

Investigação sobre as relações entre a Sonata K448 de Mozart com a extinção da memória de medo ao som

Research on the relationship between Mozart's Sonata K448 and the extinction of fear of sound memory

Investigación sobre la relación entre la Sonata K448 de Mozart y la extinción del miedo a la memoria sonora

Recebido: 11/10/2022 | Revisado: 23/10/2022 | Aceitado: 24/10/2022 | Publicado: 29/10/2022

João Pedro Giffoni Arantes Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6086-8221>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: joao.pedro.giffoni@outlook.com

Felipe Tavares Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4758-6956>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: ftavaresfernandes@gmail.com

Clarissa Trzesniak

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7552-9959>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: clarissa.trzesniak@gmail.com

Rodolfo Souza de Faria

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5521-8950>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: rodolfo.fisiologia@gmail.com

Resumo

Introdução: A constituição da memória se dá através de fases diante de estímulos variados. O som constitui importante fonte de tal estimulação. A extinção, com a qual informações anteriormente estabelecidas são suprimidas, representa um novo processo de aprendizagem. **Objetivo:** Investigar a possível interferência da Sonata K448 de Mozart na extinção da memória de medo ao som. **Métodos:** Foram utilizados camundongos da linhagem C57BL/6J, divididos em: G1: Mozart (n=7); G2: Ambiente (n=6); e G3: Controle (n=6). Apenas o grupo G1 foi exposto à música a partir da vida intrauterina. Nos dias 50° ao 53° após o nascimento, os animais foram submetidos à Habituação. No 54° dia, realizou-se um Treino Aversivo com G1 e G2. No 55° dia, iniciou-se o Teste de Extinção por doze dias consecutivos com os três grupos. No 81° dia, todos os grupos passaram pelo Teste de Recordação. Os testes foram gravados em vídeo para análise. Os dados foram analisados pelo teste ANOVA de medidas repetidas, sendo considerados significativos $p \leq 0,05$. **Resultados:** Não foi observado efeito principal dos grupos ($F(2;16)=2,70$; $p=0,098$), assim como não foi verificada interação grupo x dia ($F(2,16;17,30)=1,58$; $p=0,147$). **Conclusão:** Embora não se tenha observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos, futuros estudos com amostras maiores podem ser oportunos para elucidar melhor a influência da música na memória.

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

Abstract

Introduction: The process of memory occurs through phases due to various stimuli. Sound is an important source of such stimulation. Extinction, with which previously established information is suppressed, represents a new learning process. **Objective:** To investigate the interference of Mozart's Sonata K448 in the extinction of the memory of fear of the sound. **Methods:** C57BL/6J mice were used, divided into: G1: Mozart (n=7); G2: Environment (n=6); and G3: Control (n=6). Only the G1 group was exposed to music from intrauterine life onwards. On days 50 to 53 after birth, the animals were subjected to Habituation. On the 54th day, an Aversive Training was performed only with G1 and G2. On the 55th day, the Extinction Test started, lasting twelve consecutive days with the three groups. On the 81st day, all groups passed the Recall Test. The tests were videotaped for analysis. Data were analyzed using the repeated measures ANOVA test, with $p \leq 0.05$ being considered significant. **Results:** There was no groups main effect ($F(2;16)=2,70$; $p=0,098$), nor an interaction between groups x days ($F(2,16;17,30)=1,58$; $p=0,147$). **Conclusion:** Although no statistically significant difference was observed between the groups, future studies with larger samples may be opportune to better elucidate the influence of music on memory.

Keywords: Animal models; Extinction, psychological; Memory; Music.

Resumen

Introducción: La constitución de la memoria se da por fases ante diversos estímulos. El sonido es una fuente importante de tal estimulación. La extinción, con la que se suprime la información previamente establecida, representa un nuevo proceso de aprendizaje. **Objetivo:** Investigar la posible interferencia de la Sonata K448 de Mozart en la extinción de la memoria del miedo al sonido. **Métodos:** se utilizaron ratones C57BL/6J divididos en: G1: Mozart (n=7); G2: Ambiente (n=6); y G3: Control (n=6). Solo el grupo G1 estuvo expuesto a la música de la vida intrauterina. En los días 50 a 53 después del nacimiento, los animales fueron sometidos a Habitación. El día 54 se realizó un Entrenamiento Aversivo con G1 y G2. El día 55 se inició el Test de Extinción durante doce días consecutivos con los tres grupos. El día 81, todos los grupos pasaron la Prueba de Recordación. Las pruebas fueron grabadas en video para su análisis. Los datos fueron analizados mediante la prueba ANOVA de medidas repetidas, considerándose significativo $p \leq 0,05$. **Resultados:** No hubo efecto principal de los grupos ($F(2;16)=2.70$; $p=0.098$), así como tampoco hubo interacción grupo x día ($F(2.16;17.30)=1.58$; $p=0.147$). **Conclusión:** Aunque no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, futuros estudios con muestras más grandes pueden ser oportunos para dilucidar mejor la influencia de la música en la memoria.

