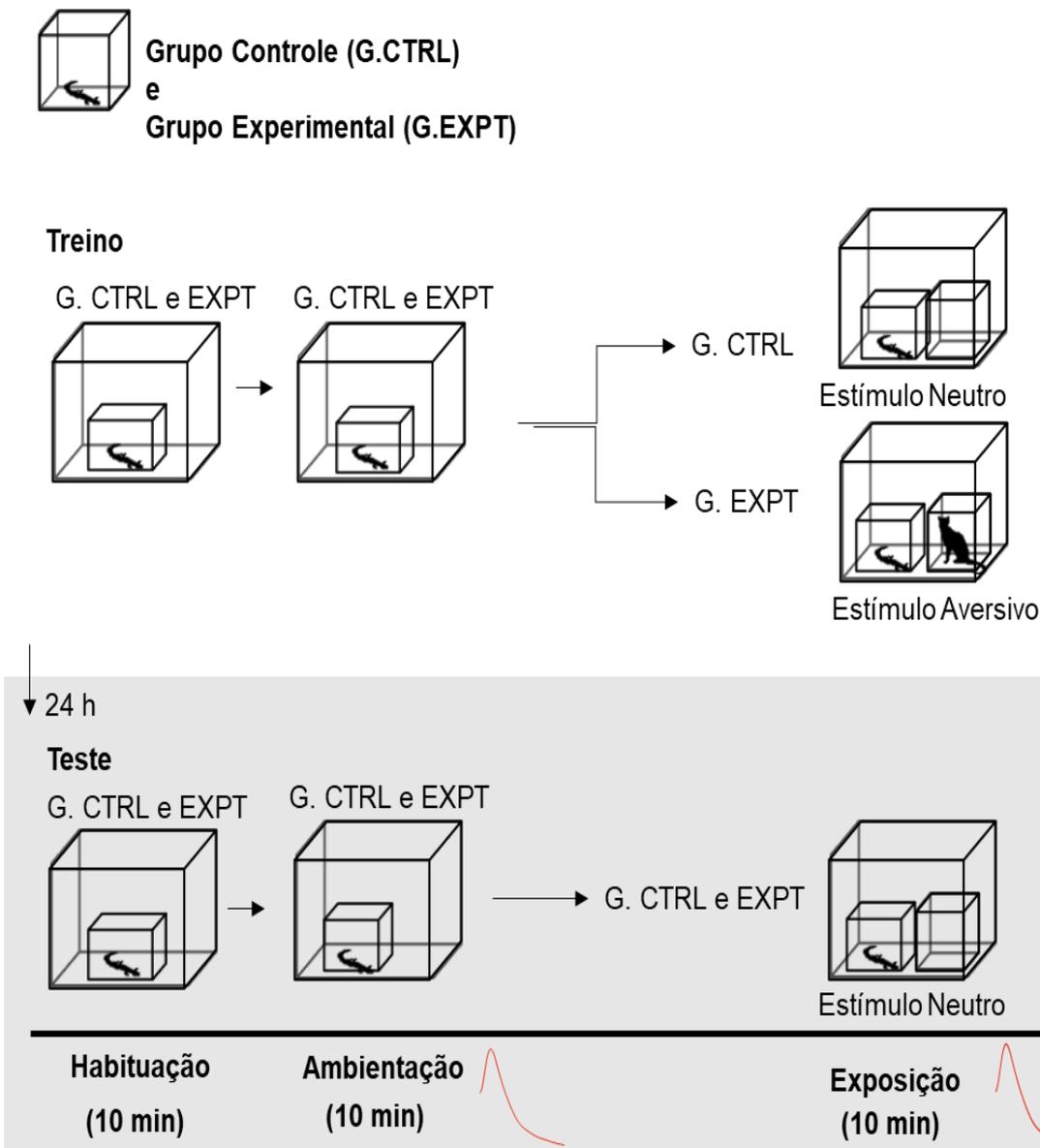


Figura 5 - Delineamento experimental: A figura apresenta o delineamento experimental, os grupos G.CTRL e G.EXPT realizam a tarefa em dois dias. O treino, o dia 01, ambos os G.CTRL e G.EXPT foram submetidos ao espaço para habituação ao espaço por 10 min. Seguidos da ambientação com aquisição do potencial de campo local (PCL), representados pela linha vermelha, por mais 10 min, registro da atividade basal do animal. Seguido da tarefa comportamental e aquisição simultânea do PCL (representado pela linha em vermelho), por 10 min, com estímulo neutro para o G.CTRL e estímulo aversivo para o G.EXPT. Após 24 h, no dia seguinte é realizado o teste, o dia 02. Os animais são ressubmetidos ao espaço para avaliar a formação da memória no *T. hispidus*, com aquisição dos dados eletrofisiológicos (PCL). São repetidas as etapas de habituação por 10 min ao espaço, seguidos da ambientação com registro elétrico por 10 min e posteriormente apresentados, ambos os grupos, ao estímulo neutro com registro elétrico por mais 10 min.

4.6 Aquisição de dados eletrofisiológicos

O desenvolvimento do protocolo durou dois dias, em horário controlado das 09 horas às 13 horas, na sala de aquisição eletrofisiológica, no aparato contido dentro da gaiola de faraday, para controle de interferências eletrofisiológicas (ANGELOPOULOS *et al.*, 2014; GUO *et al.*, 2016).

A obtenção do dado eletrofisiológico ocorreu com circuito de aquisição de sinais eletrofisiológicos (Dep. Eng, Biomédica®, UFRN, Natal, RN, Brasil) fabricados pelo Departamento de Engenharia Biomédica pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Esse sinal analógico foi convertido por um conversor de sinal analógico para digital (Dataq, modelo DI-149). O DI-149 ® (Dataq Instruments Inc. ®, Akron, Ohio, EUA) oferecia oito entradas analógicas, das quais foi utilizada uma entrada e quatro canais de entrada e saída digitais. As entradas analógicas oferecem uma faixa de medição fixa de ± 10 V a 10 bits de resolução. Foram suportadas taxas de amostragem tão lentas quanto 11,44 Hz (0,3052 Hz ao usar o software WinDaq) e até 10 kHz (dividido pelo número de canais ativados), utilizou-se taxa de 500 Hz. O conversor foi necessário pois o sinal digital permite interpretação do dado via sistema computacional, seguindo a lógica de comunicação computacional.

O software WinDaq (Dataq Instruments Inc. ®, Akron, Ohio, EUA) permitiu a exibição em tempo real de qualquer combinação de canais analógicos, digitais ou marcapasso/timer, e a capacidade de transmitir dados adquiridos para o computador exerceu função semelhante ao gravador. O WinDaq® também incluiu software para revisar arquivos de dados gravados, contendo análise de formas de onda e exportação de arquivos de dados para o Libreoffice Calc (The Document Foundation®, Kurfürstendamm, Berlim, Alemanha) e outros aplicativos. Não existem restrições de taxa de transferência no nível de programação (Datasheet Dataq DI-149, 2014).

Foram utilizados filtros digitais, incluídos no programa de registro da WinDaq® para filtros de interferência elétrica inclusas no sistema, de modo que possamos filtrar (60 Hz) possíveis artefatos provenientes da rede, que promovessem análises incorretas.

4.7 Métodos de análises e estatísticos

Os lagartos separados em grupos: G.CTRL e G.EXPT são controles deles mesmos, pois são registrados parâmetros de avaliação controle (ambientação) em cada fase da tarefa. A ocorrência dos dois grupos é para diferenciar a condição experimental de um grupo exposto ao estímulo neutro e outro ao estímulo aversivo.

Os dados coletados, via registro ECoG/PCL, foram submetidos a análises para cálculo da potência do sinal pela frequência e pelo acoplamento de frequências associadas. Inicialmente, submetemos os dados a detecção e a classificação do registro de campo, a partir da decomposição de tempo e frequência. Aleatoriamente selecionamos o registro controle de um dos animais dos grupos. Submetemos à decomposição pela amplitude das ondas e aferimos as características das frequências dominantes no registro temporal, através da avaliação das oscilações dominantes nas janelas de tempo. A análise da composição dos dados, permite uma avaliação apurada na identificação de eventuais erros durante a aquisição do dado, como também na disposição de eventuais artefatos mecânicos ou elétricos que promovem ruídos e distorções nas análises seguintes.

Através da transformada discreta de Fourier avaliamos dentro da janela temporal de 600 segundos, a amplitude das bandas de oscilação que variaram no tempo. Com os filtros do `eegfilt` (DELORME; MAKEIG, 2004), selecionamos animais de maneira aleatória, num intervalo de tempo aleatório, afim de evitar seleção com viés da janela temporal. Selecionamos as bandas dominantes e com base na literatura diferenciamos possíveis relações funcionais entre elas (BUZSÁKI; LOGOTHETIS; SINGER, 2013; WEAVER *et al.*, 2016). As bandas foram diferenciadas através da análise da Transformada Contínua de Fourier, Transformada Discreta de Fourier ajustadas pelo envelope de amplitude, conjunto de pontos, calculado pela transformada de Hilbert (DINIZ; SILVA; NETO, 2014; VAN DRONGELEN, 2006). O conjunto de filtros e análises de composição abordadas antes, nos mostra as seis bandas de domínio característico no sinal complexo e derivamos em banda 01 de 1 a 5 Hz, banda 02 de 6 a 10 Hz, banda 03 de 11 a 17 Hz e banda 04 de 18 a 23 Hz, banda 05 de 30 a 50 Hz e banda 06 de 50 a 100 Hz. Característico aos envelopes de amplitude e decomposição apresentada por transformada de Hilbert e transformadas de Fourier, respectivamente. As bandas de 01 a 04 foram caracterizadas inicialmente nas funções potência de densidade e as bandas 05 e 06 foram ajustadas para análises de acoplamento de frequência cruzada, pela influência das fases das bandas 01 e 02 nas suas amplitudes.

Para diferenciar características das formas de onda, utilizamos método de Welch (SOLOMON, 1991), para avaliar, em sequência, a evolução da potência das frequências dominantes. O método de Welch avalia a densidade do espectro de potência (DEP), *power spectrum density* (PSD), para definirmos as regiões de intervalo de bandas de interesse presentes no PCL do lagarto. Assim, caracterizamos as quatro bandas de maior expressão e organizamos em acordo à janela de frequência, com banda 01 de 1 a 5 Hz, banda 02 de 6 a 10

Hz, banda 03 de 11 a 17 Hz e banda 04 de 18 a 23 Hz. Essas quatro bandas foram discriminadas pelos inícios dos picos de amplitude demonstrados na transformada de Hilbert e filtros de sinal desenvolvidos desde o ponto de evolução inicial até o próximo ponto de vale.

As variáveis resultantes das análises do DEP permitem dispor da potência ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$) média de cada grupo com 05 animais, G.CTRL e G.EXPT, e obter dados da AMB, assim como, da EXP ao estímulo neutro e aversivo nos dias de treino e teste. Foi utilizado o programa Matlab 2013.b (MATLAB®, EUA) para todas as análises de processamento de sinal.

Foi realizado teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade dos dados e constituir as análises paramétricas. Foram realizados testes t, inicialmente, para avaliar a diferença entre a ambientação e exposição de ambos os grupos. Os testes t de Student (WASSERMAN, 2004) foram utilizados para avaliar a condição AMB vs. EXP, intergrupo, no tempo total de 10 minutos e na evolução temporal minuto a minuto de 1 a 10 para os dois grupos seguido do ajuste por pós-teste de Tukey para corrigir as múltiplas comparações. Após avaliar as diferenças entre AMB e EXP, comparamos as diferenças entre grupos das EXP estímulo neutro vs. estímulo aversivo. Com os resultados, avaliamos a comparação entre a condição de AMB vs. EXP e a interação temporal minuto a minuto. Os dados foram normalizados pela média e utilizamos de ANOVA mista de duas vias com variável de medidas repetidas e variável entre sujeitos, para expor de maneira geral a interação e efeitos de condição e tempo, com intervalo de confiança, valor de p (significativo para $< 0,05$), tamanho do efeito (η^2 - pequeno ($\eta^2=0.01$), médio($\eta^2=0.06$) e grande ($\eta^2=0.14$)) e poder (COHEN, 2013; SALKIND, 2012). As múltiplas comparações foram corrigidas por pós-teste de Bonferroni. Análises estatísticas realizadas por Matlab 2013.b (MATLAB®, EUA) e R Studio (R Studio ®, Boston, EUA).

Dos dados do DEP, nós inferimos pontos de maior ativação das bandas mais responsivas que foram associadas ao acoplamento de frequência cruzada (AFC) (HÜLSEMANN; NAUMANN; RASCH, 2019; TORT *et al.*, 2009). Através do AFC nós observamos a força de modulação que está associada ao período de origem de fase, ou ângulo de reação, de frequências mais lentas, 1 a 10 Hz, com a mudança na amplitude de altas frequências, maior que 20 Hz. A seleção das altas frequências depende da ocorrência inicialmente observada na decomposição de frequência e tempo pelos envelopes de amplitude de Hilbert, bandas 05 e 06. A condição de maior resposta seleciona as fases de frequência baixas que modulam amplitudes de frequências mais altas. Assim definimos quatro regiões observadas de interesse (ROI – fase; amplitude): ROI-1 (2-4 Hz; 20-50 Hz), ROI-2 (2-4 Hz; 50-80 Hz), ROI-3 (4-8 Hz; 20-50 Hz) e ROI-4 (4-8 Hz; 50-80 Hz). No AFC, coletamos os dados, de força de modulação/acoplamento, por grupo,

e analisamos os dias de treino e teste, nos períodos de AMB versus EXP, e sua evolução no tempo dos 10 minutos. Também utilizamos o programa Matlab 2013.b (MATLAB®, EUA) para as análises de AFC.

Os dados foram normalizados pela média e dispostos para análises em ANOVA mista, pareada. Para expor de maneira geral a interação e efeitos de condição e tempo, com intervalo de confiança, valor de p ((significativo para $< 0,05$), tamanho do efeito (η^2 - pequeno ($\eta^2=0.01$), médio($\eta^2=0.06$) e grande ($\eta^2=0.14$)) e poder. As múltiplas comparações foram corrigidas por pós-teste de Bonferroni. Análises estatísticas realizadas por Matlab 2013.b (MATLAB®, EUA) e R Studio (R Studio ®, Boston, EUA).

5 RESULTADOS

As análises revelam a constituição do sinal complexo. A distribuição inicial das bandas de frequência proeminentes, a partir das análises de decomposição tempo e frequência. Foram caracterizadas seis bandas diferentes e associadas à distribuição da literatura: banda 01 (1 a 5 Hz), banda 02 (6 a 10 Hz), banda 03 (11 a 17 Hz), banda 04 (18 a 23 Hz), banda 05 (30 a 50) e banda 06 (50 a 100 Hz) (figuras 6, 7, 8 e 9) (BUZSAKI, 2004; KNYAZEVA, 2012). Das seis bandas, as quatro bandas de oscilação mais presentes no sinal complexo são as bandas de 01 a 04. As amplitudes dessas quatro bandas foram as mais evidentes e percebe-se que a fase das bandas 01 e 02 são associadas com as bandas 05 e 06. As diferenças e associações foram reveladas na discriminação de análise de espectro de densidade e no acoplamento de frequência cruzada.

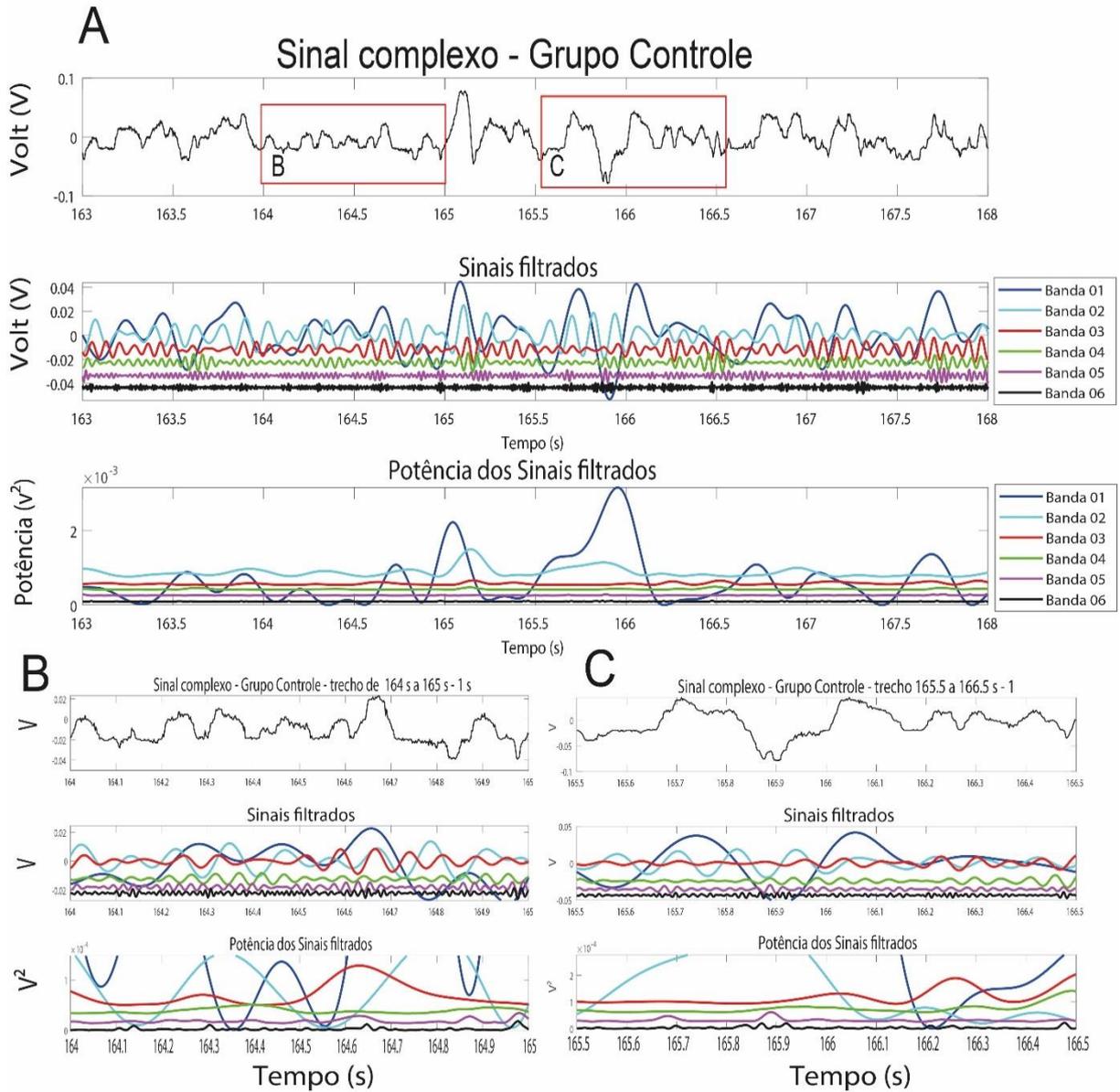


Figura 6 – Decomposição do sinal complexo: exemplo da amostra do grupo - animal 06 – G.CTRL– no treino em **A**: ambientação, animal parado, para caracterização de perfil de controle. O sinal complexo foi fragmentado em 06 bandas filtradas na amplitude (V), em bandas de frequência, em trecho de 5 segundos. O sinal filtrado foi calculado em potência (V^2) para apresentar as características mais expressivas das bandas; em **B**: Trecho de tempo em 1 segundo, com maior visualização das bandas de 01 a 03; em **C**: Trecho de tempo em 1 segundo, com maior visualização para as bandas de 04 a 06.

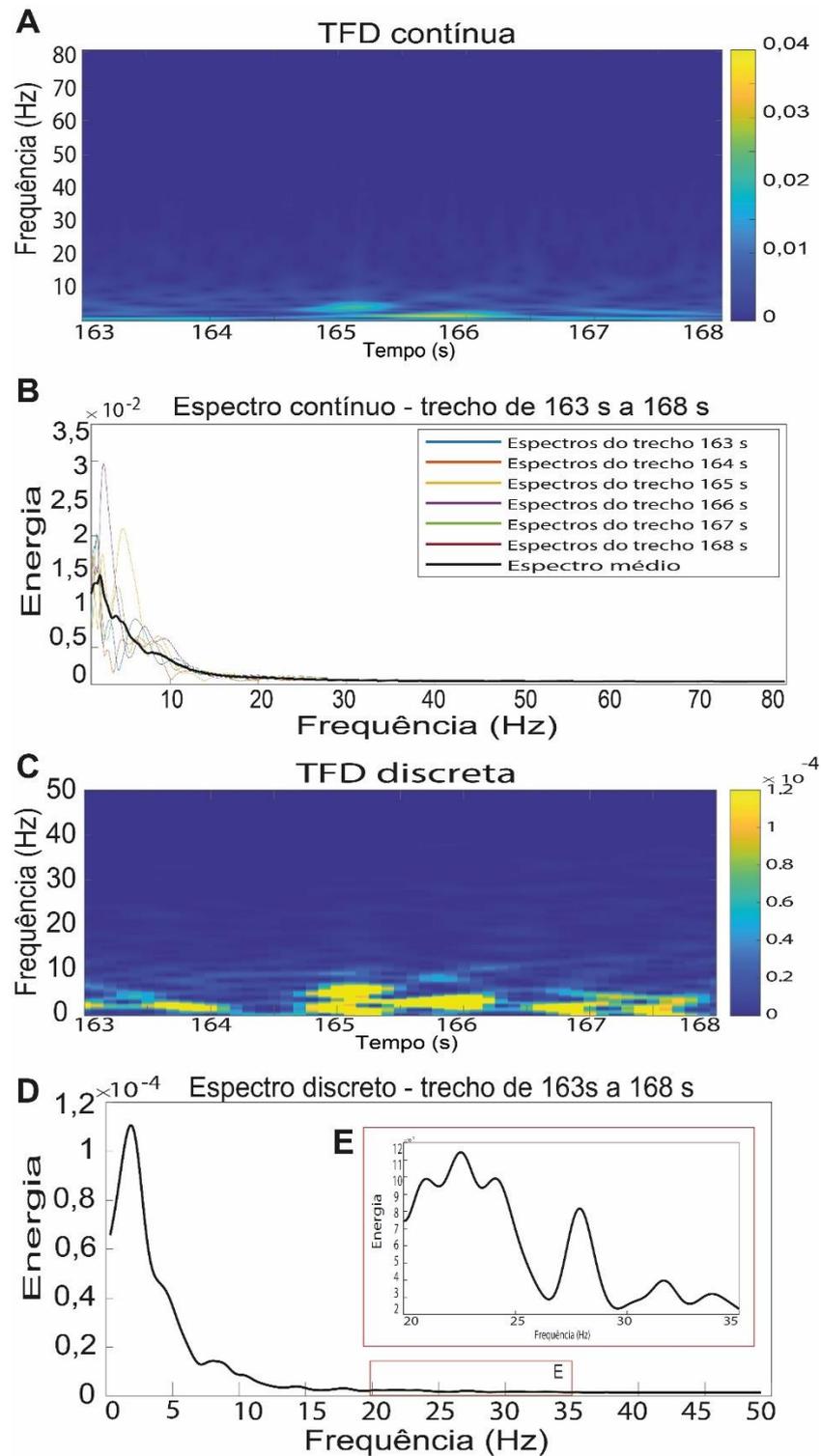


Figura 7: Decomposição do sinal complexo: animal 06 G.CTRL; em **A:** pela **Transformada de Fourier Contínua:** apresentação dos picos de amplitude ao longo do trecho integrado de 5 segundos nas frequências caracterizadas de 1 a 80 Hz; em **B:** distribuição a partir da análise contínua, trecho de 5 segundos, pontuada a cada segmento de segundo e a média de energia do trecho. A distribuição mostra a prevalência das frequências ao longo do tempo; em **C:** pela **Transformada de Fourier Discreta:** apresentação de ponto a ponto no tempo, 5 segundos, da amplitude de cada frequência registrada individualmente, trecho restrito à faixa de 1 a 50 Hz; em **D:** distribuição potencial, do perfil de ondas com maior característica no sinal; em **E:** fragmento da característica do sinal no trecho de 20 a 35 Hz com maior amplitude.