Palabras clave: Extinción psicológica; Memoria; Modelos animales; Canción.

1. Introdução

A capacidade de um organismo armazenar e evocar informações adquiridas a partir de experiências prévias é definida como memória. Aprendizagem corresponde à aquisição de informações sobre o mundo. Não existe memória sem aprendizagem, assim como não existe aprendizagem sem experiências (Izquierdo, 1989; Bekinschtein et al., 2007).

Segundo o critério temporal, a memória pode ser definida como de curta ou longa duração. A de curta duração só pode ser evocada por um curto período (algumas horas) após sua aquisição. Já em relação à de longa duração, informações da memória de curta duração são fixadas por meio de treino e repetição. Sua capacidade de armazenamento é extremamente grande, e as informações ficam guardadas por um longo período (dias, semanas ou anos) (Diehl, 2010).

Em ambos os tipos de memória acima descritos, segue-se um mesmo processo de formação, que inclui três fases principais, quais sejam: a) aquisição; b) retenção ou armazenamento; c) recuperação ou ativação. A aquisição corresponde ao período em que o indivíduo responde aos estímulos que levarão à formação de uma memória. Essa fase depende do grau de atenção destinado à nova informação. Após essa primeira fase, a memória passa a ser complementada com informações do ambiente, o que permitirá a construção de um traço mnêmico. Com isso, haverá sua conservação no sistema nervoso. Essa fase é conhecida como retenção ou armazenamento, e é essencial para a evocação posterior da memória. Por fim, quando se torna necessário, as informações são ativadas e recuperadas para serem utilizadas na experiência presente (Costa, 2012).

Subsequente a essas três etapas, existe ainda o processo de extinção ou reconsolidação da memória. A repetição de uma memória sem um estímulo incondicionado como a recompensa, o castigo ou outras consequências leva à sua extinção. Esta última constitui um novo processo de aprendizagem, em que uma nova memória substitui gradativamente a original. Os mecanismos da extinção são semelhantes aos da formação de memórias. Porém, em vez de resultarem em um aumento das respostas aprendidas, resultam em uma diminuição da probabilidade de sua expressão (Izquierdo et al., 2013).

A extinção do medo não apaga a memória original do medo; pelo contrário, forma uma nova, que inibe a resposta comportamental do medo (Quirk, 2022; Inda, et al., 2005; Maren, 2016). Essa ideia é apoiada por vários tipos de recuperação do comportamento do medo, incluindo a recuperação espontânea, na qual reações condicionadas ao medo podem ser expressas mesmo após algum tempo desde a extinção do medo (Herry et al. 2010).

Entre as estruturas neurais que participam dos processos de aprendizagem e memória do medo condicionado estão o hipocampo e a amígdala. O hipocampo é uma das estruturas neuroanômicas envolvidas com a memória contextual aversiva, sendo fundamental para a estabilização da representação sensorial e cognitiva do contexto. A amígdala, por sua vez, é o componente central do circuito neural do medo, sendo mais responsável pela memória emocional aversiva sinalizada ou discriminativa¹⁰⁻¹³. (Kim & Fanselow, 1992; Izquierdo & Medina, 1993; Faria, et al., 2013; Bergstrom, 2016).

A onda sonora possui propriedades físicas elementares que caracterizam, de forma singular, os diferentes tipos de

músicas e ruídos. Já foi demonstrado que o efeito da música no encéfalo é complexo e envolve mudanças na expressão gênica (Angelucci et al., 2007) e modulação de circuitos neuronais (Meng et al., 2009). Em especial, a música é capaz de alterar a plasticidade neuronal, levando à formação de memória. De fato, há evidências dessa modulação da música na aprendizagem de animais que foram expostos à música no período fetal (Sanyal et al., 2013).

A relação entre música e cérebro já foi objeto de várias pesquisas, destacando-se a realizada por Rauscher em 1998. Neste estudo, ratos foram expostos à Sonata K448 de Mozart, bem como a outros diferentes estímulos sonoros. Após a realização de testes comportamentais, observou-se que aqueles expostos à Sonata K448 de Mozart desempenhavam de maneira mais rápida e com menos erros, quando comparados aos animais expostos a outros sons. Neste contexto, sugere-se que a exposição a uma sonata específica traz benefícios ao encadeamento da aprendizagem. O referido estudo, assim como outros, deu origem ao chamado “Efeito Mozart”, teoria que postula que a exposição à Sonata K448 causa ativação de áreas específicas do cérebro, promovendo a capacidade de favorecer a execução de práticas diversas de curto prazo, como, por exemplo, melhoria do raciocínio espacial (Rauscher, et al., 1998).

Portanto, fundamentado na literatura atual e nas evidências de relação entre as ondas sonoras e o processo de aprendizagem, o presente estudo buscou investigar uma possível relação entre a sonata K448 de Mozart e a extinção da memória ao som.

2. Metodologia

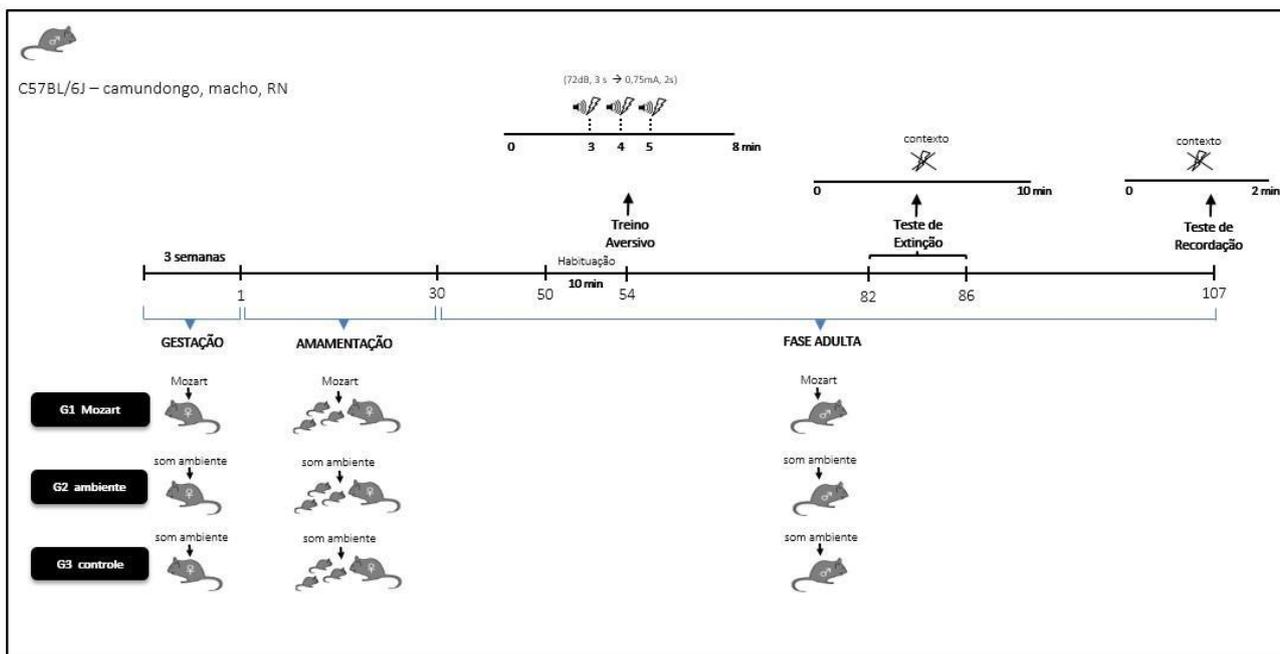
2.1 Procedimentos comportamentais

Para o presente estudo, foi utilizado um método de desenho experimental baseado no utilizado por Matsuda (Matsuda et al., 2014). A escolha desse desenho deu-se por ser um procedimento previamente publicado e que igualmente avaliou a extinção da memória ao medo. Primeiramente, os animais passaram por um condicionamento ao medo, em que o camundongo foi colocado em uma gaiola onde recebeu um estímulo incondicionado (som) que foi emparelhado a um estímulo aversivo (choque). Após esse condicionamento, os camundongos foram submetidos a sessões para avaliar a extinção do medo e recordação (Rauscher, et al., 1998). Os itens a seguir trazem a descrição mais detalhada de como o experimento foi organizado. Os procedimentos deste projeto foram aprovados pelo Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA) da FMIT; (protocolo número 10/08/2018).

2.2 Animais e exposição à música na gestação

Os procedimentos experimentais são ilustrados na Figura 1. Foram utilizados inicialmente 12 camundongos, com em média de 3 a 4 meses, fêmeas, prenhas, da linhagem C57BL/6, provenientes do biotério da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Foram expostas à música desde o momento do acasalamento até o momento do nascimento dos filhotes. Ficaram divididas em 3 grupos: G1 – Mozart (expostas à Sonata K 448 de Mozart; n=4), G2 – Ambiente (expostas ao som ambiente; n=4) e G3 – Controle (expostas ao som ambiente; n=4). Em cada grupo, 4 fêmeas foram mantidas em gaiolas individuais, recebendo a classe musical correspondente a cada grupo, de 60 a 70 dB, por 10 horas ao dia, das 21:00 às 7:00 horas durante todo o período de gestação.18-22 Durante todo o experimento, todos os animais tiveram livre acesso à água e à ração comercial da marca Purina® “ad libitum”, sendo mantidos em gaiolas plásticas em ciclo claro-escuro de 12 horas.