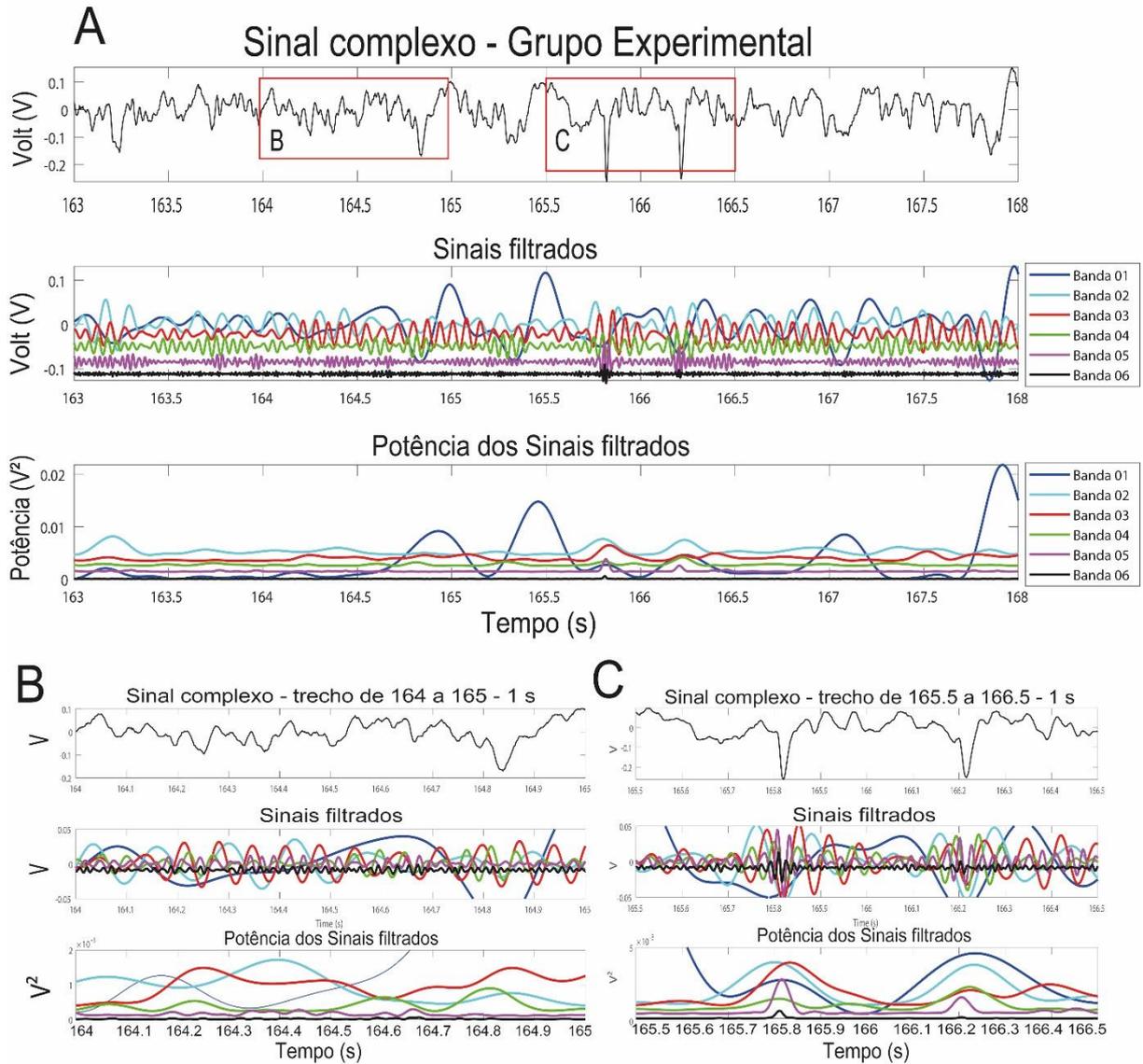


Figura 8 – Decomposição do sinal complexo: exemplo da amostra do grupo - animal 11 – G.EXPT– no treino em **A**: ambientação, para caracterização de perfil de controle. O sinal complexo foi fragmentado em 06 bandas filtradas de amplitudes, em bandas de frequência, em trecho de 5 segundos. O sinal filtrado foi calculado em potência (V²) para apresentar as características mais expressivas das bandas; em **B**: Trecho de tempo em 1 segundo, com maior visualização das bandas de 01 a 03; em **C**: Trecho de tempo em 1 segundo, com maior visualização para as bandas de 04 a 06.

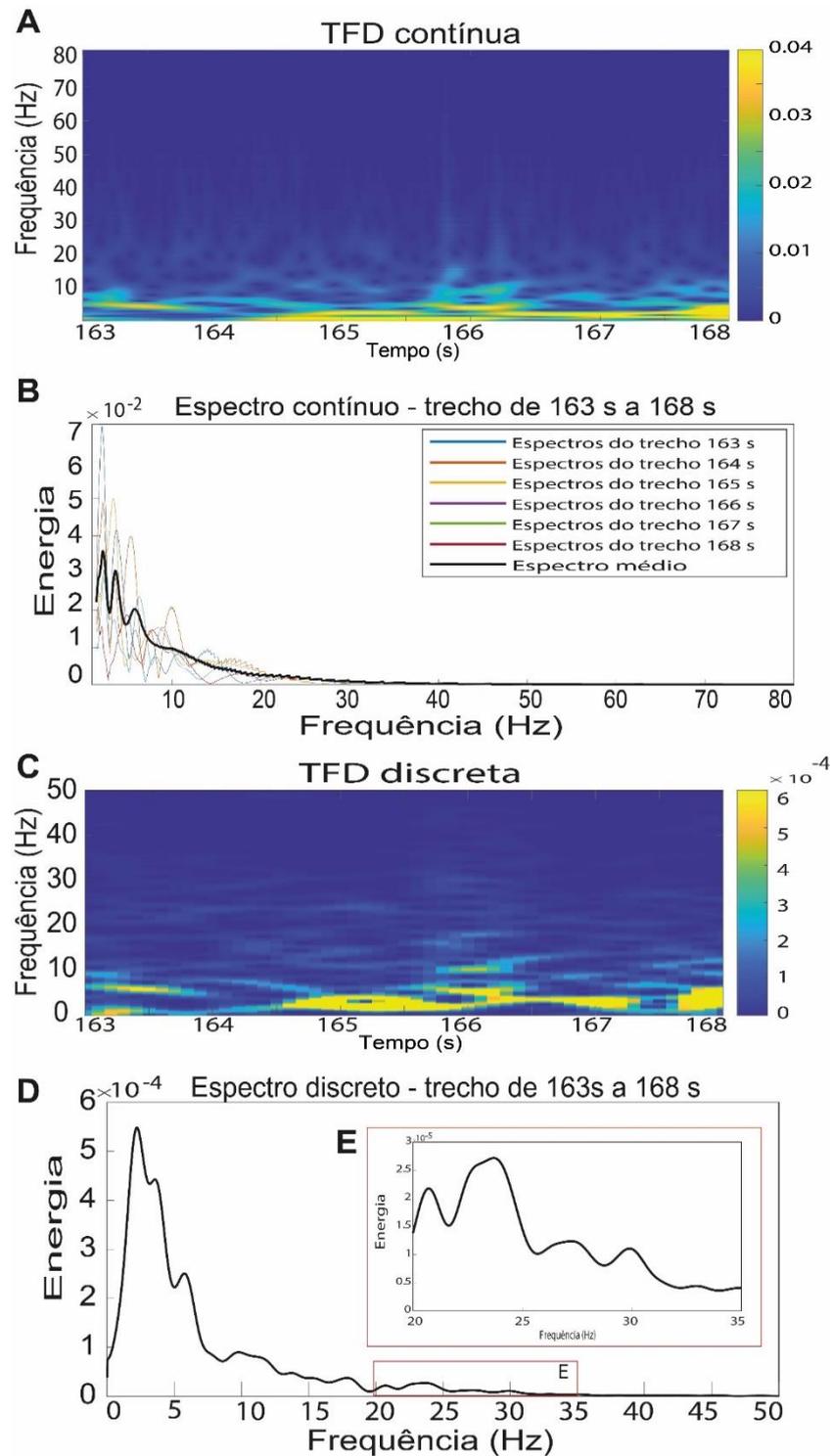


Figura 9: Decomposição do sinal complexo: animal 11 G.EXPT; em A: pela Transformada de Fourier Contínua: apresentação dos picos de amplitude ao longo do trecho integrado de 5 segundos nas frequências caracterizadas de 1 a 80 Hz; em **B:** distribuição a partir da análise contínua, pontuada a cada segmento de segundo e a média de energia do trecho de 5 segundos. A distribuição mostra a prevalência das frequências ao longo do tempo; em **C: pela Transformada de Fourier Discreta:** apresentação de ponto a ponto no tempo, 5 segundos, da amplitude de cada frequência registrada individualmente, trecho restrito à faixa de 1 a 50 Hz; em **D:** distribuição potencial, do perfil de ondas com maior característica no sinal; em **E:** fragmento da característica do sinal no trecho de 20 a 35 Hz com maior amplitude.

5.1 Análise do sinal complexo (puro)

O domínio das bandas de frequência, do sinal registrado, para os animais do G.CTRL e G.EXPT, apresenta-se em dois grandes grupos. Os de baixa frequência com maiores amplitudes (2 mV) e os de alta frequência com mais baixa amplitude (0.2 mV). As de baixa frequência são a banda 01: 1 a 5 Hz e banda 02: 6 a 10 Hz. As de alta frequência são a banda 03: 11 a 17 Hz e banda 04: 18 a 23 Hz. O perfil que foi caracterizado define aos dois grupos a natureza eletrofisiológica da região do CD do *T. hispidus*.

Os sinais complexos do Grupo Controle (figuras 10 e 11) e do Grupo Experimental (figuras 12 e 13) durante a ambientação e exposição, respectivamente, apresentam amplitudes entre -2 e +2 mV de energia. O domínio das bandas de frequência diferem inicialmente quando submetidos aos estímulos neutro, G.CTRL, e aversivo, G.EXPT. As diferenças são observadas no domínio das altas frequências, principalmente para a faixa de frequência da banda 04, com o aumento da amplitude energética para o G.EXPT que foi exposto ao estímulo aversivo, no treino. A comparação entre o resultado da exposição para o G.CTRL e G.EXPT é realizada durante a análise de densidade de espectro potencial.

5.1.1 Sinal complexo – Grupo Controle

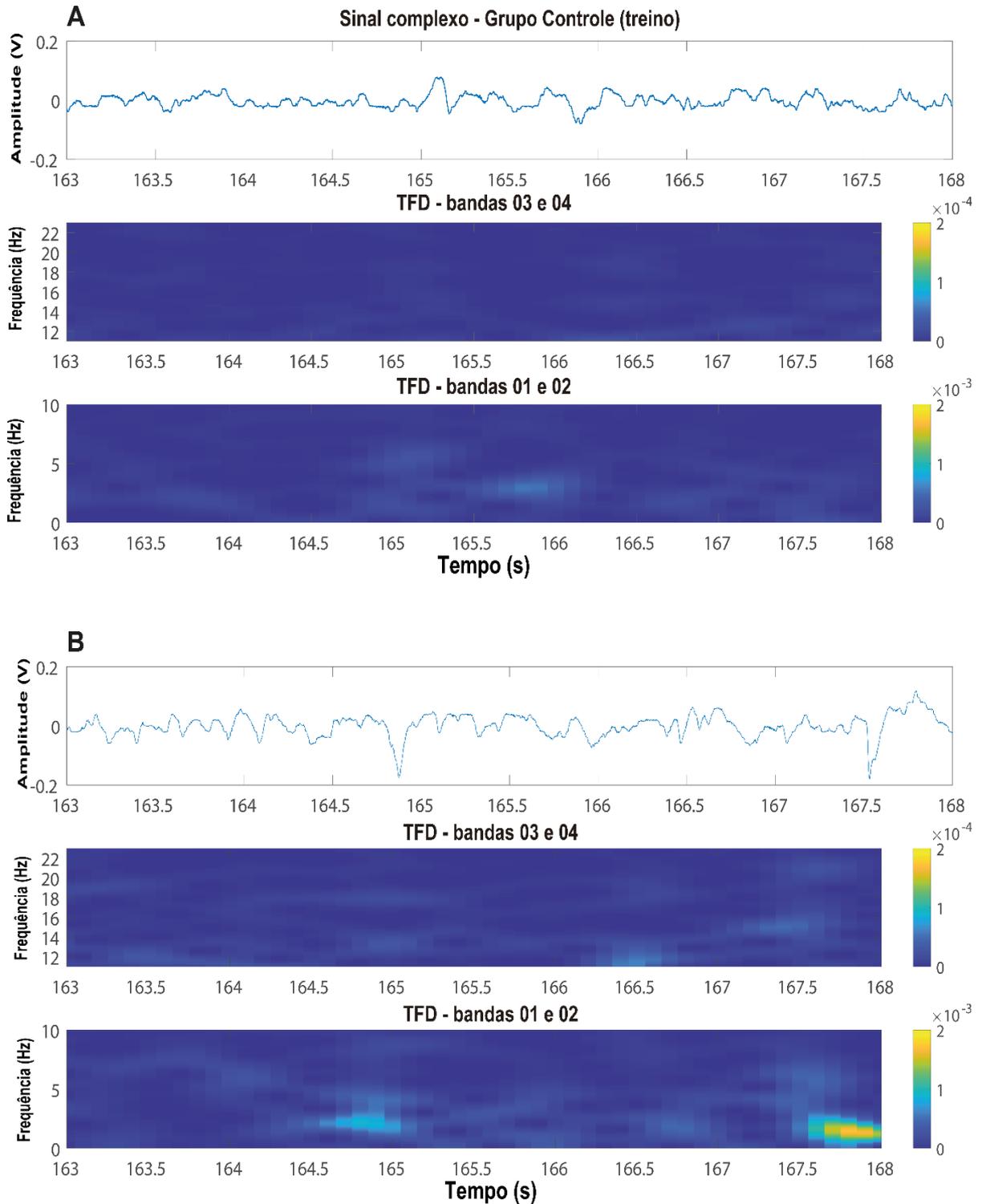


Figura 10 – Sinal complexo: exemplo da amostra do grupo - animal 06 - G. controle – no treino – em **A**: ambientação; em **B**: exposição; tempo de 5 segundos. **A Transformada de Fourier Discreta (TFD):** As análises exibem ilhas com maior amplitude e demonstra a região de domínio de frequências de oscilações lentas entre 0 - 0,03 - 23 Hz da taxa de amostragem limite de 250 Hz. A janela de tempo de 5 segundos exhibe as ilhas que fragmentamos em bandas de frequência de domínio. Quatro bandas foram determinadas a partir dos picos de curvas do sinal: banda 01 de 1 – 5 Hz, banda 02 de 6 – 10 Hz, banda 03 de 11 – 17 Hz e banda 04 de 18 – 23 Hz. A escala caracteriza a amplitude (V) da intensidade do sinal.

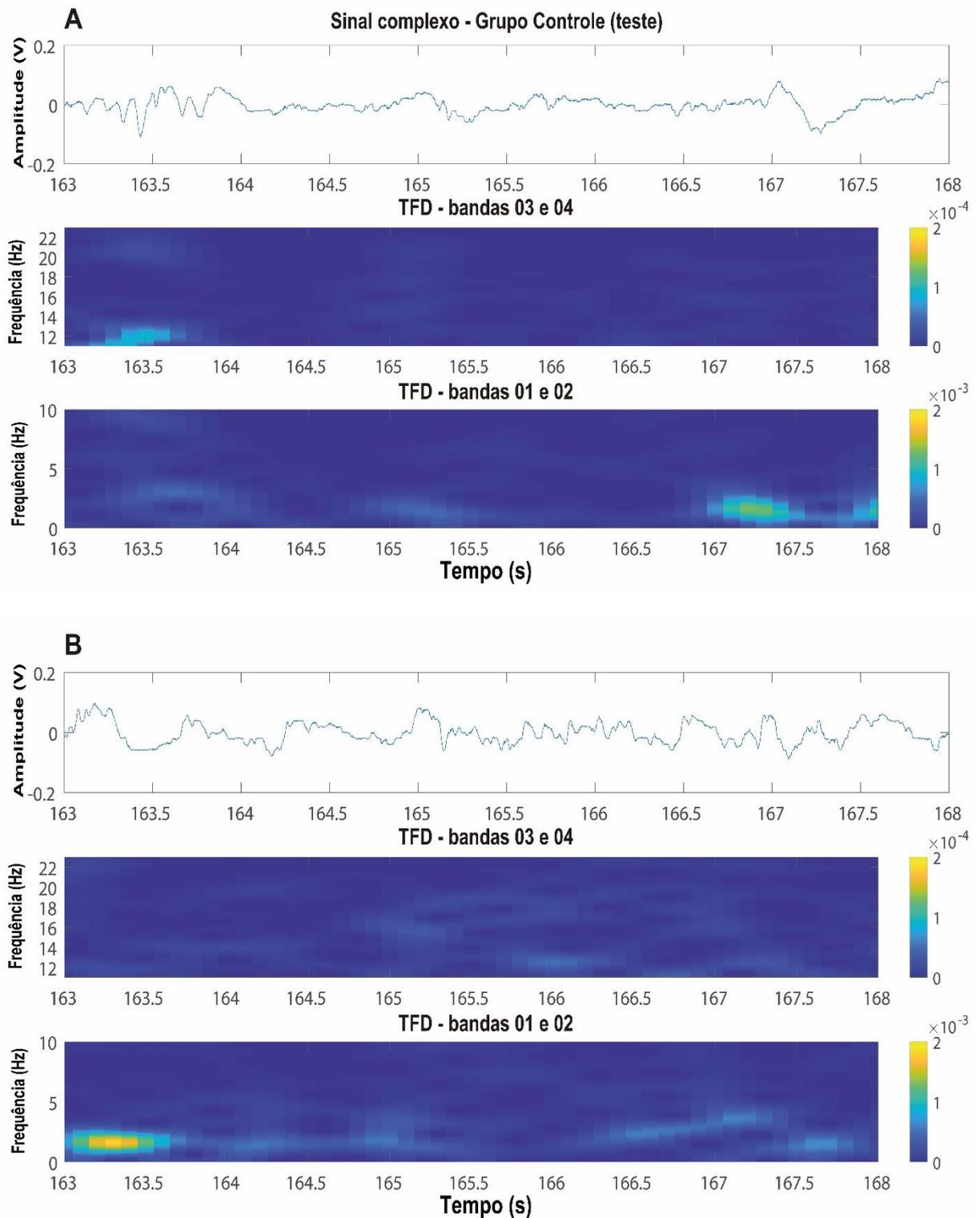


Figura 11 – Sinal complexo: exemplo da amostra do grupo - animal 06 - G. controle – no teste – em **A:** ambientação; em **B:** exposição; tempo de 5 segundos. **A Transformada de Fourier Discreta (TFD):** As análises exibem ilhas com maior amplitude e demonstra a região de domínio de frequências de oscilações lentas entre 0 - 0,03 - 23 Hz da taxa de amostragem limite de 250 Hz. A janela de tempo de 5 segundos exhibe as ilhas que fragmentamos em bandas de frequência de domínio. Quatro bandas foram determinadas a partir dos picos de curvas do sinal: banda 01 de 1 – 5 Hz, banda 02 de 6 – 10 Hz, banda 03 de 11 – 17 Hz e banda 04 de 18 – 23 Hz. A escala caracteriza a amplitude (V) da intensidade do sinal.