Figura 1 - Procedimentos experimentais do presente estudo, baseado em desenho experimental de Matsuda.



Fonte: Matsuda et al. (2014).

2.3 Exposição à música na amamentação

Após o nascimento, a prole foi mantida nas gaiolas individuais com sua respectiva mãe, de acordo com os 3 grupos. Foram expostas à música desde o momento do nascimento até o 30º dia. G1 – Mozart (expostas à Sonata K448 de Mozart; n=4 fêmeas + sua prole), G2 – Ambiente (expostos ao som ambiente; n=4 fêmeas + sua prole), G3 – Controle (expostos ao som ambiente; n=4 fêmeas + sua prole). Em cada grupo, as fêmeas e sua prole receberam a classe musical correspondente a cada grupo, de 60 a 70 dB, por 10 horas ao dia, das 21:00 às 7:00 horas durante todo o período de amamentação (Matsuda et al., 2014; Xing et al., 2016; Faria et al., 2018; Chikahisa et al., 2007; Chroilli, et al., 2007).

2.4 Exposição à música na fase adulta

Passado o período de amamentação (30 dias), os camundongos machos de cada prole foram separados das mães. A seleção de camundongos do sexo masculino é pela possível diferença de comportamento, que pode ser influenciada por hormônios sexuais em fêmeas. Após isso, formaram-se grupos apenas com a prole, de acordo com a classe musical: G1 – Mozart (expostos à Sonata K 448 de Mozart; n=7), G2 – Ambiente (expostos ao som ambiente; n=6), G3 – Controle (expostos ao som ambiente; n=6). Esses foram expostos, do 30º dia ao 107º dia, à mesma música a qual a mãe foi exposta na fase de acasalamento e amamentação. Os animais foram separados em 5 por gaiola e foram expostos às respectivas músicas, de 60 a 70 dB, por 10 horas ao dia, das 21:00 às 7:00 horas (Matsuda et al., 2014; Xing et al., 2016; Faria et al., 2018; Chikahisa et al., 2007; Chroilli, Michelin & Salgado, 2007).

2.5 Habituação

Os camundongos passaram por 4 dias de habituação nos dias 50º, 51º, 52º e 53º, nos quais cada camundongo ficou 10 minutos na câmara de condicionamento (medidas: 40,5 cm x 40,5 cm x 30,0 cm; piso e paredes de metal, iluminação vermelha). Esse procedimento visa controlar vieses comportamentais relacionados à novidade do ambiente ao qual os animais seriam expostos na sessão de treino aversivo. A câmara foi limpa com etanol 70% antes e após cada uso (Matsuda et al., 2014;

Xing et al., 2016; Faria et al., 2018; Chikahisa et al., 2007; Chroilli, et al., 2007).

2.6 Teste aversivo

No 54º dia, os camundongos dos grupos G1 – Mozart e G2 – Ambiente foram colocados individualmente na câmara de condicionamento, com a qual já estavam habituados, com iluminação vermelha, piso e paredes de metal, onde permaneceram por 8 minutos. Nos minutos 3º, 4º e 5º, os camundongos foram primeiramente expostos a um estímulo sonoro de frequência de 72 dB por 3 segundos e, logo em seguida, receberam um choque nas patas (0,75 mA por 2 segundos). Posteriormente, os animais foram devolvidos às suas respectivas caixas. A câmara foi limpa com etanol 70% antes e após cada uso. Os camundongos do grupo G3 – Controle não passaram por treino aversivo (Matsuda et al., 2014; Xing et al., 2016; Faria et al., 2018; Chikahisa et al., 2007; Chroilli, et al., 2007).

2.7 Teste de extinção

Vinte oito dias após o Teste Aversivo, os animais passaram pelo Teste de Extinção da memória por 5 minutos, durante 5 dias consecutivos. Os camundongos foram colocados na mesma câmara usada no Teste Aversivo e foram mantidos nessa câmara durante 10 minutos, sem receber choque nas patas. Todavia, nos minutos 1º, 2º e 3º, o animal ouviu o som com intensidade de 72 dB por 3 segundos, idêntico ao aplicado no Teste Aversivo. Durante esse tempo, foram contabilizados os comportamentos de freezing (congelamento) dos animais (Matsuda et al., 2014; Xing et al., 2016; Faria et al., 2018; Chikahisa et al., 2007; Chroilli, et al., 2007).

2.8 Eutanásia

Após a realização dos testes, os animais foram eutanasiados pelo método de guilhotina. Para isso, houve administração dos anestésicos intramusculares Xilazina (2 mg/kg) e (Quetamina 25 mg/kg). Os animais somente foram guilhotinados após o tempo de ação das drogas, ou seja, esperou-se a ausência de reflexos de dor para efetivar o procedimento de eutanásia.

2.9 Registro e análise dos dados comportamentais

O Treino Aversivo, o Teste de Extinção da memória e o Teste de Recordação foram gravados, armazenados e transcritos para registro dos comportamentos, utilizando-se o programa EthoLog 2.22. Esse registro foi baseado nos comportamentos: Freezing/congelamento: todos os momentos em que o camundongo apresentou imobilidade da cabeça, imobilidade do corpo, olhos totalmente abertos, respiração acelerada e ausência de outros comportamentos observáveis (Matsuda et al., 2014). Não freezing: todos os momentos em que o camundongo apresentou comportamento distinto do freezing, ou seja, comportamentos diferentes da imobilidade da cabeça, da imobilidade do corpo, dos olhos totalmente abertos, da respiração acelerada e da ausência de outros comportamentos observáveis (Matsuda et al., 2014).

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

2.10 Análise estatística

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

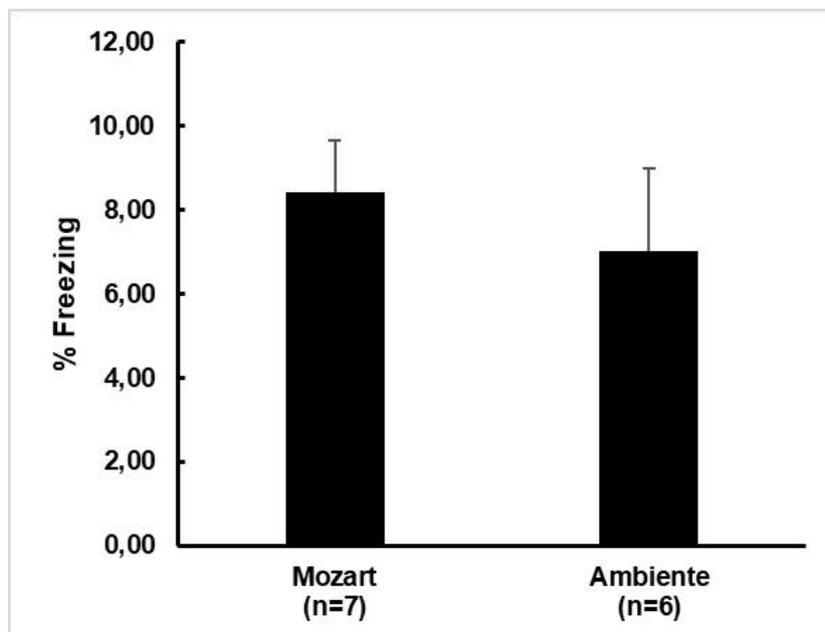
igualmente transformados em porcentagem, usando-se a fórmula: $(TC * 100) / 600$ segundos, em que 600 segundos (ou seja, 10 minutos) eram a duração de toda a sessão.

Todos os resultados serão apresentados como média percentual \pm erro padrão da média (EPM). A comparação dos dados referentes ao treinamento aversivo para os grupos Mozart e Ambiente foi realizada pelo teste t de Student para amostras independentes (o grupo controle não passa por esse treinamento, sendo excluído das análises). Os dados relativos aos 5 dias de testes de extinção (dia 82 ao dia 86) foram analisados por meio do teste ANOVA de medidas repetidas, com a porcentagem do TC como variável dependente, dias como fator intra-sujeitos (ou de medidas repetidas) e grupos como o fator entre-sujeitos. Dado que o teste para esfericidade de Mauchly foi significativo ($\chi^2(9) = 129,19$; $p < 0,001$), a correção de Greenhouse-Geisser foi realizada ($\epsilon = 0,270$). Para investigar a relação temporal ao longo dos dias, foram utilizados contrastes repetidos de follow-up. Análises complementares (post-hoc) foram realizadas utilizando-se o teste de Bonferroni para avaliar possíveis efeitos significativos detectados entre os grupos (sujeitos). Os dados relacionados à sessão de recordação foram analisados com ANOVA One-way, tendo os grupos como variável independente, seguidos do teste de Bonferroni caso algum efeito significativo fosse encontrado. Foram considerados significativos $p \leq 0,050$.

3. Resultados

Não houve diferença significativa entre grupos para a sessão de treinamento aversivo ($t(11) = 0,624$; $p = 0,545$; Figura 2. A média \pm EPM da porcentagem de comportamento de freezing para o grupo Mozart foi de $8,42\% \pm 1,24\%$ e para o grupo Ambiente de $7,00\% \pm 1,98\%$.