5.1.2 Sinal complexo – Grupo Experimental

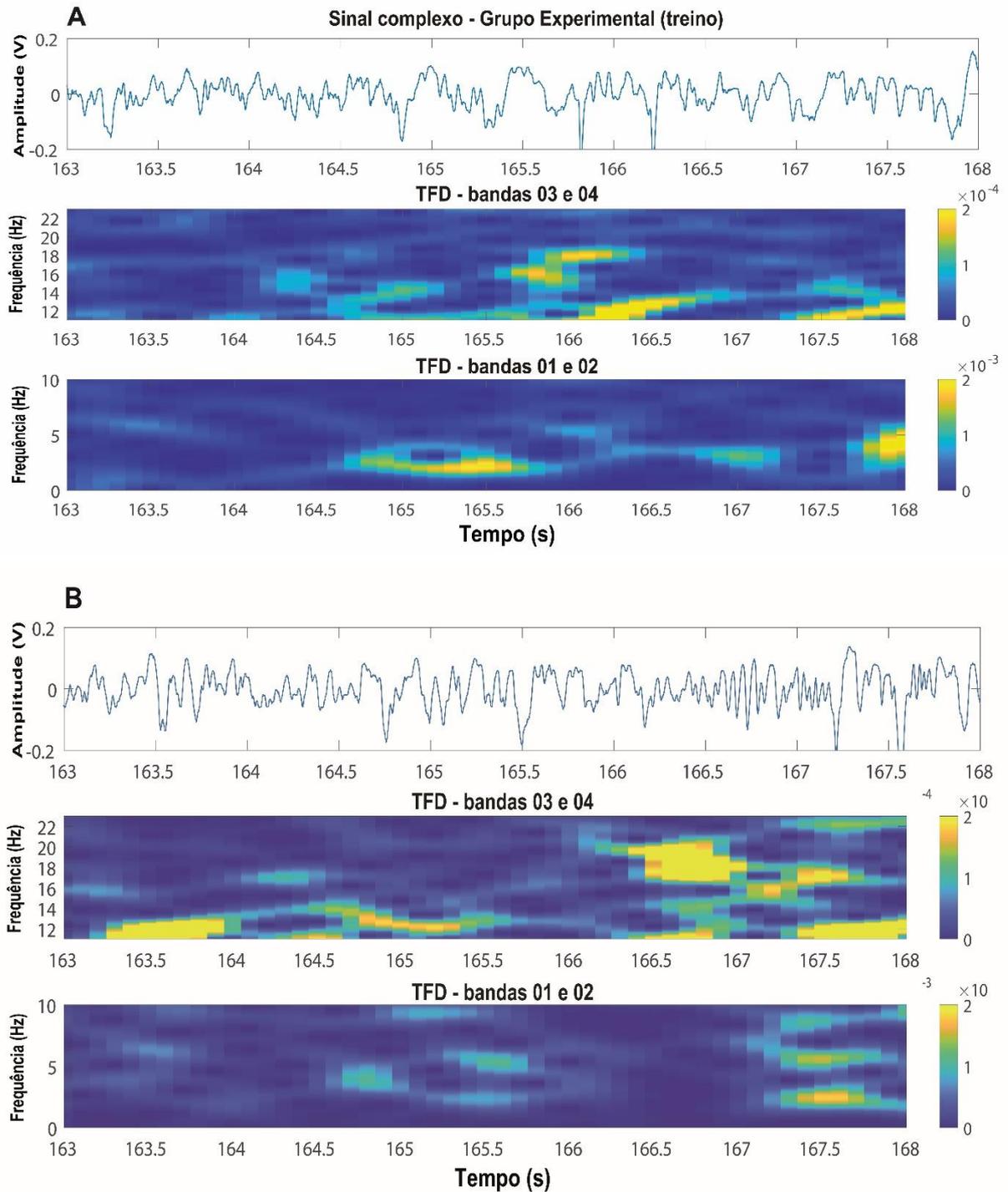


Figura 12 – Sinal complexo: exemplo da amostra do grupo - animal 11 - G. experimental – no treino – em **A:** ambientação; em **B:** exposição; tempo de 5 segundos. **A Transformada de Fourier Discreta (TFD):** As análises exibem ilhas com maior amplitude e demonstra a região de domínio de frequências de oscilações lentas entre 0 - 0,03 - 23 Hz da taxa de amostragem limite de 250 Hz. A janela de tempo de 5 segundos exhibe as ilhas que fragmentamos em bandas de frequência de domínio. Quatro bandas foram determinadas a partir dos picos de curvas do sinal: banda 01 de 1 – 5 Hz, banda 02 de 6 – 10 Hz, banda 03 de 11 – 17 Hz e banda 04 de 18 – 23 Hz. A escala caracteriza a amplitude (V) da intensidade do sinal.

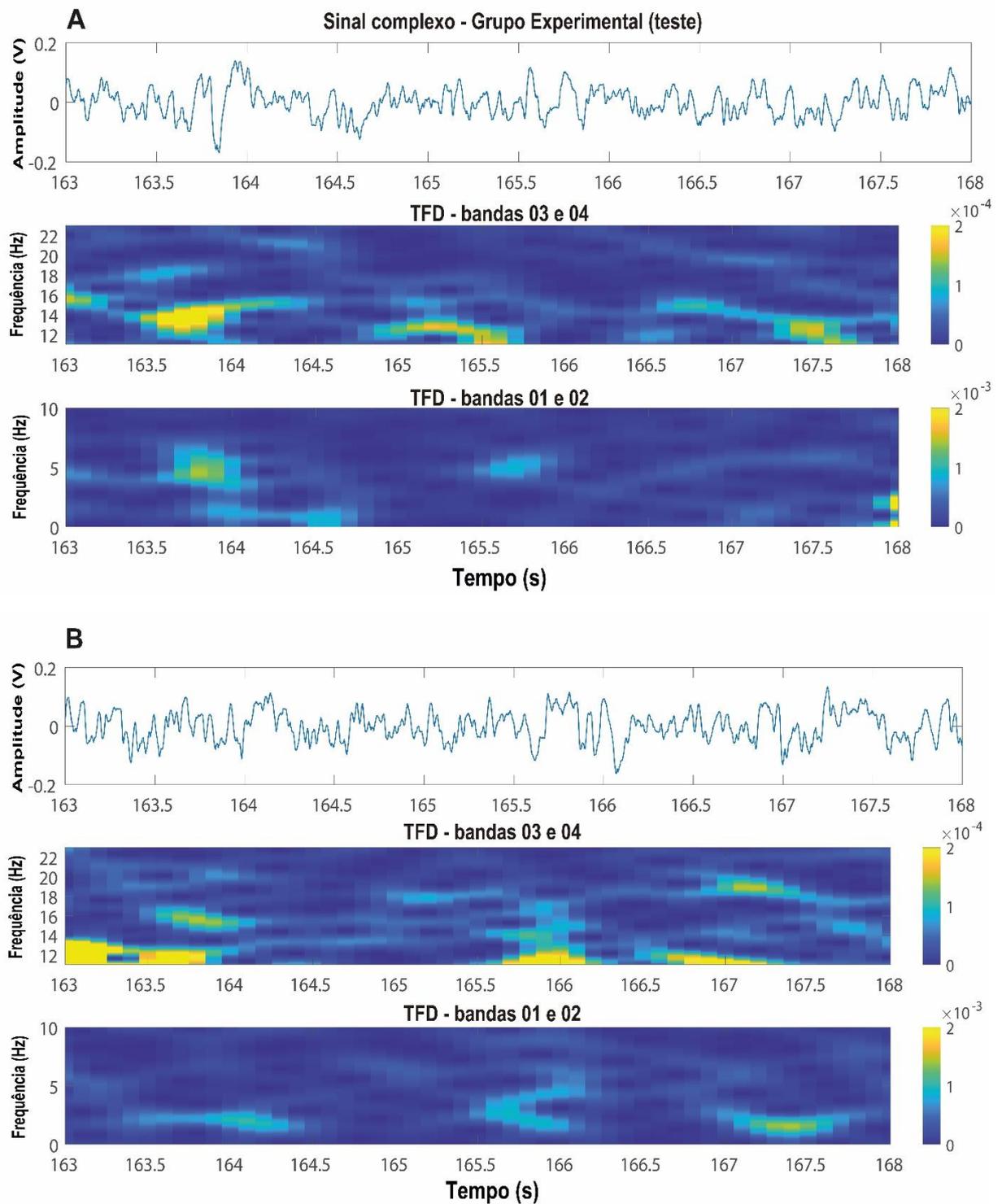


Figura 13 – Sinal complexo: exemplo da amostra do grupo - animal 11 - G. experimental – no teste – em **A:** ambientação; em **B:** exposição; tempo de 5 segundos. **A Transformada de Fourier Discreta (TFD):** As análises exibem ilhas com maior amplitude e demonstra a região de domínio de frequências de oscilações lentas entre 0 - 0,03 - 23 Hz da taxa de amostragem limite de 250 Hz. A janela de tempo de 5 segundos exhibe as ilhas que fragmentamos em bandas de frequência de domínio. Quatro bandas foram determinadas a partir dos picos de curvas do sinal: banda 01 de 1 – 5 Hz, banda 02 de 6 – 10 Hz, banda 03 de 11 – 17 Hz e banda 04 de 18 – 23 Hz. A escala caracteriza a amplitude (V) da intensidade do sinal.

5.2 Densidade de espectro de potência (DEP)

O sinal atribuído à análise de densidade de espectro permite uma análise entre as condições de AMB vs. EXP, no dia de treino e teste. O perfil eletrofisiológico dos lagartos na TFD preserva as características na DEP e sustenta bandas de maior domínio no tempo e maior densidade, as bandas foram divididas em banda 01 (1-5 Hz), banda 02 (6-10 Hz), banda 03 (11-17 Hz) e banda 04 (18-23 Hz).

5.2.1 Densidade de espectro de potência (DEP) - Grupo Controle

O grupo controle exhibe o domínio das quatro bandas expostas no treino (figura 14-A) e teste (figura 14-B). No treino (figura 15-A), a Anova mista não revelou efeito de condição (AMB e. EXP). Nas condições: AMB vs. EXP, mostrou efeito de condição para banda 01 [F (1,40) = 6,45, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,131$ e poder = 0,955] e banda 04 [F (1,40) = 11,53, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,115$ e poder = 0,925], mas não para a banda 02 [F (1,40) = 2,01, $p > 0,16$] e banda 03 [F (1,40) = 2,49, $p > 0,02$]. Já no teste (figura 15-B), a Anova mista, não revelou efeito de condição (AMB e EXP) para nenhuma das bandas analisadas: banda 01 [F (1,40) = 0,07 e $p = 0,78$], banda 02 [F (1,40) = 0,0038 e $p = 0,95$], banda 03 [F (1,40) = 0,008 $p = 0,928$], banda 04 [F (1,40) = 0,008 e $p = 0,928$].

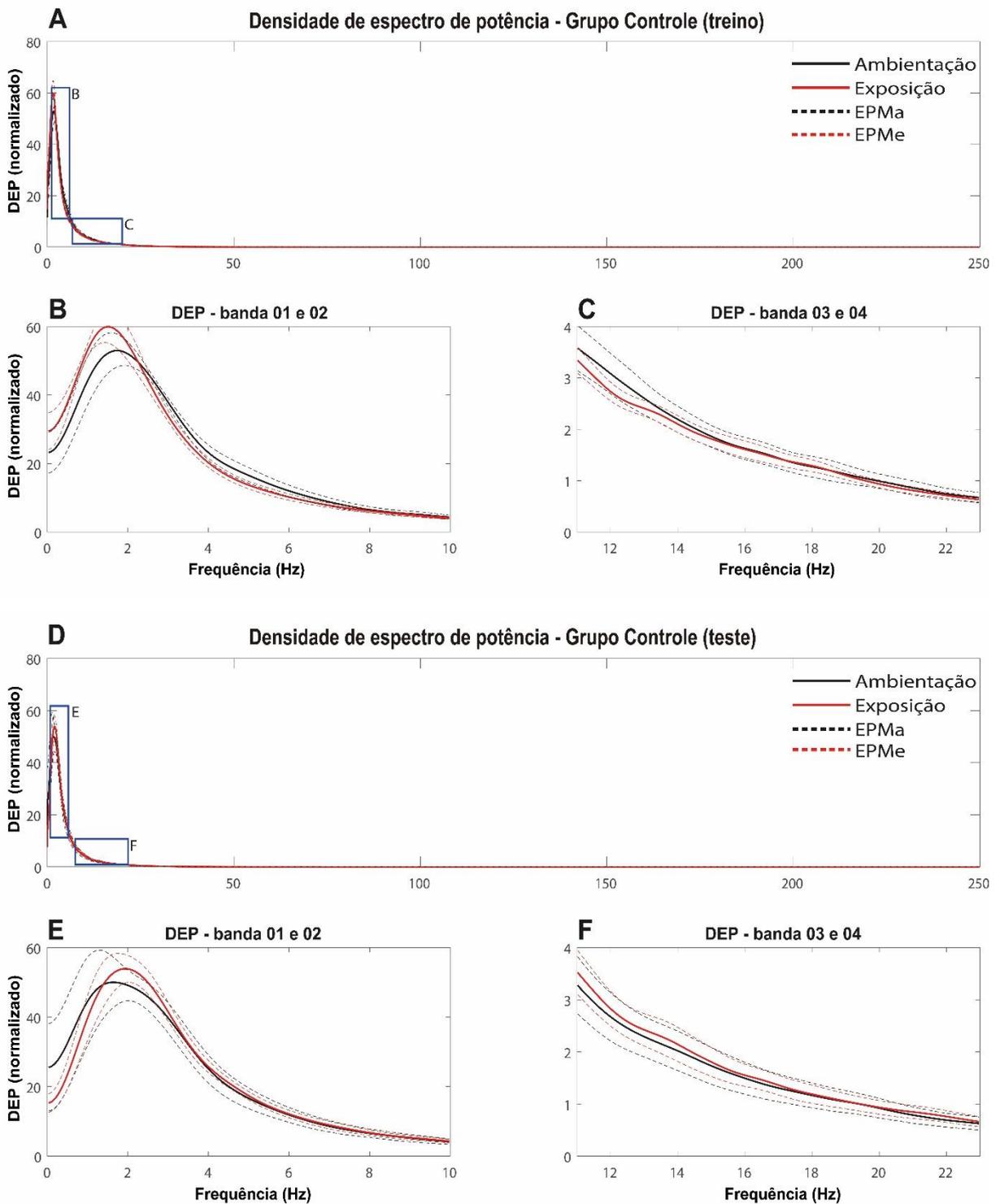


Figura 14 - Densidade de espectro: análise da densidade de frequências por sua potência média de grupo – em **A:** Grupo Controle – treino, **B:** Seleção da banda 01 (1 a 5 Hz) e banda 02 (6-10 Hz), **C:** Seleção da banda 03 (11 a 17 Hz) e banda 04 (18-23 Hz); em **D:** Grupo Controle – teste, **E:** Seleção da banda 01 (1 a 5 Hz) e banda 02 (6-10 Hz), **F:** Seleção da banda 03 (11 a 17 Hz) e banda 04 (18-23 Hz). A disposição dos dados diferencia a resposta dos lagartos quanto à condição: Ambientação versus Exposição (estímulo neutro) \pm erro padrão da média. As imagens exibem o dado analisado até a frequência de corte, 250 Hz, e exposta as bandas de interesse 01, 02, 03 e 04.

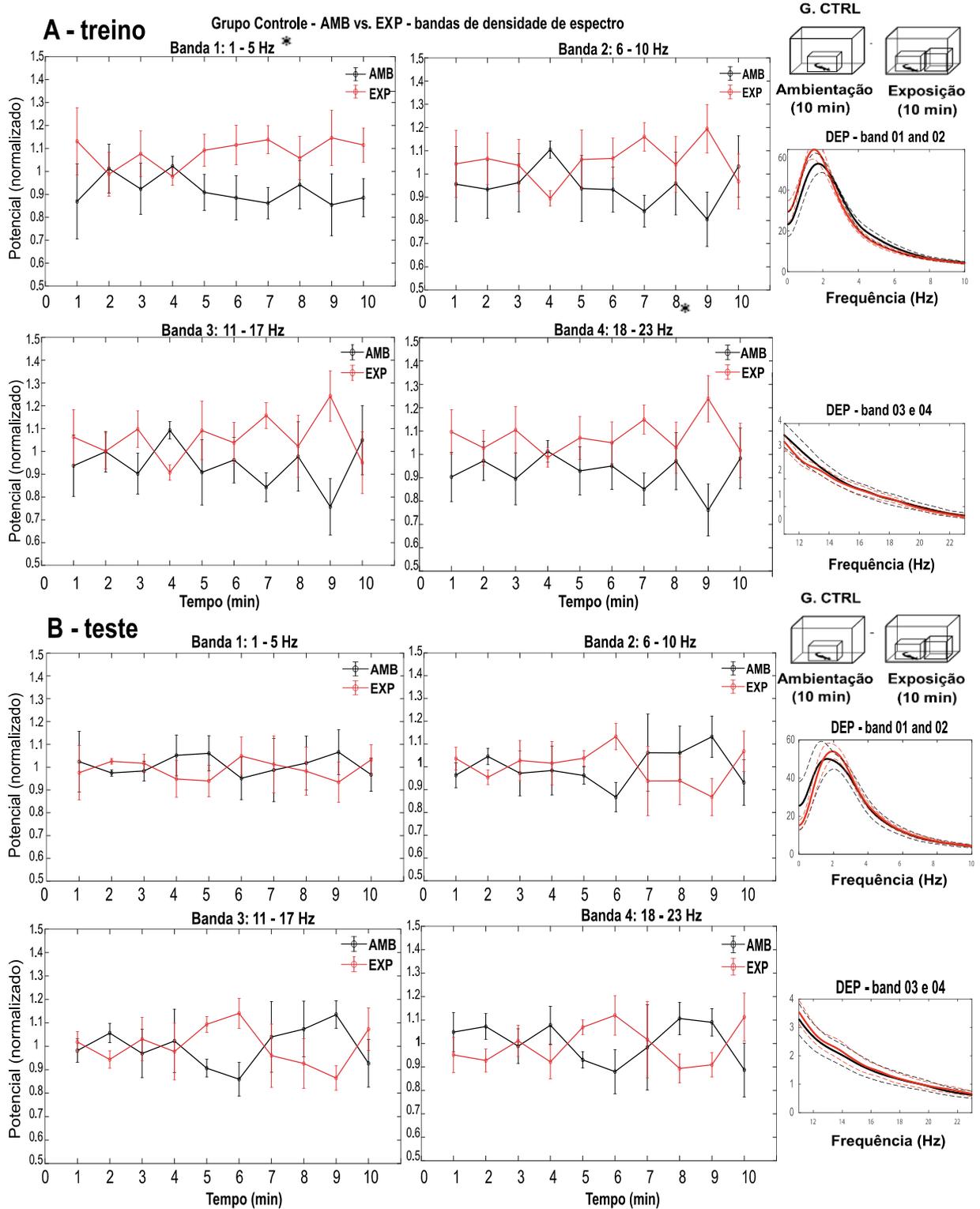


Figura 15 – Densidade de espectro - Anova mista: em **A:** Grupo Controle – treino; em **B:** Grupo Controle - teste. Dados do potencial normalizado das condições Ambientação vs. Exposição, ao longo dos 10 minutos, expressos em média e erro padrão da média.

5.2.2 Densidade de espectro de potência (DEP) – Grupo Experimental

O grupo experimental exhibe o domínio das quatro bandas expostas no treino (figura 16-A) e teste (figura 16-B). No treino (figura 17-A), a Anova mista, revelou efeito de condição (AMB e EXP) para banda 01 [$F(1,40) = 11,00335$, $p = 0,00194$, $\eta^2 = 0,166$ e poder = 0,873], banda 02 [$F(1,40) = 7,272258$, $p = 0,0102$, $\eta^2 = 0,121$ e poder = 0,74], banda 03 [$F(1,40) = 5,92662$, $p = 0,01947$, $\eta^2 = 0,109$ e poder = 0,689] e banda 04 [$F(1,40) = 31,21368$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,398$ e poder = 1]. Já no teste (figura 17-B) a Anova mista, revelou efeito de condição (AMB e EXP) para banda 04 [$F(1,40) = 4,0931852$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,075$ e poder = 0,765], mas não para banda 01 [$F(1,40) = 0,12$ e $p = 0,73163$], banda 02 [$F(1,40) = 0,3951$ e $p = 0,5332$] e banda 03 [$F(1,40) = 0,08$ e $p = 0,7706$].

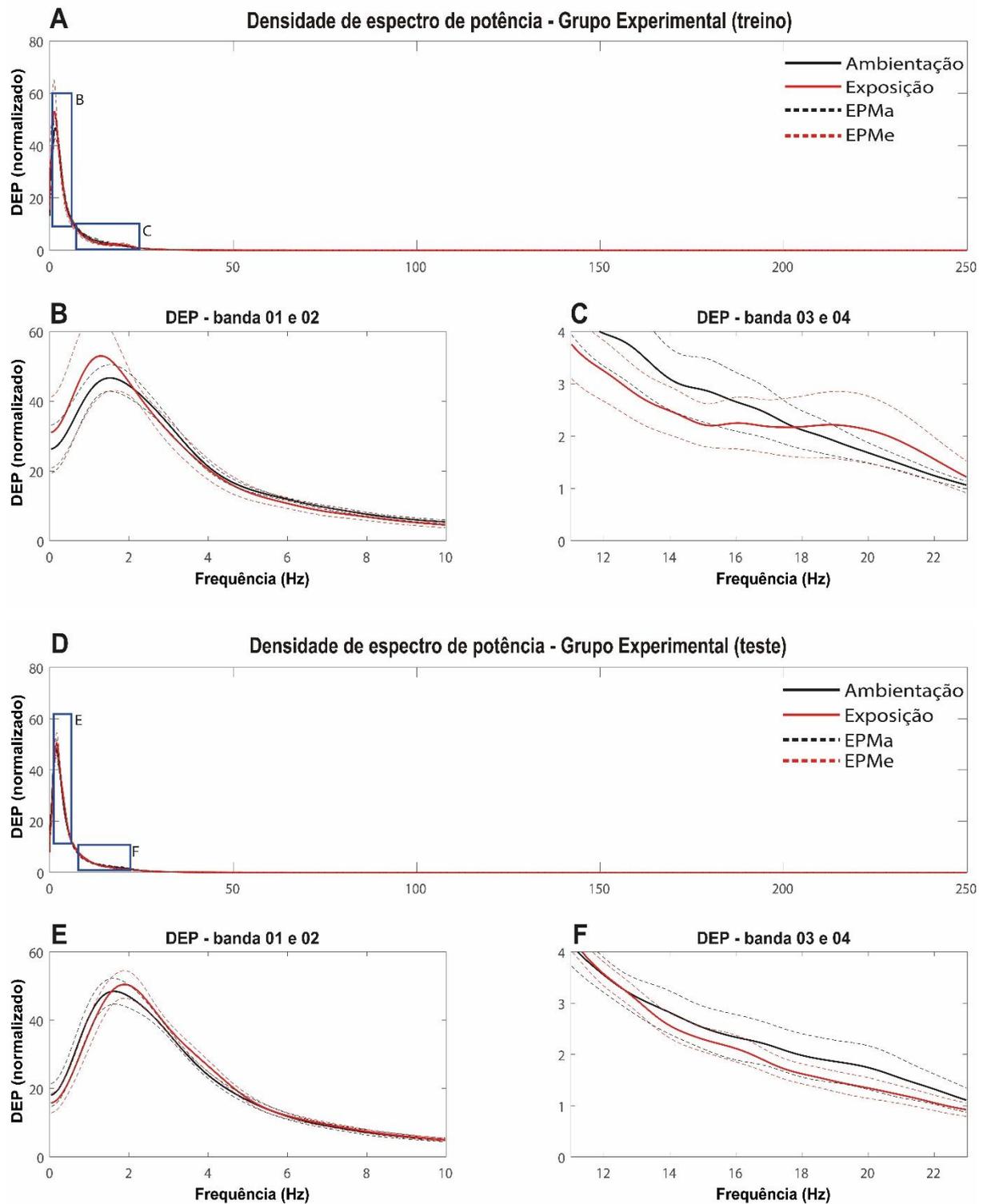


Figura 16 - Densidade de espectro: análise da densidade de frequências por sua amplitude média de grupo – em **A:** Grupo Experimental – treino, **B:** Seleção da banda 01 (1 a 5 Hz) e banda 02 (6-10 Hz), **C:** Seleção da banda 03 (11 a 17 Hz) e banda 04 (18-23 Hz); em **D:** Grupo Experimental – teste, **E:** Seleção da banda 01 (1 a 5 Hz) e banda 02 (6-10 Hz), **F:** Seleção da banda 03 (11 a 17 Hz) e banda 04 (18-23 Hz). A disposição dos dados diferencia a resposta dos lagartos quanto à condição: Ambientação versus Exposição (estímulo neutro) \pm erro padrão da média. As imagens exibem o dado analisado até a frequência de corte, 250 Hz, e exposta as bandas de interesse 01, 02, 03 e 04.

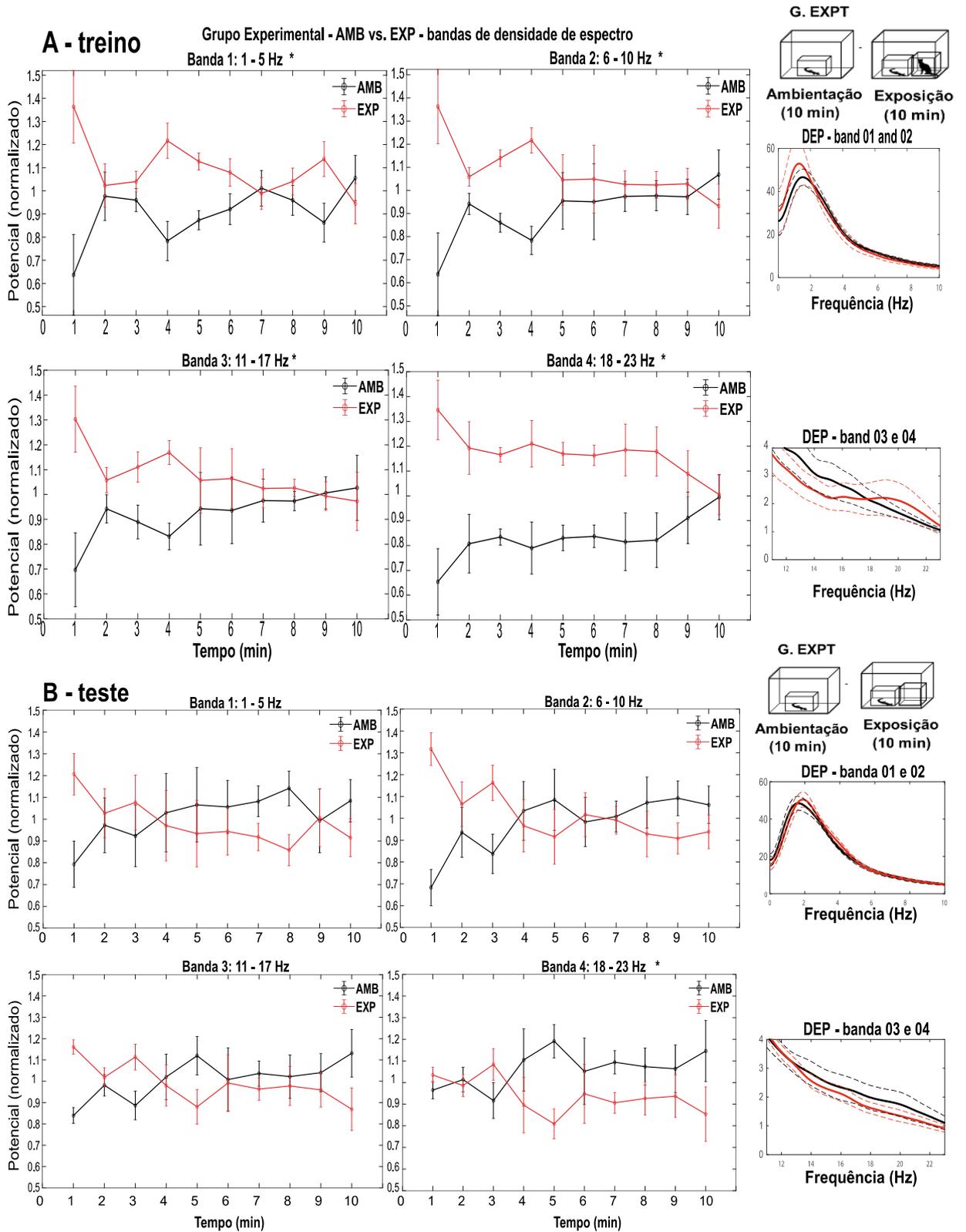


Figura 17 – Densidade de espectro - Anova mista: em **A:** Grupo Experimental – treino; em **B:** Grupo Experimental - teste. Dados do potencial normalizado das condições Ambientação vs. Exposição, ao longo dos 10 minutos, expressos em média e erro padrão da média.

5.2.3 Densidade de espectro de potência (DEP) – Grupo Controle vs. Grupo Experimental

Comparamos o efeito da exposição no G.CTRL e G.EXPT para avaliar se há diferença entre estímulo neutro e aversivo no treino e se o efeito da exposição ao aversivo é continuada para o teste com exposição dos grupos ao estímulo neutro.

No treino (figura 18-A), a ANOVA mista revelou efeito de condição (ESTÍMULO NEUTRO (EN) e ESTÍMULO AVERSIVO (EA)). Nas condições: EN vs. EA houve efeito de condição para banda 03 [$F(1,40) = 5,64$, $p = 0,0225$, $\eta^2 = 0,12$ e poder = 0,733] e banda 04 [$F(1,40) = 14,49$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,263$ e poder = 0,987], não houve efeito de condição para banda 01 [$F(1,40) = 0,678$ e $p = 0,4149$] e banda 02 [$F(1,40) = 2,88$, $p = 0,0974$]. Já no teste (figura 18-B), a ANOVA mista revelou efeito de condição (EN e EA). Nas condições: EN vs. EA houve efeito de condição para banda 04 [$F(1,40) = 5,29$, $p = 0,0268$, $\eta^2 = 0,114$ e poder = 0,711], mas não houve efeito para a banda 01 [$F(1,40) = 0,4152$ e $p = 0,5229$], banda 02 [$F(1,89) = 1,52$ e $p = 0,2246$] e banda 03 [$F(1,40) = 4,03$, $p = 0,0515$].

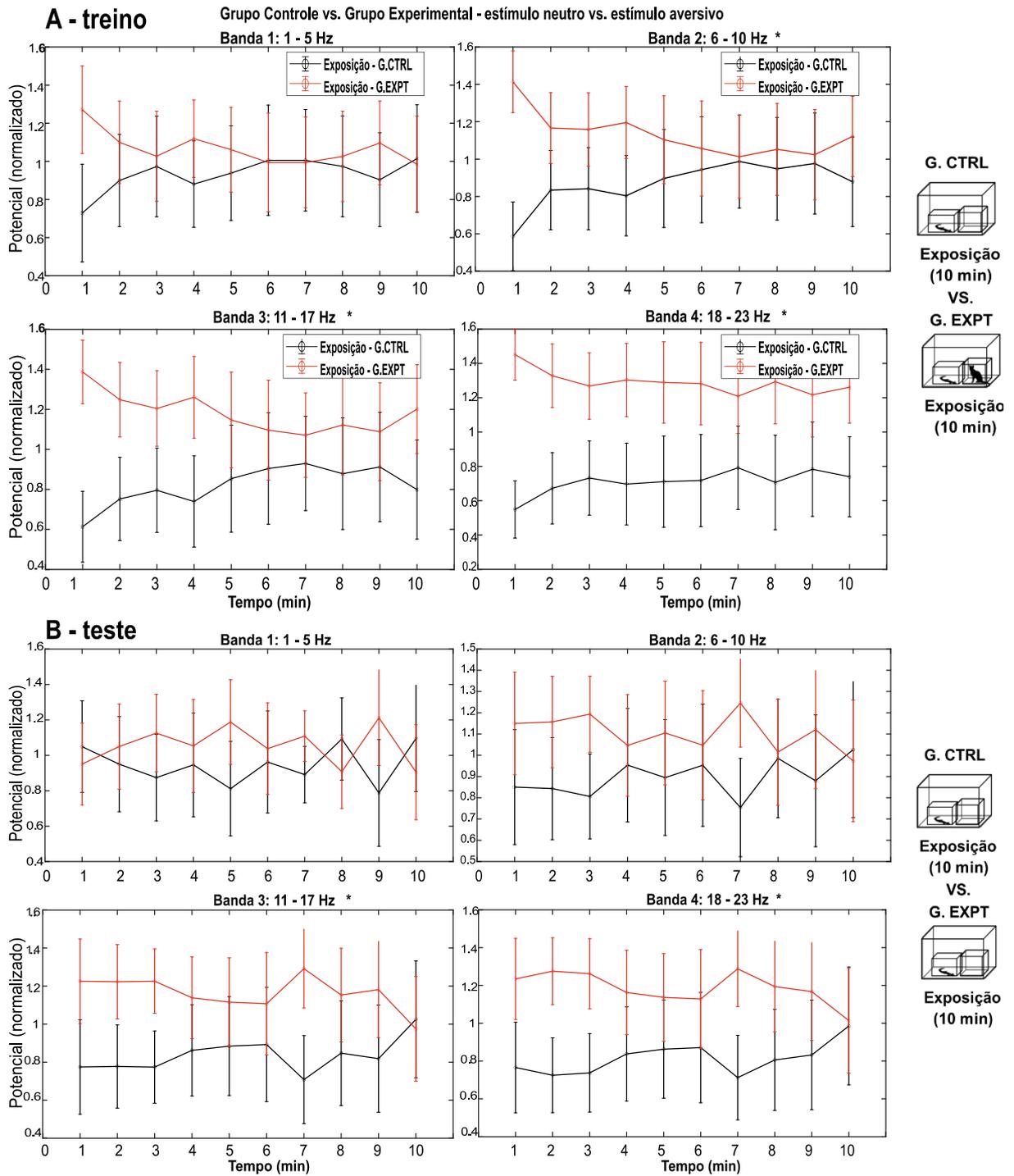


Figura 18 - Densidade de espectro - Anova mista: em A: Grupo Controle vs. Grupo Experimental, no treino; em B: Grupo Controle vs. Grupo Experimental, no teste. Dados do potencial normalizado das condições Estímulo neutro vs. Estímulo aversivo, ao longo dos 10 minutos, expressos em média e erro padrão da média.

5.3 Acoplamento de frequência cruzada (AFC)

Os dados selecionados em acordo à situação de acoplamento de baixa frequência e alta frequência, inicialmente analisados na pré-seleção das bandas, figuras 6, 7, 8 e 9: 2-4, 4-8, 20-50 e 50-80 Hz, para um dado segmento de tempo escolhido aleatoriamente para os dois grupos: G.CRTL (figura 19) e G.EXPT (figura 23). A análise das passagens de filtros aponta a distribuição de faixas de frequências, que estão presentes durante a tarefa realizada.

5.3.1 Acoplamento de frequência cruzada (AFC) – Grupo Controle

Na sequência de AFC para o grupo Controle, apresenta-se as regiões objeto de interesse (ROI) que foi calculada a força de modulação entre os acoplamentos de fase e amplitude. As regiões de interesse foram: ROI-1 (fase 2-4 Hz e amplitude 20-50 Hz), ROI-2 (fase 2-4 Hz e amplitude 50-80 Hz), ROI-3 (fase 4-8 Hz e amplitude 20-50 Hz) e ROI-4 (fase 4-8 Hz e amplitude 50-80 Hz) e apresentamos a força de acoplamento delta (FAD) e força de acoplamento teta (FAT) nas situações de treino (AMB vs. EXP) e teste (AMB vs. EXP) (figura 20).

Sobre FAD e FAT, apresenta-se a distribuição de densidade de pontos com maior amplitude durante o treino e teste. O FAD e FAT mostram como o domínio da faixa de 2 a 8 Hz é participativo e desempenha a relação com a força de modulação em frequências de 20 a 80 Hz (figura 21) para o G.CTRL.

Para o G.CTRL no treino, a ANOVA mista revelou efeito de condição (AMB e EXP) (figura 22-A). Na situação das condições: AMB e EXP, não houve efeito na primeira interação da região de interesse (ROI-1-FAD) [$F(1,40) = 0,2694$ e $p = 0,6065$], na segunda interação de região de interesse (ROI-2-FAD) [$F(1,40) = 0,0307$ e $p = 0,8617$], na terceira interação de região de interesse (ROI-3-FAT) [$F(1,40) = 0,5788$ e $p = 0,4512$], na quarta interação de região de interesse (ROI-4-FAT) [$F(1,40) = 2,7288$, $p = 0,1063$].

Para o teste, a ANOVA mista revelou efeito nas condições AMB e EXP (figura 22-B). Na situação das condições: AMB vs. EXP, não houve efeito na primeira interação da região de interesse (ROI-1-FAD) [$F(1,40) = 1,0481$ e $p = 0,3121$], na segunda interação de região de interesse (ROI-2-FAD) [$F(1,40) = 1,4292$ e $p = 0,2389$], na terceira interação de região de interesse (ROI-3-FAT) [$F(1,40) = 3,3125$ e $p = 0,0762$], na quarta interação de região de interesse (ROI-4-FAT) [$F(1,40) = 1,3354$, $p = 0,2546$].

Não foram revelados efeitos de tempo pela análise da Anova mista.

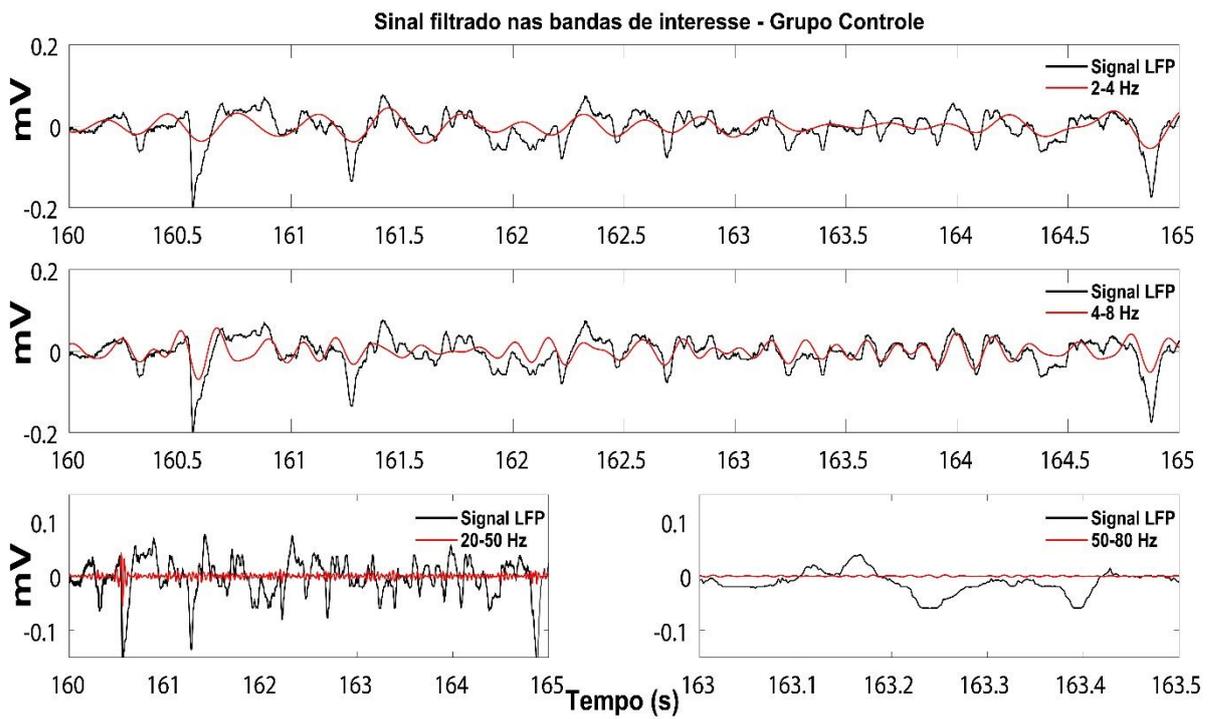


Figura 19 – Avaliação das bandas de frequência presentes no sinal: Grupo Controle: sinal bruto com filtros nas respectivas bandas de interesse de fase: banda de frequência 2-4 Hz e 4-8 Hz; e amplitude: nas bandas 20-50 Hz e 50-80 Hz.

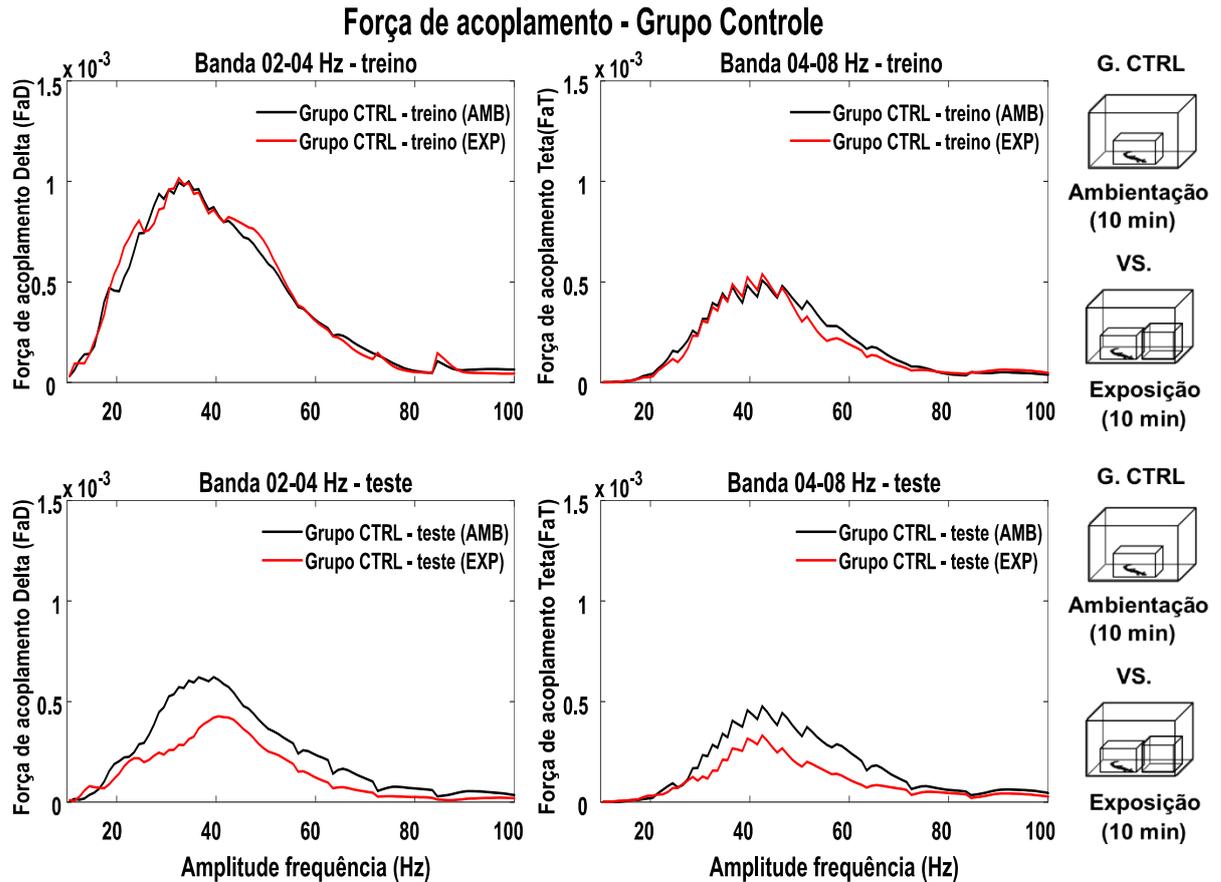


Figura 20 - Avaliação da força de acoplamento da frequência cruzada: Grupo controle nas duas condições: AMB vs. EXP. Na esquerda os acoplamentos de fase e amplitude, na banda Delta (2-4 Hz) modulando a amplitude de frequências maiores: em cima amplitudes nas duas condições durante o dia de treino, abaixo amplitudes nas duas condições durante o dia de teste. Na direita os acoplamentos de fase e amplitude, na banda Delta (4-8 Hz) modulando a amplitude de frequências maiores: em cima amplitudes nas duas condições durante o dia de treino, abaixo amplitudes nas duas condições durante o dia de teste. Na direita o período metodológico que dispõe os resultados do centro e da esquerda.