Figura 2 - Média (erro padrão da média) do tempo de comportamento de freezing (%) do treinamento aversivo, sem diferença significativa entre os grupos. $t(11) = 0,624$; $p = 0,545$.

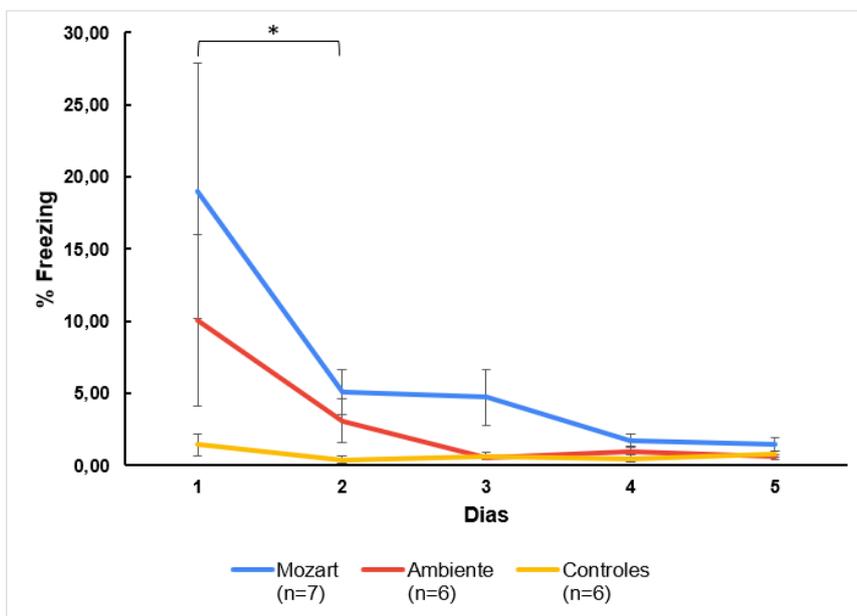


Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

A Figura 3 mostra as médias (erros padrão das médias) da porcentagem do tempo de freezing dos três grupos, ao longo dos 5 dias de sessões de extinção ao medo. Houve um efeito principal dos dias ($F(1,08;17,30) = 5,74$; $p = 0,026$). O contraste de seguimento entre os dias 1 vs. 2 ($F(1;16) = 5,40$; $p = 0,034$) foi significativo, mostrando uma diminuição do

comportamento de freezing mais acentuada entre esses dias. Não foi verificado efeito principal dos grupos ($F(2;16) = 2,70$; $p = 0,098$), assim como não houve interação grupo*dias ($F(2,16;17,30) = 1,58$; $p = 0,147$).

Figura 3 - Média (erro padrão da média) do tempo de comportamento de *freezing* (%) para os 5 dias de sessões do teste de extinção, mostrando efeito principal dos dias ($F(1,08;17,30) = 5,74$; $p = 0,026$). *($F(1;16) = 5,40$; $p = 0,034$).



Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

4. Discussão

O presente estudo procurou investigar a possível relação da sonata K448 de Mozart em afetar a memória de extinção ao medo. Foi verificada diferença significativa na porcentagem geral de freezing, quando se compararam o dia 1 e o dia 2 do teste. Verifica-se uma queda significativa no tempo de freezing entre o primeiro e o segundo dias, o que revela uma importância da passagem do tempo e ambientação dos animais a determinado contexto na extinção da memória ao medo. No entanto, não se observou diferença significativa entre os grupos para o comportamento de freezing durante o tempo avaliado no teste aversivo, nem interações grupo*dias.

Ainda que a relação entre memória e música seja difícil de ser estudada, acredita-se haver uma relação existente positiva, pois a música é capaz de afetar diferentes áreas neuroanatômicas, que se relacionam com o processo de construção da memória (Izquierdo, 1989; Bekinschtein et al., 2007; Diehl, 2010; Costa, 2012). A própria extinção da memória de medo é prova da complexa interrelação entre as fases de memorização e criação de novas memórias. Ao evidenciar a passagem do tempo como catalizadora da diminuição do comportamento relacionado ao medo, evidencia-se a complexa rede neural ativada não apenas por um critério envolvido na formação da memória ou sua reformulação, mas por vários deles (Diehl, 2010; Quirk, 2002; Kim & Fanselow, 1992; Faria et al., 2013). Ademais, a música tem capacidade de evocar memórias, uma vez que esta é percebida e construída através das experiências vivenciadas (Costa, 2012; Izquierdo & Medina, 1993). Entretanto, poucos são os estudos que se dedicam a correlacionar o efeito prático da música na extinção da memória relacionada ao medo (Faria et al., 2018).