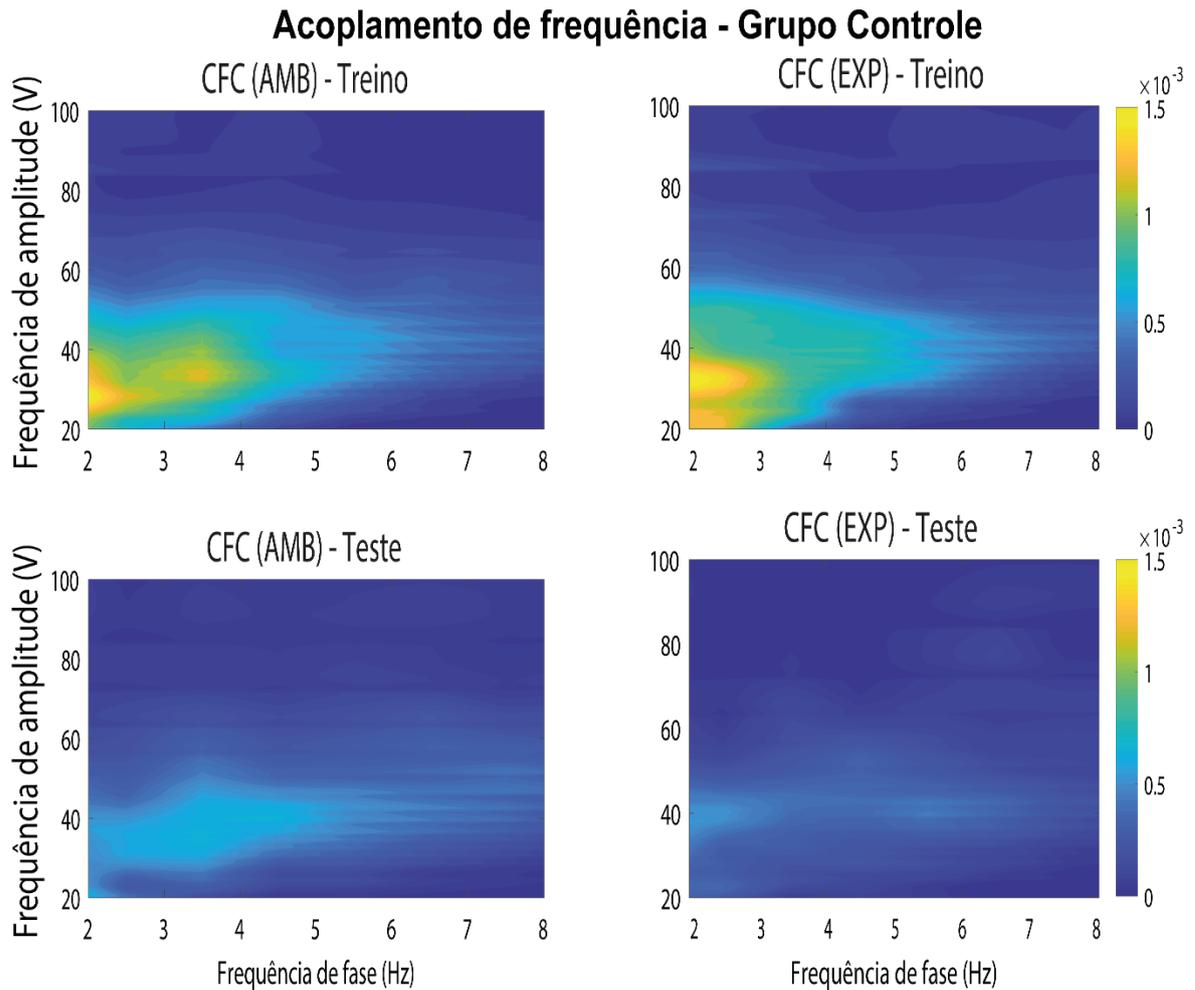


Figura 21 – Acoplamento de frequência cruzada: Grupo Controle nas duas condições: AMB vs. EXP. Em cima está representada a comparação da força de acoplamento das fases de baixa frequência (2-8 Hz) com a modulação de amplitudes de frequências maiores (20-100 Hz) durante o dia do treino. Abaixo está representada a comparação da força de acoplamento das fases de baixa frequência (2-8 Hz) com a modulação de amplitudes de frequências maiores (20-100 Hz) durante o dia o teste.

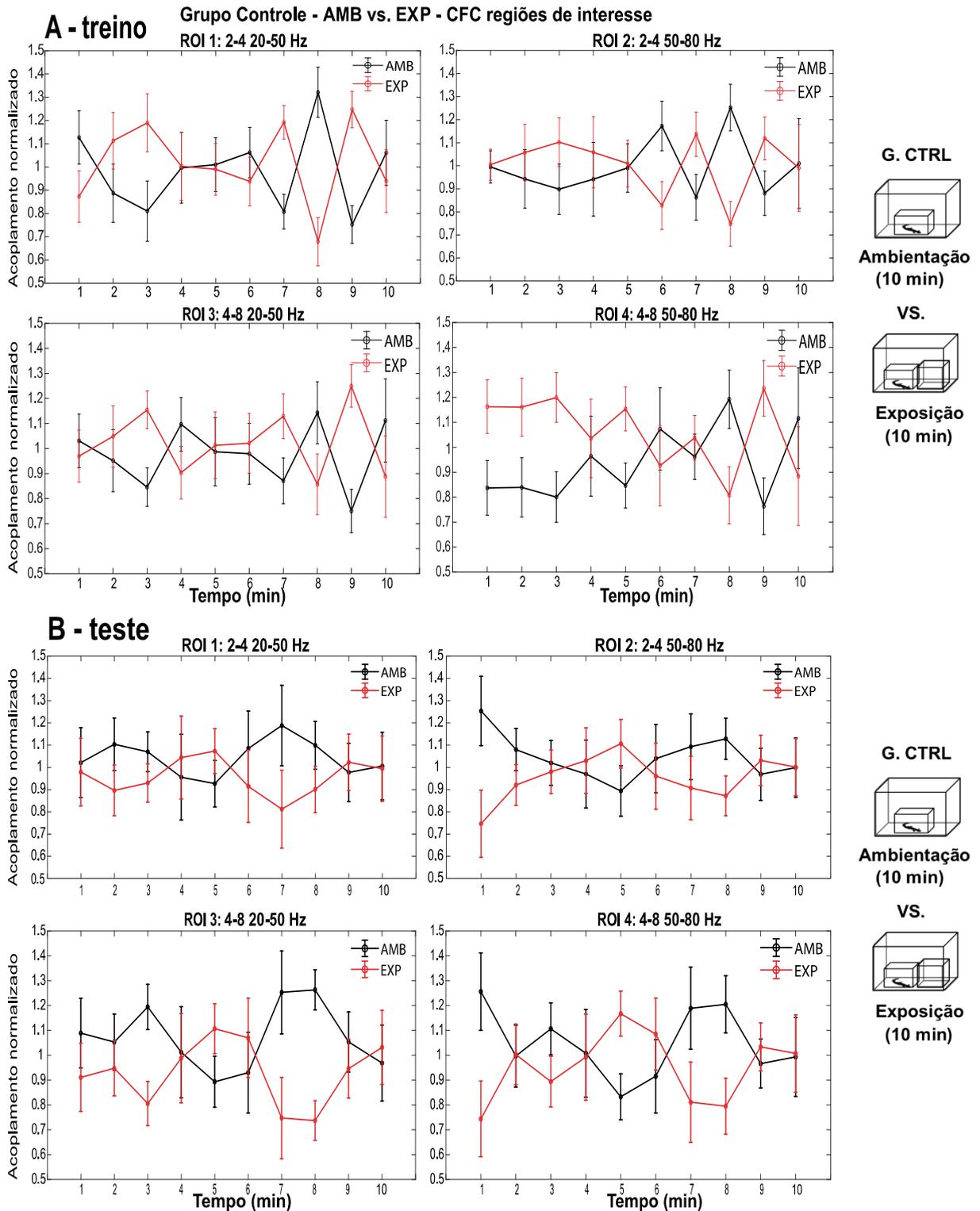


Figura 22 – CFC regiões de interesse – ANOVA de duas vias: em **A:** Grupo Controle, no treino; em **B:** Grupo Controle no teste: em cima potencial normalizado para as regiões de interesse ROI-1 e ROI-2 para acoplamento de fase (2-4 Hz) e amplitudes (20-50 Hz e 50-80 Hz), abaixo potencial normalizado para as regiões de interesse ROI-3 e ROI-4 para acoplamento de fase (4-8 Hz) e amplitudes (20-50 Hz e 50-80 Hz).

5.3.2 Acoplamento de frequência cruzada (AFC) – Grupo Experimental

Na sequência de AFC para o grupo Experimental, apresenta-se as ROI: ROI-1 (fase 2-4 Hz e amplitude 20-50 Hz), ROI-2 (fase 2-4 Hz e amplitude 50-80 Hz), ROI-3 (fase 4-8 Hz e amplitude 20-50 Hz) e ROI-4 (fase 4-8 Hz e amplitude 50-80 Hz). Também apresentamos a FAD e FAT nas situações de treino (AMB e EXP) e teste (AMB e EXP) (figura 24).

Ao apresentar a densidade de distribuição de FAD e FAT sobre as condições de AMB vs. EXP no treino e teste, atesta-se que existe um aumento de força de acoplamento do treino que é sustentada no teste (figura 25).

Para o G.EXPT no treino, a ANOVA mista (figura 26-A) revelou efeito de condição para a força de acoplamento na primeira interação da ROI-1-FAD [$F(1,40) = 5,8152$, $p = 0,0206$, $\eta^2 = 0,114$ e poder = 0,711], na terceira interação da ROI-3-FAT [$F(1,40) = 10,9729$, $p = 0,0197$, $\eta^2 = 0,159$ e poder = 1] e na quarta interação da ROI-4-FAT [$F(1,40) = 9,2742$, $p = 0,0041$, $\eta^2 = 0,13$ e poder = 1], não houve efeito na segunda interação da ROI-2-FAD [$F(1,40) = 0,7229$ e $p = 0,4002$].

Para o G.EXPT no teste, a ANOVA mista (figura 26-B) revelou efeito de condição para a força de acoplamento: na terceira interação da ROI-3-FAT [$F(1,40) = 4,7835$, $p = 0,0346$, $\eta^2 = 0,061$ e poder = 1] e na quarta interação da ROI-4-FAT [$F(1,40) = 4,0932$, $p = 0,0497$, $\eta^2 = 0,054$ e poder = 1], não houve efeito na primeira interação da ROI-1-FAD [$F(1,40) = 0,0164$ e $p = 0,7458$] e da segunda interação da ROI-2-FAD [$F(1,40) = 1,1386$ e $p = 0,2923$].

Não foram revelados efeitos de tempo pela análise da Anova mista.

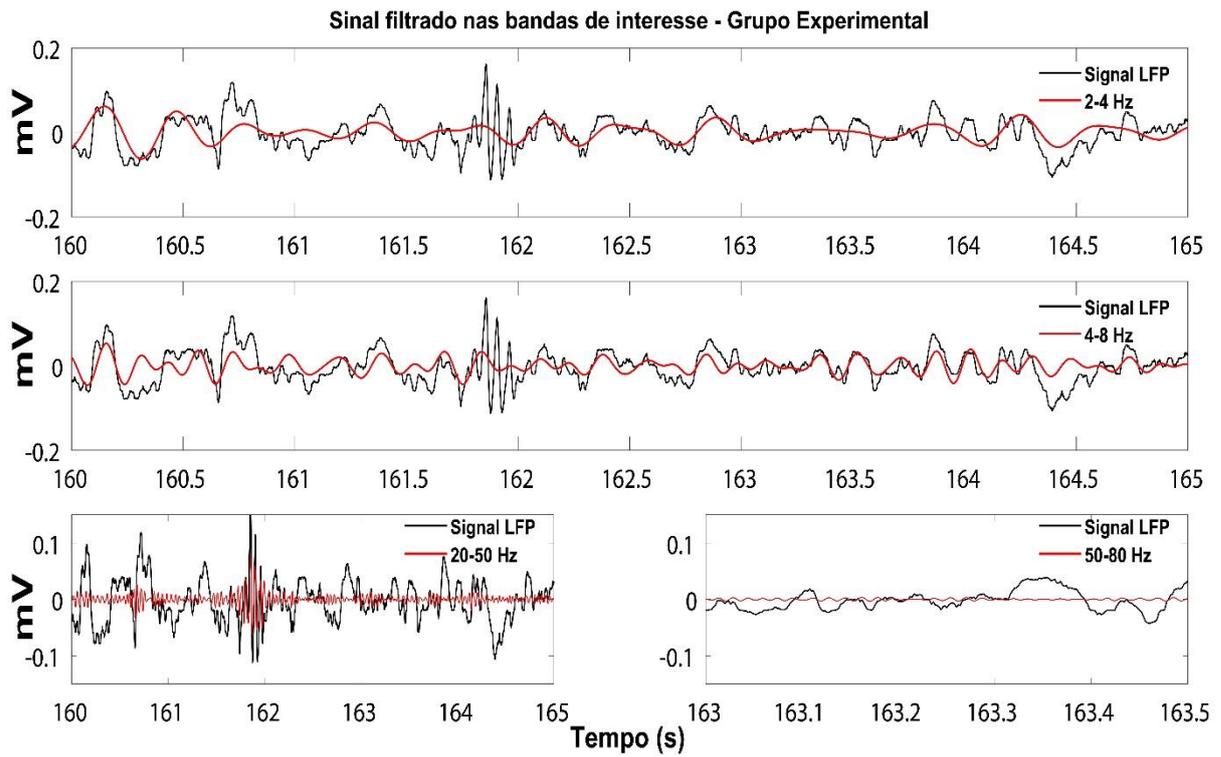


Figura 23 – Avaliação das bandas de frequência presentes no sinal: Grupo Experimental: sinal bruto com filtros nas respectivas bandas de interesse de fase: banda de frequência 2-4 Hz e 4-8 Hz; e amplitude: nas bandas 20-50 Hz e 50-80 Hz.

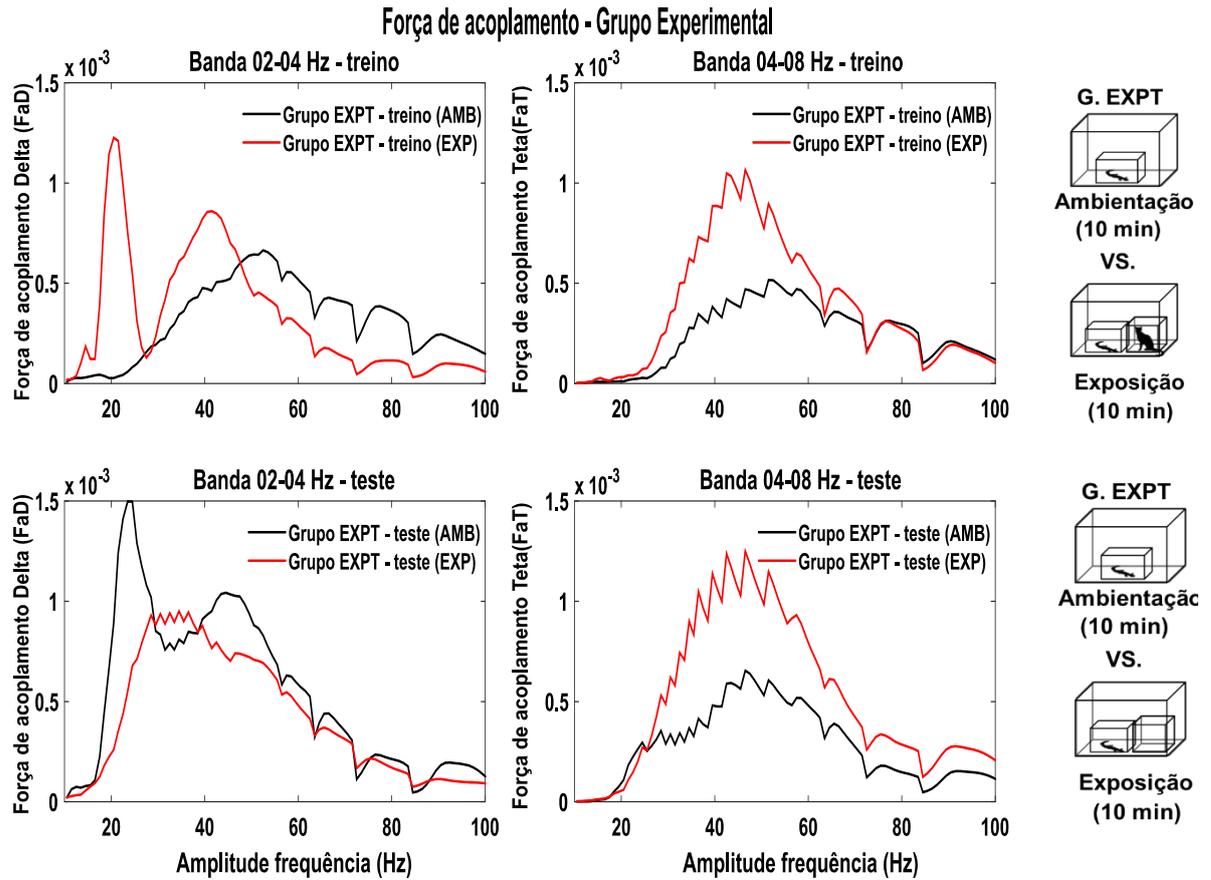


Figura 24 - Avaliação da força de acoplamento da frequência cruzada: Grupo experimental nas duas condições: AMB vs. EXP. Na esquerda os acoplamentos de fase e amplitude, na banda Delta (2-4 Hz) modulando a amplitude de frequências maiores: em cima amplitudes nas duas condições durante o dia de treino, abaixo amplitudes nas duas condições durante o dia de teste. No centro os acoplamentos de fase e amplitude, na banda Delta (4-8 Hz) modulando a amplitude de frequências maiores: em cima amplitudes nas duas condições durante o dia de treino, abaixo amplitudes nas duas condições durante o dia de teste. Na direita o período metodológico que dispõe os resultados do centro e da esquerda.

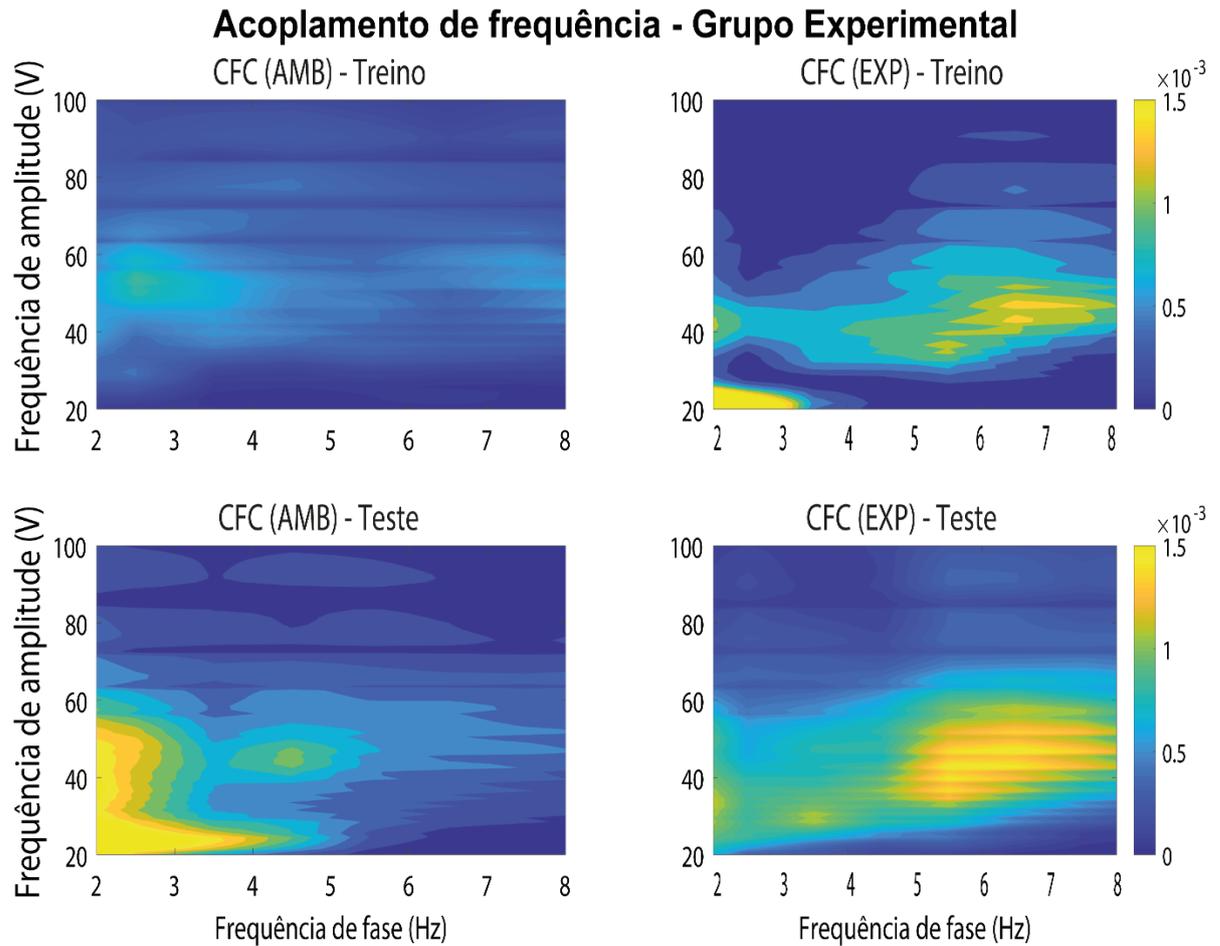


Figura 25 – Acoplamento de frequência cruzada: Grupo Experimental nas duas condições: AMB vs. EXP. Em cima está representada a comparação da força de acoplamento das fases de baixa frequência (2-8 Hz) com a modulação de amplitudes de frequências maiores (20-100 Hz) durante o dia do treino. Abaixo está representada a comparação da força de acoplamento das fases de baixa frequência (2-8 Hz) com a modulação de amplitudes de frequências maiores (20-100 Hz) durante o dia o teste.

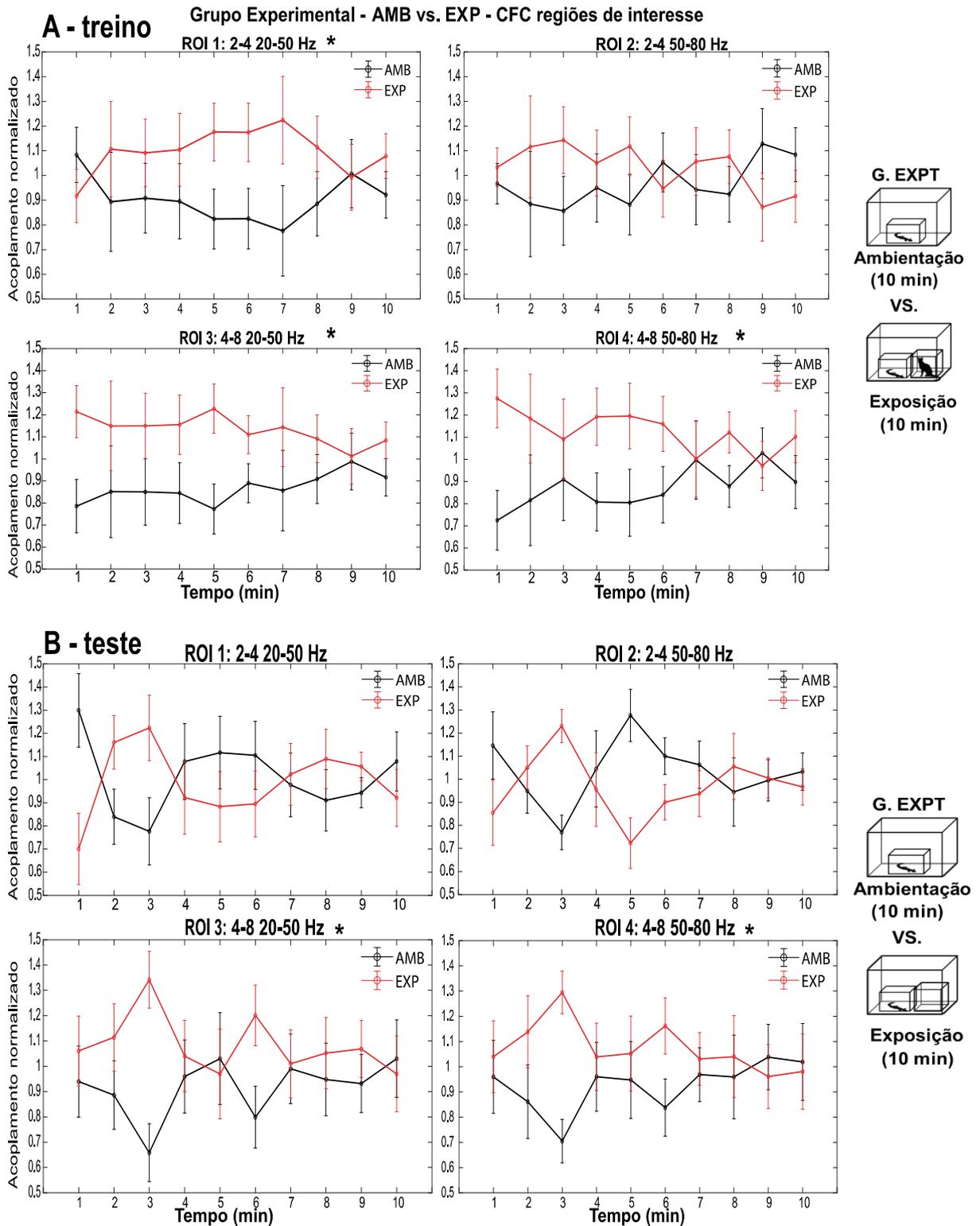


Figura 26 - CFC regiões de interesse – ANOVA mista: em A: Grupo Experimental, no treino; em B: Grupo Experimental no teste: em cima potencial normalizado para as regiões de interesse ROI-1 e ROI-2 para acoplamento de fase (2-4 Hz) e amplitudes (20-50 Hz e 50-80 Hz), abaixo potencial normalizado para as regiões de interesse ROI-3 e ROI-4 para acoplamento de fase (4-8 Hz) e amplitudes (20-50 Hz e 50-80 Hz).

6 DISCUSSÃO

No presente estudo objetivou analisar as características eletrofisiológicas do *T. hispidus* durante exposição à tarefa aversiva e formação de memória. Quando submetido ao modelo experimental de memória aversiva, o lagarto *T. hispidus* apresentou, em sua atividade eletrofisiológica encefálica, uma prevalência em atividade de baixa frequência e alteração persistente na reexposição do animal a tarefa (GAZTELU; GARCÍA-AUSTT; BULLOCK, 1991).

A atividade eletrofisiológica registrada no CD dos lagartos apresentou um domínio em bandas de baixas frequências (1-4 Hz), com picos de atividade em altas frequências (> 18 Hz). Esse padrão de atividade corrobora os dados registrados nos Testudines *Pseudemys scripta elegans* e o *Gekko gecko* (GAZTELU; GARCÍA-AUSTT; BULLOCK, 1991). Sabe-se que a ocorrência de atividade delta e teta em hipocampo mamífero está relacionado à consolidação da memória (TODOROVA; ZUGARO, 2019). O domínio da atividade delta é uma característica preservada em tarefas de experiências ativas ou em descanso, no *T. hispidus*. Funções cognitivas como a formação da memória podem ser associadas ao domínio de baixas frequências e sua presença na região do CD, homóloga ao funcionamento nos mamíferos.

A participação do CD nas etapas de aquisição e evocação da memória, apresenta aspectos relativos à interação entre as frequências dominantes e os aumentos de amplitude de altas frequências, quando apresentados à tarefa. O modelo experimental de memória aversiva com o lagarto *T. hispidus* foi padronizado por Santos (2016). Santos (2016) investigou a resposta imediata à ativação de neurônios no córtex e respostas comportamentais à tarefa. Santos (2018) utilizou o mesmo modelo comportamental e investigou sobre a participação do CD do *T. hispidus* através de manipulação farmacológica, com Muscimol, na formação de memória e como o comportamento foi modulado.

Os resultados comportamentais de Santos (2016) e Santos (2018) reforçam que os lagartos expostos no treino ao gato (estímulo aversivo) apresentam comportamentos defensivos como oclusão ocular, imobilidade tônica, tempo elevado de congelamento. Esses comportamentos são sustentados na maior parte dos 10 minutos da tarefa, durante o teste. A descrição eletrofisiológica reafirma os processos de ativação neuronal com aumentos de atividade em altas frequências no CD e na participação das fases de formação da memória aversiva.

No presente estudo, o registro elétrico do CD, para os animais dos dois grupos, apresentou domínio e prevalência da atividade do electrocorticograma de 1 a 4 Hz, com picos de amplitude em 2 a 3 Hz. Durante a exposição, o G.EXPT apresentou aumento das amplitudes para frequências maiores como frequência beta, entre 12 a 23 Hz, em comparação com o G.CTRL. Entende-se que o achado dessas respostas é preservado ao longo das derivações animais. Cada espécie animal compreende uma faixa estreita de funções que competem próximas entre si. Humanos com oscilações teta lentas, ou delta (1 a 4 Hz), outros mamíferos carnívoros com oscilações teta (4 a 6 Hz) e roedores (6 a 10 Hz) apresentam pequenas variações funcionais dentro das faixas de frequência delta e teta. É provável que durante as diferenciações no desenvolvimento do cérebro, a função executiva das bandas de frequência fosse mais ampla em organismos que derivaram menos.

A ocorrência de estímulos excitatórios produz aumento da amplitude de resposta elétrica, que induz a diminuição de amplitudes acima de 2 Hz. Como observado no aumento da potência de frequências entre 12-24 Hz. Essas mudanças foram percebidas no estudo prévio de Gaztelu (1991) em *Pseudemys scripta elegans* e *Gekko gecko* corrobora nossas aferições no córtex dorsal do *T. hispidus*, e pode estar relacionado ao processo de controle de organização dos estímulos para organização da informação processada no cérebro.

A investigação sobre o potencial de resposta evocado, nos direcionou ao perfil eletrofisiológico sobre a tarefa de evocação da memória. Foi observada alteração na potência de baixas frequências e diminuição da amplitude de frequências maiores. Esse mesmo comportamento foi observado em registro de lagartos e tartarugas submetidos a estímulos sensoriais diversos, principalmente, de respiração artificial sob anestesia, além de pulsos de luz, pressão tátil nas patas. As duas espécies répteis foram estimuladas cronicamente e agudamente. Ambas as espécies desenvolveram respostas semelhantes e o domínio de frequência de atividade é sustentada no pico de 2 Hz (GAZTELU; GARCÍA-AUSTT; BULLOCK, 1991). Alterações persistentes após estímulos constantes ou repetitivos é relacionada à mudança comportamental. A resposta à mudança é caracterizada como aprendizagem e reflete no sucesso à frente a novas experiências.

Os picos de amplitude, em alta frequência, respondem à característica periódica da comunicação de células sensoriais. A repetição de disparos em escalas de tempo menores exige de informações rápidas e aumenta a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica. E respondem a processos de alta atividade cognitiva (AMEMIYA; REDISH, 2018). No presente estudo, durante a fase de teste, o G.EXPT exibiu inversão do padrão de potência exibido no

treino, quando comparado à ambientação que se observa aumento na potência acima de 2 Hz. Para o G.CTRL, o comportamento exibido se desenvolve sem mudanças para ambientação vs. exposição. Ondas delta, às vezes, podem ser mal expressas como generalização de silêncio da atividade desperta do córtex, mas o padrão de oscilações lentas desempenha papel crucial para a consolidação da memória (MAINGRET et al., 2016; TODOROVA; ZUGARO, 2019), em particular a pré-existência de ondas delta revela às vias de comunicação emergente entre hipocampo e córtex pré-frontal em mamíferos (ISOMURA et al., 2006; SIROTA et al., 2008).

O comportamento da banda delta no hipocampo reptiliano apresenta estado conservado no *T. hispidus*, uma vez que esse comportamento também é observado no hipocampo mamífero. Tem sido reportado que as oscilações lentas do hipocampo são ferramentas importantes para a consolidação da memória (WILBER et al., 2017; ZLOTNIK; VANSINTJAN, 2019).

A prevalência das ondas lentas nos lagartos pode estar associada à composição menos robusta do córtex dos squamata em relação aos mamíferos. Além disso, esse evento pode estar integrado à manutenção de características que se conservaram nos mamíferos, relacionadas a uma reorganização de conjuntos internos de células através de oscilações lentas (ISOMURA et al., 2006; BUZSÁKI; LOGOTHETIS; SINGER, 2013)

O padrão exibido para alta frequência apresentado durante o teste comparado ao treino para G.EXPT corrobora os estudos de Belekova (1990) com *Gekko gekko* que relataram momentos de alta atividade em frequências próximas de 27 Hz, antes, durante e após exposição a estímulos visuais. Os estímulos visuais assemelham-se ao estado despertado de registros eletrofisiológicos de *Iguana iguana* (AYALA-GUERRERO; MEXICANO, 2008) e *Pogona vitticeps* (SHEIN-IDELSON et al., 2016; NORIMOTO et al., 2020) que foram registrados em atividade e descanso. Os répteis apresentam registros eletrofisiológicos de alta frequência dependentes de oscilações de baixa frequência, com pulsos de atividade acima de 20 Hz. O domínio de baixas frequências prevalece como mecanismo de domínio, mas durante o sono ou descanso é observado fusos de alta atividade cortical (GAZTELU; GARCÍA-AUSTT; BULLOCK, 1991; NORIMOTO et al., 2020) Essa ocorrência é semelhante ao estado desperto durante percepções sensoriais com correlação à baixa frequência (LOSACCO et al., 2020). Esses achados mostram aumentos de amplitude em altas frequências (>20 Hz) em pulsos modulados pela fase de frequências baixas (<10 Hz).

Observada a característica do perfil eletrofisiológico durante uma tarefa de estímulo neutro ou aversivo, buscamos a interpretação quanto à formação de memória no lagarto tropical *T. hispidus* através das interações que poderiam existir através da frequência de atividade do

campo. Encontramos correspondência na interação teta-gama, que é relacionada a processos plásticos em aquisição e evocação de memórias (FELL; AXMACHER, 2011b). Assim, a análise do AFC revela períodos de fase teta modulando amplitudes na banda gama no CD do lagarto. Essa característica ocorre no córtex para regiões de lobo temporal e parietal em mamíferos (SAUSENG et al., 2005; DAUME et al., 2017). O acoplamento e interferência de frequências em gama (TORT et al., 2009) simbolizam o contexto associado à força da comunicação e plasticidade sináptica (BLISS; GARDNER-MEDWIN, 1973; HALÁSZ; SZÚCS, 2020). No *T. hispidus*, a característica parece atuar na fase de aquisição, consolidação e evocação da memória no CD.

O acoplamento registrado no treino, que se repete no teste para o G.EXPT é um provável indicativo da formação e evocação dessa memória. O AFC é dependente da associação entre frequências, que não ocorrem isoladamente (LAKATOS et al., 2005), a atividade rítmica modulada em diferentes bandas de frequência é associada com processos cognitivos (ADAMS et al., 2019; BONNEFOND; JENSEN, 2012). A força de acoplamento propõe que quanto maior o aumento da força, mais as frequências de fase teta podem modular a amplitude de alta frequência (TORT et al., 2010). O acoplamento observado em frequências acima de 20 Hz no AFC pode estar associado à interação cognitiva que promove aumento de interações sinápticas entre os neurônios.

O AFC observado no *T. hispidus* é intensificado, quando apresentado ao estímulo ativo. Em ratos, o AFC foi descrito como importante para atividades funcionais (VON NICOLAI et al., 2014) e presume-se que o acoplamento aprimora a codificação das informações registradas na região de interesse (LÓPEZ-AZCÁRATE et al., 2013). O acoplamento associado à uma tarefa contexto dependente exclui a possibilidade de AFC ser oriundo do acaso (DAUME et al., 2017). Essa coerência de funções entre treino e teste sustenta a atividade de processos neuronais que levam à competição de múltiplas bandas de frequência (PALVA; PALVA, 2018).

Nossos resultados mostram o domínio do AFC, durante a aquisição da memória, no treino, e após na recordação da tarefa, no teste. Vaz et al. (2019) confirma que durante tarefas de evocação de memória ocorreu aumento na força de acoplamento em humanos submetidos a tarefas de reconhecimento para avaliar memória operacional. A ocorrência de fase-amplitude por delta são fundamentais na organização de tarefas e situações de estímulo nas redes neurais de ratos ao ajustar sincronismos com o tempo de execução dos eventos (LÓPEZ-AZCÁRATE et al., 2013). A reexposição, no teste, ao ambiente de estímulo aversivo, com a apresentação ao

EC, a gaiola vazia, caracteriza a atividade neural observada no CD durante a realização da tarefa.

A região observada de teta modulando gama, acima de 50 Hz, no *T. hispidus* faz referência à potencialização do processamento cognitivo para contextos aversivos no CD. A interferência de teta por gama ocorre como característica de transferência e plasticidade sináptica sobre informações processadas (FELL; AXMACHER, 2011). A presença das altas frequências é preditiva de atividade persistente e aumenta com experiências ativas. A conectividade aumentada ajuda na consolidação da memória (BUZSÁKI, 2015; KHODAGHOLY et al., 2015). A ocorrência de sincronismo no acoplamento de altas frequências também é um fator que se declara para evidenciar evocação de memória (GELINAS, 2019). A associação entre o acoplamento e etapas de processamento mnemônico refletem a associação entre a interpretação da informação na memória de trabalho e ocorrência de PLD que a consolidará em memória de longo prazo (FELL; AXMACHER, 2011b; MUNIA; AVIYENTE, 2019). O processamento da informação no CD, através dos potenciais e presença do acoplamento, pode reproduzir a homologia funcional entre o córtex reptiliano e o hipocampo em mamíferos.

As respostas observadas na tarefa submetida ao *T. hispidus* podem estar associadas à preservação no modo de frequência de comunicação neuronal. A comunicação regula as funções mnemônicas, como demonstrado durante a tarefa de memória aversiva. O presente estudo contribui para a compreensão dos aspectos evolutivos envolvidos com a frequência eletroencefalográfica na formação de memórias em grupos menos derivados. Os achados indicam que o CD, nos lagartos, também apresenta homologias funcionais com a área CA1 do hipocampo de mamíferos.

Observar que a comunicação eletrofisiológica, durante uma tarefa de memória aversiva, está preservada em áreas homólogas do córtex reptiliano reforça a ideia de que o córtex reptiliano pode ser uma chave para a compreensão de lacunas existentes nos mecanismos de memória.

7 CONCLUSÃO

O processo de formação de memória aversiva do lagarto *Tropidurus hispidus* é caracterizado pela ocorrência de oscilações de baixas frequências no CD do lagarto *T. hispidus* que modulam a atividade em altas frequências. Esse padrão é observado no hipocampo de mamíferos, mostrando que esse mecanismo mnemônico dos processos de memórias aversivas encontra-se preservado em grupos de vertebrados de diferentes derivações.

8 LIMITAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo apresenta limitações quanto à disposição de regiões de aquisição do dado eletrofisiológico. Isso ocorre porque não realizamos registro de áreas que não fossem envolvidas na formação de memória.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, N. E.; TEIGE, C.; MOLLO, G.; KARAPANAGIOTIDIS, T.; CORNELISSEN, P. L.; SMALLWOOD, J.; TRAUB, R. D.; JEFFERIES, E.; WHITTINGTON, M. A. Theta/delta coupling across cortical laminae contributes to semantic cognition. **Journal of Neurophysiology**, v. 121, n. 4, p. 1150–1161, 2019.
- ALBUQUERQUE, R. L. DOS SANTOS, A. P.; CAVALCANTI, L. B. Q.; LOPEZ, L. C. S.; MESQUITA, D. O. Geographical Ecology of *Tropidurus hispidus* (Squamata: Tropiduridae) and *Cnemidophorus ocellifer* (Squamata: Teiidae) in a Neotropical Region: A Comparison among Atlantic Forest, Caatinga, and Coastal Populations. **Journal of Herpetology**, v. 52, n. 2, p. 145–155, 2018.
- AMEMIYA, S.; REDISH, A. D. Hippocampal Theta-Gamma Coupling Reflects State-Dependent Information Processing in Decision Making. **Cell Reports**, v. 22, n. 12, p. 3328–3338, 2018.
- AMIEL, J. J.; LINDSTRÖM, T.; SHINE, R. Egg incubation effects generate positive correlations between size, speed and learning ability in young lizards. **Animal Cognition**, v. 17, n. 2, p. 337–347, 2014.
- AMIEL, J. J.; SHINE, R. Hotter nests produce smarter young lizards. **Biology Letters**, v. 8, n. 3, p. 372–374, 2012.
- AMMERMÜLLER, J.; KOLB, H. Functional architecture of the turtle retina. **Progress in Retinal and Eye Research**, 1996.
- ANGELOPOULOS, E.; KOUTSOUKOS, E.; MAILLIS, A.; PAPADIMITRIOU, G. N.; STEFANIS, C. Brain functional connectivity during the experience of thought blocks in schizophrenic patients with persistent auditory verbal hallucinations: An EEG study. **Schizophrenia Research**, v. 153, n. 1–3, p. 109–112, 2014.
- ASOK, A.; KANDEL, E. R.; RAYMAN, J. B. The neurobiology of fear generalization. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 12, n. January, p. 1–15, 2019.
- AYALA-GUERRERO, F.; MEXICANO, G. Sleep and wakefulness in the green iguanid lizard (*Iguana iguana*). **Comparative biochemistry and physiology. Part A, Molecular & integrative physiology**, v. 151, n. 3, p. 305–12, 2008.
- BABILONI, C.; DEL, C.; LIZIO, R.; NOCE, G.; CORDONE, S. Abnormalities of Cortical Neural Synchronization Mechanisms in Subjects with Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer ' s and Parkinson ' s Diseases : An EEG Study. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 59, n. 1., p. 339–358, 2017.