A implicância do atual estudo tem por base a busca por alternativas terapêuticas para pacientes expostos a transtorno do estresse pós traumático (TEPT), incluindo pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), dado o contexto de pandemia por Covid-19. A prevalência ao longo da vida do TEPT varia de 6,1 a 9,2 por cento em amostras nacionais da

população adulta geral nos Estados Unidos e Canadá, (Sareen, 2022; Pant et al., 2022; Kessler et al., 2005; Van Ameringen et al., 2008; Koenen et al., 2017; Goldstein et al., 2016) com taxas de prevalência de um ano de 3,5 a 4,7 por cento (Goldstein et al., 2016; Kessler et al., 2005). Em contexto de internação em UTI, uma meta-análise encontrou prevalências combinadas de sintomas de TEPT clinicamente importantes após a alta da UTI de 24% um a seis meses depois e 22% 7 a 12 meses depois (Sareen, 2022; Parker et al., 2015). Logo, nota-se que a alta prevalência desses sintomas é algo a chamar a atenção para pesquisas, visto que esses sintomas pioram a qualidade de vida.

A inovação desse trabalho consiste em utilizar especificamente Mozart e sua sonata K448 em relação a um subtipo específico de memória: do medo. Estudos anteriores (Faria et al., 2013; Angelucci et al., 2007; Meng et al., 2009; Rauscher, et al., 1998; Xing et al., 2016a; Pant et al., 2022; Xing et al., 2016b) compararam diferentes músicas, e os resultados inconsistentes podem ser devidos às diferentes propriedades físicas da música, como intensidade do estímulo, espectro e melodia (Xing et al., 2016b). Outra possibilidade para resultados conflitantes são diferentes procedimentos experimentais (tempo de exposição à música, sexo dos animais, modelos comportamentais, entre outros). Um trabalho de 2019 realizado por Chen (Chen et al. 2019) demonstrou a diferença significativa entre os tempos de freezing entre os grupos com exposição à sonata K448 de Mozart e o grupo exposto ao som ambiente. No entanto, o modelo comportamental e a exposição à música foram diferentes dos realizados no presente estudo. Porém, vale destacar que a literatura atual carece de estudos a respeito da associação entre memória de medo e Mozart, sendo necessários mais estudos para se estabelecer uma conexão mais sólida entre a sonata e os sintomas de estresse pós-traumático.

Uma limitação do presente trabalho foi o número reduzido de animais em cada grupo (entre 6-7). Amostras pequenas aumentam a probabilidade de se cometerem erros do tipo II, que é quando não são encontrados resultados significativos quando, na realidade, as diferenças existem.

5. Conclusão

Diante dos fatos apresentados, nota-se que não há uma diferença estatisticamente significativa entre os camundongos expostos à sonata K448 e ao som ambiente, no que diz respeito a memória do medo. No entanto, considerando-se a importância do tema e o número reduzido de animais em nosso estudo, futuros trabalhos são necessários e oportunos, a fim de investigar melhor a conexão entre extinção da memória do medo e a sonata K448 de Mozart.

Referências

- Angelucci, F., Ricci, E., Padua, L., Sabino, A., & Tonali, P. (2007). Music exposure differentially alters the levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the mouse hypothalamus. *Neurosci Lett*, 429,152–155.
- Bekinschtein, P., Cammarota, M., Izquierdo, I., Medina, J. H. (2007). Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF-dependent phase in the hippocampus. *Neuron*, 53(2), 261–277.
- Bergstrom, H. C. (2016). The neurocircuitry of remote cued fear memory. *Neurosci Biobehav Rev.*, 71, 409-417.
- Chen, S., Liang, T., Zhou, F. H., Cao, Y., Wang, C., Wang, F., et. al (2019). Regular music exposure in juvenile rats facilitates conditioned fear extinction and reduces anxiety after foot shock in adulthood. *Biomed Res Int.*, 8740674.
- Chikahisa, S., Sano, A., Kitaoka, K., Miyamoto, K., & Sei, H. (2007). Anxiolytic effect of music depends on ovarian steroid in female mice. *Behav Brain Res.*, 16, 179(1).
- Chroilli, M., Michelin, D. C., Salgado, H. R. N. (2007). Animais de laboratório: o camundongo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 28(1), 11-23.
- Costa, P. (2012). A memória e a sua influência no processo de aprendizagem. <https://www.webartigos.com/artigos/a-memoria-e-a-sua-influencia-no-processo-de-aprendizagem/83381/>.
- Diehl, F. (2010). Plasticidade de receptores colinérgicos muscarínicos M4 hipocampais decorrente de uma consolidação da memória com o possível marcador sináptico do engrama: ensaios farmacológico-comportamentais [tese]. Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