- BAŞAR, E.; GÜNTEKİN, B. A short review of alpha activity in cognitive processes and in cognitive impairment. **International Journal of Psychophysiology**, v. 86, n. 1, p. 25-38, 2012. .
- BATABYAL, A.; BALAKRISHNA, S.; THAKER, M. A multivariate approach to understanding shifts in escape strategies of urban lizards. **Behavioral Ecology and Sociobiology**, v. 71, n. 5, p. 1–8, 2017.
- BATABYAL, A.; THAKER, M. Lizards from suburban areas learn faster to stay safe. **Biology Letters**, v. 15, n. 2, 2019.
- BAUCHOT, R.; PLATEL, R.; RIDET, J-M-M.; THIREAU, M. L'encéphale de *Salmo gairdneri* Richardson (Truite Arc-en-ciel) (Pisces, Teleostei, Salmonidae). Recherche d'une grandeur de référence pour des études quantitatives. **Acta Zoologica**, 1973.
- BAYRAKTAROĞLU, Z.; DEMİRALP, T.; LENZ, D.; JUNGE, S.; BUSCH, N. A.; MAESS, B.; ERGEN, M.; HERRMANN, C. S. Bellek sürecinde elektroensefalogramda (EEg) gama ve teta salınımları arasındaki etkileşimler. In: 2006 IEEE 14th Signal Processing and Communications Applications Conference, **Anais**: 2006.
- BELCHIOR, H.; LOPES-DOS-SANTOS, V.; TORT, A. B. L.; RIBEIRO, S. Increase in hippocampal theta oscillations during spatial decision making. **Hippocampus**, v. 24, n. 6, p. 693–702, 2014.
- BELEKHOVA, M. G. Connections linking the mamillary complex and hypothalamo-tegmental area of the brain with the brainstem in lizards. **Neurophysiology**, v. 22, n. 1, p. 95–102, 1990.
- BELLUSCIO, M. A.; MIZUSEKI, K.; SCHMIDT, R.; KEMPTER, R.; BUZSÁKI, G. Cross-frequency phase-phase coupling between theta and gamma oscillations in the hippocampus. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 2, p. 423–435, 2012.
- BERGER, H. Über das Elektroencephalogramm des Menschen. **Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten**, v. 87, n. 1, p. 527–570, 1929.
- BINGMAN, V. P.; RODRÍGUEZ, F.; SALAS, C. The Hippocampus of Nonmammalian Vertebrates. In: **Evolution of Nervous Systems: Second Edition**, 1–4p. 479–489, 2016.
- BLISS, T. V. P.; GARDNER-MEDWIN, A. R. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. **The Journal of Physiology**, v. 232, n. 2, p. 357–374, 1973.
- BONNEFOND, M.; JENSEN, O. Alpha oscillations serve to protect working memory maintenance against anticipated distracters. **Current Biology**, v. 22, n. 20, p. 1969–1974, 2012.
- BONNEFOND, M.; JENSEN, O. Gamma activity coupled to alpha phase as a mechanism for

- top-down controlled gating. **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, p. 1–11, 2015.
- BORN, J.; WILHELM, I. System consolidation of memory during sleep. **Psychological Research**, v. 76, n. 2, p. 192–203, 2012.
- BOSKOVIC, Z.; MILNE, M. R.; QIAN, L.; CLIFTON, H. D.; MCGOVERN, A. E.; TURNBULL, M. T.; MAZZONE, S. B.; COULSON, E. J. Cholinergic basal forebrain neurons regulate fear extinction consolidation through p75 neurotrophin receptor signaling. **Translational Psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 1–12, 2018.
- BRISCOE, S. D.; RAGSDALE, C. W. Evolution of the Chordate Telencephalon. **Current Biology**, v. 29, n. 13, p. R647–R662, 2019.
- BUZSAKI, G. Neuronal Oscillations in Cortical Networks. **Science**, v. 304, n. 5679, p. 1926–1929, 2004.
- BUZSÁKI, G. Hippocampal sharp waves: Their origin and significance. **Brain Research**, v. 398, n. 2, p. 242–252, 1986.
- BUZSÁKI, G. et al. Physiological and behavioral consequences of delayed septal grafts in the subcortically denervated hippocampus. **Restorative Neurology and Neuroscience**, 1992.
- BUZSÁKI, G. Theta oscillations in the hippocampus. **Neuron**, v. 33, n. 3, p. 325–340, 2002.
- BUZSÁKI, G. **Neural Syntax: Cell Assemblies, Synapsembles, and Readers** **Neuron**, v. 68, n. 3, p. 362–385, 2010.
- BUZSÁKI, G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. **Hippocampus**, v. 25, p. 1073–1188, 2015.
- BUZSÁKI, G.; ANASTASSIOU, C. A.; KOCH, C. The origin of extracellular fields and currents-EEG, ECoG, LFP and spikes. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, v. 6, p. 407–420, 2012.
- BUZSÁKI, G.; LOGOTHETIS, N.; SINGER, W. Scaling brain size, keeping timing: Evolutionary preservation of brain rhythms. **Neuron**, v. 80, n. 3, p. 751–64, 2013.
- CALLAGHAN, C. T.; MAJOR, R. E.; WILSHIRE, J. H.; MARTIN, J. M.; KINGSFORD, R. T.; CORNWELL, W. K. Generalists are the most urban-tolerant of birds: a phylogenetically controlled analysis of ecological and life history traits using a novel continuous measure of bird responses to urbanization. **Oikos**, v. 128, n. 6, p. 845–858, 2019.
- CARAZO, P.; NOBLE, D. W. A.; CHANDRASOMA, D.; WHITING, M. J. Sex and boldness explain individual differences in spatial learning in a lizard. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, 2014.

- CATALDI, M.; VIGLIOTTI, C. The evolving concept of the intrinsic hippocampal theta/gamma oscillator. **Frontiers in Bioscience - Scholar**, v. 10, n. 1, p. 143–165, 2018.
- CLARK, B. F.; AMIEL, J. J.; SHINE, R.; NOBLE, D. W. A.; WHITING, M. J. Colour discrimination and associative learning in hatchling lizards incubated at ‘hot’ and ‘cold’ temperatures. **Behavioral Ecology and Sociobiology**, v. 68, n. 2, p. 239–247, 2014.
- CLAUNCH, N. M.; FRAZIER, J. A.; ESCALLÓN, C.; VERNASCO, B. J.; MOORE, I. T. TAYLOR, E. N. Physiological and behavioral effects of exogenous corticosterone in a free-ranging ectotherm. **General and Comparative Endocrinology**, v. 248, p. 87–96, 2017.
- COENEN, A.; ZAYACHKIVSKA, O. Adolf Beck: A pioneer in electroencephalography in between Richard Caton and Hans Berger. **Advances in cognitive psychology**, v. 9, n. 4, p. 216–221, 2013.
- COHEN, J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Revised edition **Academic press**, 2013.
- COLGIN, L. L. Rhythms of the hippocampal network. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 17, n. 4, p. 239–249, 2016.
- COLOMBO, M.; BROADBENT, N. Is the avian hippocampus a functional homologue of the mammalian hippocampus? **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 24, n. 4, p. 465-84, 2000.
- COSANS, C. E.; ULINSKI, P. S. Spatial organization of axons in turtle visual cortex: Intralamellar and interlamellar projections. **Journal of Comparative Neurology**, v. 296, n. 4, p.548-558, 1990.
- COURTIN, J.; CHAUDUN, F.; ROZESKE, R. R.; KARALIS, N.; GONZALEZ-CAMPO, C.; WURTZ, H.; ABDI, A.; BAUFRETON, J. BIENVENU, T. C. M.; HERRY, C. Prefrontal parvalbumin interneurons shape neuronal activity to drive fear expression. **Nature**, v. 505, n. 7481, p. 92–96, 2014.
- CRYSTAL, J. D.; GLANZMAN, D. L. A biological perspective on memory. **Current Biology Cell Press**, v. 23, n. 17, 2013.
- CULLINAN, W. E.; HERMAN, J. P.; BATTAGLIA, D. F.; AKIL, H.; WATSON, S. J. Pattern and time course of immediate early gene expression in rat brain following acute stress. **Neuroscience**, v. 64, n. 2, p. 477-505, 1995.
- DALMAY, T.; ABS, E.; POORTHUIS, R. B.; HARTUNG, J.; PU, D. L.; ONASCH, S.; LOZANO, Y. R.; SIGNORET-GENEST, J.; TOVOTE, P.; GJORGJIEVA, J.; LETZKUS, J. J. A Critical Role for Neocortical Processing of Threat Memory. **Neuron**, v. 104, n. 6, p. 1180-

1194.e7, 2019.

DAUME, J.; GRUBER, T.; ENGEL, A. K.; FRIESE, U. Phase-amplitude coupling and long-range phase synchronization reveal frontotemporal interactions during visual working memory.

Journal of Neuroscience, v. 37, n. 2, p. 313–322, 2017.

DAVIS, K. M.; BURGHARDT, G. M. Turtles (*Pseudemys nelsoni*) Learn About Visual Cues Indicating Food From Experienced Turtles. **Journal of Comparative Psychology**, v. 125, n. 4, p. 404–410, 2011.

DE ANDRADE, A. C. Metropolitan lizards? Urbanization gradient and the density of lagartixas (*Tropidurus hispidus*) in a tropical city. **Ecology and Evolution**, v. 10, n. 4, p. 1740–1750, 2019.

DE CARVALHO PIMENTEL, H.; DOS SANTOS, J. R.; MACÊDO-LIMA, M.; DE ALMEIDA, F. T. C.; SANTOS, M. L.; MOLOWNY, A.; PONSODA, X.; LOPEZ-GARCIA, C.; MARCHIORO, M. Structural organization of the cerebral cortex of the neotropical lizard *Tropidurus hispidus*. **Cell and Tissue Research**, v. 343, n. 2, p. 319–330, 2011.

DEMIRALP, T.; BAYRAKTAROGLU, Z.; LENZ, D.; JUNGE, S.; BUSCH, N. A.; MAESS, B.; ERGEN, M.; HERRMANN, C. S. Gamma amplitudes are coupled to theta phase in human EEG during visual perception. **International Journal of Psychophysiology**, v. 64, n. 1, p. 24–30, 2007.

DELORME, A.; MAKEIG, S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 134, p. 9–21, 2004.

DIAMOND, J. M. Natural selection: Rapid evolution of urban birds. **Nature**, v. 324, n. 6093, p. 107–108, 1986.

DINIZ, P. S. R.; SILVA, E. A. B. Da; NETO, S. L. **Processamento Digital de Sinais**. 2^a ed. Porto Alegre: Bookman, 2014.

DRAGOI, G.; BUZSÁKI, G. Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies. **Neuron**, v. 50, n. 1, p. 145–57, 2006.

DUCATEZ, S.; SAYOL, F.; SOL, D.; LEFEBVRE, L. Are Urban Vertebrates City Specialists, Artificial Habitat Exploiters, or Environmental Generalists? **Integrative and comparative biology**, v. 58, n. 5, p. 929–938, 2018.

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

EGUÍLUZ, V. M.; CHIALVO, D. R.; CECCHI, G. A.; BALIKI, M.; APKARIAN, A. V. Scale-

- Free Brain Functional Networks. **Physical Review Letters**, v. 94, n. 1, p. 018102, 2005.
- EISENHARDT, D. Molecular mechanisms underlying formation of long-term reward memories and extinction memories in the honeybee (*Apis mellifera*). **Learning and Memory**, v. 21, n. 10, p. 534-542, 2014.
- EVANS, D. A.; STEMPEL, A. V.; VALE, R.; BRANCO, T. Cognitive control of escape behaviour. **Trends in cognitive sciences**, v. 23, n. 4, p. 334-348, 2019.
- FABRI, D. R. S.; HOTT, S. C.; REIS, D. G.; BIOJONE, C.; CORRÊA, F. M. A.; RESSTEL, L. B. M. The expression of contextual fear conditioning involves activation of a NMDA receptor-nitric oxide-cGMP pathway in the dorsal hippocampus of rats. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 10, p. 1676-86, 2014.
- FELL, J.; AXMACHER, N. The role of phase synchronization in memory processes. **Nature Reviews Neuroscience** Nature Publishing Group, v. 12, n. 2, p. 105-18, 20 fev. 2011.
- FONT, E. Rapid learning of a spatial memory task in a lacertid lizard (*Podarcis liolepis*). **Behavioural Processes**, v. 169, p. 103963, 2019.
- FURTUNATO, A. M. B.; LOBÃO-SOARES, B.; TORT, A. B. L.; BELCHIOR, H. Specific Increase of Hippocampal Delta Oscillations Across Consecutive Treadmill Runs. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 14, p. 101, 2020.
- GALLO, E. F.; IADECOLA, C. Neuronal nitric oxide contributes to neuroplasticity-associated protein expression through cGMP, protein kinase G, and extracellular signal-regulated kinase. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 19, p. 6947-6955, 2011.
- GALVANI, L. Aloysii Galvani De viribus electricitatis in motu musculari commentarius. **Ex Typographia** Instituti Scientiarium, 1791.
- GARTHWAITE, J.; BOULTON, C. L. Nitric oxide signaling in the central nervous system. **Annual Review of Physiology**, v. 57, p. 683-706, 1995.
- GAZTELU, J. M.; GARCÍA-AUSTT, E.; BULLOCK, T. H. Electrocorticograms of Hippocampal and Dorsal Cortex of Two Reptiles: Comparison with Possible Mammalian Homologs. **Brain, Behavior and Evolution**, v. 37, n. 3, p. 144-160, 1991.
- GELINAS, J. Ripples for memory retrieval in humans. **Science (New York, N.Y.)**, v. 363, n. 6430, p. 927-928, 2019.
- GIACHERO, M.; CALFA, G. D.; MOLINA, V. A. Hippocampal dendritic spines remodeling and fear memory are modulated by GABAergic signaling within the basolateral amygdala complex. **Hippocampus**, v. 25, n. 5, p. 545-555, 2015.

- GOLA, M.; KAMIŃSKI, J.; BRZEZICKA, A.; WRÓBEL, A. Beta band oscillations as a correlate of alertness - Changes in aging. **International Journal of Psychophysiology**, v. 85, n. 1, p. 62–67, 2012.
- GONZÁLEZ-SALINAS, S.; MEDINA, A. C.; ALVARADO-ORTIZ, E.; ANTARAMIAN, A.; QUIRARTE, G. L.; PRADO-ALCALÁ, R. A. Retrieval of Inhibitory Avoidance Memory Induces Differential Transcription of *arc* in Striatum, Hippocampus, and Amygdala. **Neuroscience**, v. 382, p. 48–58, 2018.
- GREEN, J. D. THE HIPPOCAMPUS. **Physiological reviews**, 1 out. 1964. .
- GÜNTÜRKÜN, O.; BUGNYAR, T. Cognition without Cortex. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 20, n. 4, p. 291-303, 2016.
- GUO, Z.; SHA, Y.; HU, Y.; WANG, S. In-electrode vs. on-electrode: Ultrasensitive Faraday cage-type electrochemiluminescence immunoassay. **Chemical Communications**, v. 52, n. 25, p. 4621–4624, 2016.
- GUTNICK, T.; WEISSENBACHER, A.; KUBA, M. J. The underestimated giants: operant conditioning, visual discrimination and long-term memory in giant tortoises. **Animal Cognition**, v. 23, n. 1, p. 159–167, 2020.
- HAAS, L. F. Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 74, n. 1, p. 9, 2003.
- HALÁSZ, P.; SZŰCS, A. Sleep and Epilepsy Link by Plasticity. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 2020.
- HARDINGHAM, N.; DACHTLER, J.; FOX, K. The Role of Nitric Oxide in Pre-Synaptic Plasticity and Homeostasis. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 7, p. 190, 2013.
- HANS BERGER, V. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. **Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten**, v. 87, n. 1, p. 527-570, 1929.
- HARALD, H. **hhentschke/measures-of-effect-size-toolbox** (<https://github.com/hhentschke/measures-of-effect-size-toolbox>), GitHub, 2020.
- HEBB, D.; ALLPORT, G.; KANDEL, E. Hebbian Theory. **Current Opinion in Neurobiology**, 1949.
- HELFRICH, R. F.; KNIGHT, R. T. Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. In: **Handbook of Clinical Neurology**. , v. 160, p. 543–558, 2019.
- HILLYARD, S. A. Event-related potentials (ERPs) and cognitive processing. In: **The Curated**

Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. , p. 13-18, 2016.

HÜLSEMANN, M. J.; NAUMANN, E.; RASCH, B. Quantification of phase-amplitude coupling in neuronal oscillations: comparison of phase-locking value, mean vector length, modulation index, and generalized-linear-modeling-cross-frequency-coupling. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, n. JUN, 2019.

ISOMURA, Y.; SIROTA, A.; ÖZEN, S.; MONTGOMERY, S.; MIZUSEKI, K.; HENZE, D. A.; BUZSÁKI, G. Integration and Segregation of Activity in Entorhinal-Hippocampal Subregions by Neocortical Slow Oscillations. **Neuron**, v. 52, n. 5, p. 871–882, 2006.

IZQUIERDO, I. Different forms of post-training memory processing. **Behavioral and Neural Biology**, 1989a.

IZQUIERDO, I. Memórias. **Estudos Avançados**, 1989b.

IZQUIERDO, I.; MEDINA, J. H.; VIANNA, M. R. M.; IZQUIERDO, L. A.; BARROS, D. M. Separate mechanisms for short- and long-term memory. **Behavioural Brain Research**, v. 103, n. 1, p. 1-11, 1999.

IZQUIERDO, I.; BEVILAQUA, L. R. M.; ROSSATO, J. I.; BONINI, J. S.; MEDINA, J. H.; CAMMAROTA, M. Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. **Trends in Neurosciences**, 2006.

IZQUIERDO, I.; FURINI, C. R. G.; MYSKIW, J. C. Fear memory. **Physiological Reviews**, v. 96, n. 2, p. 695–750, 2016.

IZQUIERDO, I.; MEDINA, J. H. Memory formation: The sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 68, n. 3, p. 285-316, 1997.

JACOBS, L. F.; GAULIN, S. J.C.; SHERRY, D. F.; HOFFMAN, G. E. Evolution of spatial cognition: Sex-specific patterns of spatial behavior predict hippocampal size. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 87, n. 16, p. 6349–6352, 1990.

JOHNSON, M. T. J.; MUNSHI-SOUTH, J. **Evolution of life in urban environments** **Science**, v. 358, n. 6363, p. eaam8327, 2017.

JOHNSTON, G. A. R. Muscimol as an Ionotropic GABA Receptor Agonist. **Neurochemical Research**, v. 39, n. 10, p.1942-7, 2014.

JOKISCH, D.; JENSEN, O. Modulation of gamma and alpha activity during a working memory task engaging the dorsal or ventral stream. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 12, p. 3244–3251, 21 mar. 2007.

- KAHN, I.; ANDREWS-HANNA, J. R.; VINCENT, J. L.; SNYDER, A. Z.; BUCKNER, R. L. Distinct cortical anatomy linked to subregions of the medial temporal lobe revealed by intrinsic functional connectivity. **Journal of Neurophysiology**, v. 100, n. 1, p. 129–139, 2008.
- KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M.; SIEGELBAUM, S. A., HUDSPETH, A. J. **Princípios de neurociências-5**. AMGH Editora, 2014.
- KANG, F.; GOULET, C. T.; CHAPPLE, D. G. The impact of urbanization on learning ability in an invasive lizard. **Biological Journal of the Linnean Society**, v. 123, n. 1, p. 55–62, 2018.
- KAPFER, J. *Urban Herpetology*. 2010.
- KHODAGHOLY, D.; GELINAS, J. N.; ZHAO, Z.; YEH, M.; LONG, M.; GREENLEE, J. D.; DOYLE, W.; DEVINSKY, O.; BUZSÁKI, G. NeuroGrid: Recording action potentials from the surface of the brain. **Nature Neuroscience**, v. 18, n. 2, p. 310–315, 2015.
- KREBS, J. R.; SHERRY, D. F.; HEALY, S. D.; PERRY, V. H.; VACCARINO, A. L.. Hippocampal specialization of food-storing birds. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 86, n. 4, p. 1388–1392, 1989.
- KRISHNAN, H. C.; LYONS, L. C. Synchrony and desynchrony in circadian clocks: Impacts on learning and memory. **Learning and Memory**, v. 22, n. 9, p. 426–437, set. 2015.
- LADAGE, L. D.; RIGGS, B. J.; SINERVO, B.; PRAVOSUDOV, V. V. Dorsal cortex volume in male side-blotched lizards (*Uta stansburiana*) is associated with different space use strategies. **Animal Behaviour**, v. 76, n. 1, p. 211–220, 2012a.
- LADAGE, L. D.; ROTH, T. C.; CERJANIC, A. M.; SINERVO, B.; PRAVOSUDOV, V. V. Spatial memory: Are lizards really deficient? **Biology Letters**, v. 8, n. 6, p. 939–941, 2012b.
- LADAGE, L. D.; MAGED, R. M.; FORNEY, M. V.; ROTH, T. C.; SINERVO, B.; PRAVOSUDOV, V. V. Interaction between territoriality, spatial environment, and hippocampal neurogenesis in male side-blotched lizards. **Behavioral Neuroscience**, v. 127, n. 4, p. 555–565, 2013.
- LADAGE, L. D.; ROTH, T. C.; SINERVO, B.; PRAVOSUDOV, V. V. Environmental experiences influence cortical volume in territorial and nonterritorial side-blotched lizards, *Uta stansburiana*. **Animal Behaviour**, v. 115, p. 11–18, 2016.
- LADAGE, L. D.; COBB IRVIN, T. E.; GOULD, V. A. Assessing spatial learning and memory in small squamate reptiles. **Journal of Visualized Experiments**, v. 2017, n. 119, 2017.
- LAKATOS, P.; SHAH, A. S.; KNUTH, K. H.; ULBERT, I.; KARMOS, G.; SCHROEDER, C. E. An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. **Journal of Neurophysiology**, v. 94, n. 3, p. 1904–1911, 2005.