- Faria, R. S., Sartori, C. R., Canova, F., Ferrari, E. A. M. (2013). Classical aversive conditioning induces increased expression of mature-BDNF in the hippocampus and amygdala of pigeons. *Neuroscience*, 26, 122-133.
- Faria, R. S., Bereta, A. L. B., Reis, G. H. T., dos Santos, L. B. B., Pereira, M. S. D. G., Cortez, P. J. O., et al (2018). Effects of the swimming exercise on the extinction of fear memory in rats. *Journal of Neurophysiology*, 120(5), 2649-2653.
- Goldstein, R. B., Smith, S. M., Chou, S. P., et al (2016). The epidemiology of DSM-5 posttraumatic stress disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 51, 1137.
- Herry, C., Ferraguti, F., Singewald, N., Letzkus, J. J., & Ehrlich, L. A. (2010). Neuronal circuits of fear extinction. *Eur J Neurosci*, 31(4), 599-612.
- Inda, M. C., Delgado-García, J. M., & Carrión, A. M. (2005). Acquisition, consolidation, reconsolidation, and extinction of eyelid conditioning responses require de novo protein synthesis. *J. Neurosci*, 25(8), 2070–2080.
- Izquierdo, I. (1989). Memórias. *Estud. av.*, 3(6), 89-112.
- Izquierdo, I., & Medina, J. H. (1993). Role of the amygdala, hippocampus and entorhinal cortex in memory consolidation and expression. *Braz J Med Biol Res.*, 26(6), 573-589.
- Izquierdo, I. A., Myskiw, J. C., Benetti, F., & Furini, C. R. G. (2013). Memória: tipos e mecanismos – achados recentes. *Revista USP*, (98), 9-16.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., et al (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, (62), 593.
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., et al (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, (62), 617.
- Kim, J. J., Fanselow, M. S. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, 256(5057), 675-7.
- Koenen, K. C., Ratanatharathorn, A., N. L., et al. (2017). Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med*, (47), 2260.
- Maren, S., & Holmes, A. (2016). Stress and Fear Extinction. *Neuropsychopharmacol*, 41(1), 58–79.
- Matsuda, S., Matsuzawa, D., Ishii, D., Tomizawa, H., & Shimizu, E. (2014). Effects of memory age and interval of fear extinction sessions on contextual fear extinction. *Neurosci Lett.*, (5780), 139-423.
- Meng, B., Zhu, S., Li, S., Zeng, Q., & Mei, B. (2009). Global view of the mechanisms of improved learning and memory capability in mice with music-exposure by microarray. *Brain Res Bull.*, 80(1-2), 36-44.
- Pant, U., Frishkopf, M., Park, T., Norris, C. M., & Papanthassoglou, E. (2022). A Neurobiological Framework for the Therapeutic Potential of Music and Sound Interventions for Post-Traumatic Stress Symptoms in Critical Illness Survivors. *Int J Environ Res Public Health.*, 19(5), 3113.
- Parker, A. M., Sricharoenchai, T., Rapaola, S., et al (2015). Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis. *Crit Care Med.*, (43), 1121.
- Quirk, G. J. (2002). Memory for extinction of conditioned fear is long-lasting and persists following spontaneous recovery. *Learning & Memory.*, 9(6), 402-407.
- Rauscher, F., Robinson, D., & Jens, J. (1998). Improved maze learning through early music exposure in rats. *Neurol Res.*, 20(5), 427- 432.
- Sanyal, T., Kumar, V., Nag, T. C., Jain, S., Sreenivas, V., & Wadhwa, S. (2013). Prenatal Loud Music and Noise: Differential Impact on Physiological Arousal, Hippocampal Synaptogenesis and Spatial Behavior in One Day-Old Chicks. *Rogers LJ, ed. PLoS ONE*, 8 (7).
- Sareen, J. (2022). Posttraumatic stress disorder in adults: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. https://www.uptodate.com/contents/posttraumatic-stress-disorder-in-adults-epidemiology-pathophysiology-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?search=transtormo%20de%20estresse%20p%C3%B3s-traum%C3%A1tico&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H1824470698.
- Van Ameringen, M., Mancini, C., Patterson, B., Boyle, M. H. (2008). Post-traumatic stress disorder in Canada. *CNS Neurosci Ther.*, (14), 171.
- Xing, Y., Qin, Y., Jing, W., Zhang, Y., Wang, Y., Guo, D. (2016). Exposure to Mozart music reduces cognitive impairment in pilocarpine-induced status epilepticus rats. *Cogn Neurodyn.*, 10 (1), 23-30.
- Xing, Y., Xia, Y., Kendrick, K., Liu, X., Wang, M., Wu, D., et al (2016). Mozart, Mozart Rhythm and Retrograde Mozart Effects: Evidences from Behaviours and Neurobiology Bases. *Sci Rep.*, (6), 18744.