- LAURENT, V.; WESTBROOK, R. F. Distinct contributions of the basolateral amygdala and the medial prefrontal cortex to learning and relearning extinction of context conditioned fear. **Learning & memory**, v. 15, n. 9, p. 657–66, 2008.
- LEAL, M.; POWELL, B. J. Behavioural flexibility and problem-solving in a tropical lizard. **Biology Letters**, v. 8, n. 1, p. 28–30, 2012.
- LEDOUX, J. E. Evolution of human emotion. A view through fear. In: **Progress in Brain Research**, v. 195, p. 431–442, 2012.
- LEDOUX, J. E. Coming to terms with fear. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** National Academy of Sciences, v. 111, n. 8, p. 2871–8, 2014.
- LESTING, J.; DALDRUP, T.; NARAYANAN, V.; HIMPE, C.; SEIDENBECHER, T.; PAPE, H-C. Directional theta coherence in prefrontal cortical to amygdalo-hippocampal pathways signals fear extinction. **PloS one**, v. 8, n. 10, p. e77707, 2013.
- LÉVESQUE, M.; SHIRI, Z.; CHEN, L. Y.; AVOLI, M. High-frequency oscillations and mesial temporal lobe epilepsy. **Neuroscience Letters**, v. 667, p. 66–74, 2018.
- LI, S.; OUYANG, M.; LIU, T.T.; BAI, W.; YI, H.; TIAN, X. Increase of spike-LFP coordination in rat prefrontal cortex during working memory. **Behavioural Brain Research**, v. 261, p. 297–304, 2014.
- LIKHTIK, E.; JOHANSEN, J. P. Neuromodulation in circuits of aversive emotional learning. **Nature Neuroscience**, v. 22, n. 10, p. 1586–1697, 2019.
- LISSEK, S.; POWERS, A. S.; MCCLURE, E. B.; PHELPS, E. A.; WOLDEHAWARIAT, G.; GRILLON, C.; PINE, D. S. Classical fear conditioning in the anxiety disorders: A meta-analysis. **Behaviour Research and Therapy**, v. 43, n. 11, p. 1391–424, 2005.
- LÓPEZ-AZCÁRATE, J.; NICOLÁS, M. j.; CORDON, I.; ALEGRE, M.; VALENCIA, M.; ARTIEDA, J. Delta-mediated cross-frequency coupling organizes oscillatory activity across the rat cortico-basal ganglia network. **Frontiers in Neural Circuits**, v. 7, n. OCT, 2013.
- LÓPEZ-MADRONA, V. J.; PÉREZ-MONTOYO, E.; ÁLVAREZ-SALVADO, E.; MORATAL, D.; HERRERAS, O.; PEREDA, E.; MIRASSO, C. R.; CANALS, S. Different theta frameworks coexist in the rat hippocampus and are coordinated during memory-guided and novelty tasks. **eLife**, v. 9, 2020.
- LÓPEZ, J. C.; VARGAS, J. P.; GÓMEZ, Y.; SALAS, C. Spatial and non-spatial learning in turtles: The role of medial cortex. **Behavioural Brain Research**, v. 143, n. 2, p. 109–120, 14 ago. 2003.
- LUCHKINA, N. V.; BOLSHAKOV, V. Y. Mechanisms of fear learning and extinction:

- synaptic plasticity–fear memory connection. **Psychopharmacology** Springer Verlag, v. 236, n. 1, p. 163-182, 2019.
- MAINGRET, N.; GIRARDEAU, G.; TODOROVA, R.; GOUTIERRE, M.; ZUGARO, M. Hippocampo-cortical coupling mediates memory consolidation during sleep. **Nature Neuroscience**, v. 19, n. 7, p. 959–964, 2016.
- MANGER, P. R.; SLUTSKY, D. A.; MOLNÁR, Z. Visual subdivisions of the dorsal ventricular ridge of the Iguana (*Iguana iguana*) as determined by electrophysiologic mapping. **Journal of Comparative Neurology**, v. 453, n. 3, p. 226–246, 2002.
- MANTEGAZZA, M. Epilepsy: Advances in genetics and pathophysiology. **Neuroscience Letters**, v. 667, n. October 2017, p. 1–3, 2018.
- MARCHIORO, M.; DE AZEVEDO MOTA NUNES, J. M.; RABELO RAMALHO, A. M.; MOLOWNY, A.; PEREZ-MARTINEZ, E.; PONSODA, X.; LOPEZ-GARCIA, C. Postnatal neurogenesis in the medial cortex of the tropical lizard *Tropidurus hispidus*. **Neuroscience**, v. 134, n. 2, p. 407–413, 2005.
- MAREN, S. Neurobiology of Pavlovian Fear Conditioning. **Annual Review of Neuroscience**, v. 24, n. 1, p. 897–931, 2001.
- MARZETTI, L.; BASTI, A.; CHELLA, F.; D'ANDREA, A.; SYRJÄLÄ, J.; PIZZELLA, V. Brain Functional Connectivity Through Phase Coupling of Neuronal Oscillations: A Perspective From Magnetoencephalography. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, p.964, 2019.
- MCGAUGH, J. L. Time-dependent processes in memory storage. **Science**, v. 153, n. 3742, p. 1351–1358, 1966.
- MCGAUGH, J. L. Memory - A century of consolidation. **Science**, v. 287, n. 5451, p. 248-51, 2000.
- MEDEIROS, K. A. A. L. **Nitrérgicos em resposta à exposição do lagarto neotropical *Tropidurus Hispidus* (Spix , 1825) a um estímulo aversivo: envolvimento de vias**. Tese (Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão 2019.
- MEYER, L.; GRIGUTSCH, M.; SCHMUCK, N.; GASTON, P.; FRIEDERICI, A. D. Frontal-posterior theta oscillations reflect memory retrieval during sentence comprehension. **Cortex: a journal devoted to the study of the nervous system and behavior**, v. 71, p. 205–18, 2015.
- MILAD, M. R.; ORR, S. P.; LASKO, N. B.; CHANG, Y.; RAUCH, S. L.; PITMAN, R. K. Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: Results of a twin study. **Journal of Psychiatric Research**, v. 42, n. 7, p. 515–520, 2008.

- MILAD, M. R.; PITMAN, R. K.; ELLIS, C. B.; GOLD, A. L.; SHIN, L. M.; LASKO, N. B.; ZEIDAN, M. A.; HANDWERGER, K.; ORR, S. P.; RAUCH, S. L. Neurobiological Basis of Failure to Recall Extinction Memory in Posttraumatic Stress Disorder. **Biological Psychiatry**, v. 66, n. 12, p. 1075–1082, 2009.
- MIYAZAKI, S.; LIU, C. Y.; HAYASHI, Y. Sleep in vertebrate and invertebrate animals, and insights into the function and evolution of sleep. **Neuroscience Research**, v. 118, p. 3–12, 2017.
- MOLTER, C.; O'NEILL, J.; YAMAGUCHI, Y.; HIRASE, H.; LEINEKUGEL, X. Rhythmic Modulation of Theta Oscillations Supports Encoding of Spatial and Behavioral Information in the Rat Hippocampus. **Neuron**, v. 75, n. 5, p. 889–903, 2012.
- MORMANN, F.; FELL, J.; AXMACHER, N.; WEBER, B.; LEHNERTZ, K.; ELGER, C. E.; FERNÁNDEZ, G. Phase/amplitude reset and theta-gamma interaction in the human medial temporal lobe during a continuous word recognition memory task. **Hippocampus**, v. 15, n. 7, p. 890–900, 2005.
- MULLER, G.E.; PILZECKER, A. Experimental beitrage zue lehre bom gedactnesses. **Zeitschrift Psychologie**, v. 1, p. 1, 1900.
- MUNIA, T. T. K.; AVIYENTE, S. Time-Frequency Based Phase-Amplitude Coupling Measure For Neuronal Oscillations. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 12441, 2019.
- NAIM, M.; KATKOV, M.; ROMANI, S.; TSODYKS, M. Fundamental Law of Memory Recall. **Physical Review Letters**, v. 124, n. 1, 2020.
- NEVES, G.; COOKE, S. F.; BLISS, T. V. P. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 1, p. 65-75, 2008.
- NAUMANN, R. K.; LAURENT, G. Function and Evolution of the Reptilian Cerebral Cortex. In: **Evolution of Nervous Systems: Second Edition**, p.491-518, 2016.
- NOBLE, D. W. A.; CARAZO, P.; WHITING, M. J. Learning outdoors: Male lizards show flexible spatial learning under semi-natural conditions. **Biology Letters**, v. 8, n. 6, p. 946–948, 2012.
- NORIMOTO, H.; FENK, L. A.; LI, H. H.; TOSCHES, M. A.; GALLEGO-FLORES, T.; HAIN, D.; REITER, S.; KOBAYASHI, R.; MACIAS, A.; ARENDS, A.; KLINKMANN, M.; LAURENT, G. A claustrum in reptiles and its role in slow-wave sleep. **Nature**, v. 578, n. 7795, p. 413–418, 2020.
- NORTHCUTT, R. G.; BUTLER, A. B. Evolution of reptilian visual systems: Retinal

- projections in a nocturnal lizard, *Gekko gecko* (linnaeus). **Journal of Comparative Neurology**, v. 157, n. 4, p. 453–465, 1974.
- NOWACK, W. J. Neocortical dynamics and human eeg rhythms. **Neurology**, v. 45, n. 9, p. 1793, 1995.
- OLCAY, B. O.; KARAÇALI, B. Evaluation of synchronization measures for capturing the lagged synchronization between EEG channels: A cognitive task recognition approach. **Computers in Biology and Medicine**, v. 114, n. May, p. 103441, 2019.
- OLIVEIRA, J. C. F.; PEREIRA-RIBEIRO, J.; WINCK, G. R.; ROCHA, C. F. D. Lizard assemblages on sandy coastal plains in southeastern Brazil: An analysis of occurrence and composition, and the role of habitat structure. **Anais da Academia Brasileira de Ciencias**, v. 91, n. 1, 2019.
- OP DE BEECK, H.; NAKATANI, C. Electrophysiological Neuroimaging. In: **Introduction to Human Neuroimaging**, p. 191–192, 2019.
- OZAWA, T.; JOHANSEN, J. P. Learning rules for aversive associative memory formation. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 49, p. 148-157, 2018.
- PALVA, S.; PALVA, J. M. Roles of Brain Criticality and Multiscale Oscillations in Temporal Predictions for Sensorimotor Processing. **Trends in Neurosciences**, v. 41, n. 10, p. 729–743, 2018.
- PARRIS, K. M. **Ecology of urban environments**. John Wiley & Sons, 2016.
- PAVLOV, I. P. Classics in the History of Psychology , **Lecture 2**, 1927.
- PRESTON, A. R.; EICHENBAUM, H. Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. **Current Biology**, v. 23, n. 17, p. R764, 2013.
- PUELLES, L. Plan of the Developing Vertebrate Nervous System. In: **Patterning and Cell Type Specification in the Developing CNS and PNS**, 2013.
- QI, Y.; NOBLE, D. W. A.; FU, J.; WHITING, M. J. Testing domain general learning in an Australian lizard. **Animal Cognition**, v. 21, n. 4, p. 595–602, 2018.
- RAMÓN Y CAJAL, S. **Estructura del asta de Ammon y fascia dentata**. Madrid: tip. de Fortanet, 1893.
- REINER, A.; KARTEN, H. J. Comparison of olfactory bulb projections in pigeons and turtles. **Brain, Behavior and Evolution**, v. 27, n. 1, p. 11-27, 1985.
- REITER, S.; LIAW, H. P.; YAMAWAKI, T. M.; NAUMANN, R. K.; LAURENT, G. On the Value of Reptilian Brains to Map the Evolution of the Hippocampal Formation. **Brain**,

Behavior and Evolution, v. 90, n. 1, p. 41–52, 2017.

RIBEIRO, S. Sonho, memória e o reencontro de Freud com o cérebro. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, p. 59-63, 2003.

ROBERTS, W. A. The role of context in animal memory. **Learning and Behavior**, v. 47, n. 2, p. 117-130, 2019.

RODRIGUES, M. T. Sistemática, ecologia e zoogeografia dos *Tropidurus* do grupo *Torquatus* ao sul do Rio Amazonas (Sauria, Iguanidae). **Arquivos de Zoologia**, v. 31, n. 3, p. 105, 1987.

RODRIGUEZ, E.; GEORGE, N.; LACHAUX, J. P.; MARTINERIE, J.; RENAULT, B.; VARELA, F. J. Perception's shadow: Long-distance synchronization of human brain activity. **Nature**, v. 397, n. 6718, p. 430–433, 1999.

RODRÍGUEZ, F.; LÓPEZ, J. C.; VARGAS, J. P.; GÓMEZ, Y.; BROGLIO, C.; SALAS, C. Conservation of Spatial Memory Function in the Pallial Forebrain of Reptiles and Ray-Finned Fishes. **Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 7, p. 2894–2903, 2002.

ROTH, T. C.; LADAGE, L. D.; FREAS, C. A.; PRAVOSUDOV, V. V. Variation in memory and the hippocampus across populations from different climates: a common garden approach. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 279, n. 1727, p. 402–410, 2012.

ROTH, T. C.; PRAVOSUDOV, V. V. Hippocampal volumes and neuron numbers increase along a gradient of environmental harshness: A large-scale comparison. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 276, n. 1656, p. 401–405, 2009.

SAH, P.; FABER, E. S.; LOPEZ DE ARMENTIA, M.; POWER, J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. **Physiological reviews**, v. 83, n. 3, p. 803–834, 2003.

SALKIND, N. Cohen's *f* Statistic. In: **Encyclopedia of Research Design**. [S. l.]: SAGE Publications, Inc., 2012.

SANTOS, J. R. dos. **Expressão de zif268 no cérebro do lagarto *Tropidurus Hispidus* após exploração de um ambiente enriquecido**. Dissertação (Pós-graduação em Psicobiologia) - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal. 2010.

SANTOS, L. de G. **Avaliação comportamental e neurobiológica da memória no lagarto *Tropidurus hispidus* (SPIX, 1825; squamata: tropiduridae)**. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão 2016.

SANTOS, E. L. **Participação do córtex dorsal reptiliano nos processos de aquisição, consolidação e evocação da memória aversiva no lagarto *Tropidurus hispidus* (SPIX, 1825)**. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão 2018.

- SAUSENG, P.; KLIMESCH, W.; SCHABUS, M.; DOPPELMAYR, M. Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory. **Journal of Psychophysiology**, 2, v. 57, n. 2, p. 97-103, 2005.
- SCHULTHEISS, N. W.; SCHLECHT, M.; JAYACHANDRAN, M.; BROOKS, D. R.; MCGLOTHAN, J. L.; GUILARTE, T. R.; ALLEN, T. A. Awake delta and theta-rhythmic hippocampal network modes during intermittent locomotor behaviors in the rat. **Behavioral neuroscience**, p. 866962, 2019.
- SCHURGIN, M. W.; FLOMBAUM, J. I. Visual working memory is more tolerant than visual long-term memory. **Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance**, v. 44, n. 8, p. 1216–1227, 2018.
- SCOVILLE, W. B.; MILNER, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 11–21, 1957.
- SENZAI, Y.; BUZSÁKI, G. Physiological Properties and Behavioral Correlates of Hippocampal Granule Cells and Mossy Cells. **Neuron**, v. 93, n. 3, p. 691- 704.e5, 2017.
- SHANBHAG, B. A.; AMMANNA, V. H. F.; SAIDAPUR, S. K. Associative learning in hatchlings of the lizard *Calotes versicolor*: Taste and colour discrimination. **Amphibia Reptilia**, v. 31, n. 4, p. 475–481, 2010.
- SHEIN-IDELSON, M.; ONDRACEK, J. M.; LIAW, H-P.; REITER, S.; LAURENT, G. Slow waves, sharp waves, ripples, and REM in sleeping dragons. **Science**, v. 352, n. 6285, p. 590–5, 2016.
- SHETTLEWORTH, S. **Cognition, evolution, and behavior**. 1998 Oxford. University press, 1998.
- SHETTLEWORTH, S. J. **Cognition, evolution, and behavior**. Oxford university press, 2009.
- SHOCHAT, E.; LERMAN, S. B.; ANDERIES, J. M.; WARREN, P. S.; FAETH, S. H.; NILON, C. H. Invasion, Competition, and Biodiversity Loss in Urban Ecosystems. **BioScience**, v. 60, n. 3, p. 199–208, 2010.
- SIAPAS, A. G.; LUBENOV, E. V.; WILSON, M. A. Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. **Neuron**, v. 46, n. 1, p. 141–151, 2005.
- SIEGEL, M.; DONNER, T. H.; ENGEL, A. K. Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. **Nature Reviews Neuroscience** Nat Rev Neurosci, v. 13, n. 2, p. 121-34, 2012.
- SIEMS, M.; SIEGEL, M. Dissociated neuronal phase- and amplitude-coupling patterns in the human brain. **NeuroImage**, v. 209, 2020.

- SINGER, W. Neuronal oscillations: unavoidable and useful? **European Journal of Neuroscience**, v. 48, n. 7, p. 2389–2398, 2018.
- SINGEWALD, N.; HOLMES, A. Rodent models of impaired fear extinction. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 236, n. 1, p. 21-32, 2019.
- SIROTA, A.; MONTGOMERY, S.; FUJISAWA, S.; ISOMURA, Y.; ZUGARO, M.; BUZSÁKI, G. Entrainment of Neocortical Neurons and Gamma Oscillations by the Hippocampal Theta Rhythm. **Neuron**, v. 60, n. 4, p. 683–697, 2008.
- SOLOMON JR, O. M. PSD computations using Welch's method. **STIN**, v. 92, p. 23584, 1991.
- SOUZA, B.C., LOPES-DOS-SANTOS, V., BACELO, J, TORT, A.B.L. Spike sorting with Gaussian mixture models. **Sci Rep** 9, 3627, 2019.
- SQUIRE, L. R. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 82, n. 3, p. 171-7, 1 nov. 2004.
- STRIEDTER, G. F. The telencephalon of tetrapods in evolution. **Brain, Behavior and Evolution**, v. 49, n. 4, p. 179-213, 1997.
- STRIEDTER, G. F. Evolution of the hippocampus in reptiles and birds. **Journal of Comparative Neurology**, v. 524, n. 3, p. 496–517, 2015.
- SULLIVAN, D. et al. Relationships between hippocampal sharp waves, ripples, and fast gamma oscillation: Influence of dentate and entorhinal cortical activity. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 23, p. 8605–8616, 2011.
- SUZUKI, I. K.; HIRATA, T. A common developmental plan for neocortical gene-expressing neurons in the pallium of the domestic chicken *Gallus gallus domesticus* and the Chinese softshell turtle *Pelodiscus sinensis*. **Frontiers in Neuroanatomy**, v. 8, p. 20, 2014.
- TEMPLER, V. L.; HAMPTON, R. R. **Episodic memory in nonhuman animals** **Current Biology**, v. 23, n. 17, p. R801-R806, 2013. .
- THAKER, M.; VANAK, A. T.; LIMA, S. L.; HEWS, D. K. Stress and aversive learning in a wild vertebrate: The role of corticosterone in mediating escape from a novel stressor. **American Naturalist**, v. 175, n. 1, p. 50–60, 2010.
- TIMO-IARIA, C.; PEREIRA, W. C. Mecanismos das ondas elétricas cerebrais. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 29, n. 2, p. 131–145, 1971.
- TINGLEY, D. et al. Multiplexed oscillations and phase rate coding in the basal forebrain. **Science Advances**, v. 4, n. 8, p. eaar3230–eaar3230, 2018.
- TODOROVA, R.; ZUGARO, M. Isolated cortical computations during delta waves support

- memory consolidation. **Science**, v. 366, n. 6463, p. 377–381, 2019.
- TORT, A. B. L.; KOMOROWSKI, R. W.; MANNIS, J. R.; KOPELL, N. J.; EICHENBAUM, H. Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 49, p. 20942–7, 2009.
- TORT, A. B.L.; KOMOROWSKI, R. W.; EICHENBAUM, H.; KOPELL, N J.. Measuring phase-amplitude coupling between neuronal oscillations of different frequencies. **Journal of Neurophysiology**, v. 104, n. 2, p. 1195–1210, 2010.
- TORT, A. B. L.; BRANKAČK, J.; DRAGUHN, A. Respiration-Entrained Brain Rhythms Are Global but Often Overlooked. **Trends in Neurosciences** , v. 41, n. 4, p. 186-197, 2018.
- VALENCIA, A. L.; FROESE, T. What binds us? Inter-brain neural synchronization and its implications for theories of human consciousness. **Neuroscience of Consciousness**, v. 2020, n. 1, 2020.
- VAZ, A. P.; INATI, S. K.; BRUNEL, N.; ZAGHLOUL, K. A. Coupled ripple oscillations between the medial temporal lobe and neocortex retrieve human memory. **Science**, v. 363, n. 6430, p. 975–978, 2019.
- VAN DRONGELEN, Wim. **Signal Processing for Neuroscientists: An Introduction to the Analysis of Physiological Signals**. Elsevier, 2006.
- VITT, L. J.; ZANI, P. A.; CALDWELL, J. P. Behavioural ecology of *Tropidurus hispidus* on isolated rock outcrops in Amazonia. **Journal of Tropical Ecology**, v. 12, n. 1, p. 81–101, 1996.
- VON NICOLAI, C.; ENGLER, G.; SHAROTT, A.; ENGEL, A. K.; MOLL, C. K.; SIEGEL, M. Corticostriatal coordination through coherent phase-amplitude coupling. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 17, p. 5938–5948, 2014.
- WANG, S.-H.; MORRIS, R. G. M. Hippocampal-neocortical interactions in memory formation, consolidation, and reconsolidation. **Annual review of psychology**, v. 61, n. 1, p. 49–79, C1-4, 2010.
- WASSERMAN, L. All of Statistics. Second edi ed. New York, NY: Springer New York, **Springer Texts in Statistics**,.v. 53E-book, 2004.
- WEAVER, K. E.; WANDER, J. D.; KO, A. L.; CASIMO, K.; GRABOWSKI, T. J.; OJEMANN, J. G.; DARVAS, F. Directional patterns of cross frequency phase and amplitude coupling within the resting state mimic patterns of fMRI functional connectivity. **NeuroImage**, v. 128, p. 238–251, 2016.
- WILBER, A. A.; SKELIN, I.; WU, W.; MCNAUGHTON, B. L. Laminar Organization of

Encoding and Memory Reactivation in the Parietal Cortex. **Neuron**, v. 95, n. 6, p. 1406-1419.e5, 2017.

ZÁBORSZKY, L.; GOMBKOTO, P.; VARSANYI, P.; GIELOW, M. R.; POE, G.; ROLE, L. W.; ANANTH, M.; RAJEBHOSALE, P.; TALMAGE, D. A.; HASSELMO, M. E.; DANNENBERG, H.; MINCES, V. H.; CHIBA, A. A. Specific basal forebrain–cortical cholinergic circuits coordinate cognitive operations. **Journal of Neuroscience**, v. 38, n. 44, p. 9446-9458, 2018.

ZHANG, Q.; VAN VUGT, M. B.; JELMER P.; ANDERSON, J. R.. Mapping working memory retrieval in space and in time: A combined electroencephalography and electrocorticography approach. **NeuroImage**, v. 174, p. 472–484, 2018.

ZLOTNIK, G.; VANSINTJAN, A. Memory: An Extended Definition. **Frontiers in Psychology**, v. 10, 2019.

ANEXOS

Comitê de ética



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
 PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
 COORDENAÇÃO DE PESQUISA
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM ANIMAIS (CEPA)

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "CARACTERIZAÇÃO DOS PADRÕES DE ONDAS DO CÉREBRO DO LAGARTO *Tropidurus hispidus*", registrada com o nº 09/2017, sob a responsabilidade do Prof. Dr. José Ronaldo dos Santos que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Universidade Federal de Sergipe, em reunião de 10/04/2017.

Finalidade	<input type="checkbox"/> Ensino <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Início: 01/05/2017, Término: 01/05/2019
Espécie/linhagem/raca	<i>Tropidurus hispidus</i>
Nº de animais	10
Peso/Idade	25-45g / 1 ano
Sexo	M
Origem	Laboratório de Neurobiologia Comportamental e Evolutiva (LaNCE).

Josemar SENA BATISTA

Prof. Dr. JOSEMAR SENA BATISTA
 Coordenador do CEPA/UFS

Cidade Universitária "Prof. Aloísio de Campos"
 Jardim Rosa Elze - São Cristóvão - SE
 49100-000
 Fones: 3212 6661/6606