

# Neurobiologia do condicionamento pavloviano e condicionamento operante – Revisão narrativa

Neurobiology of pavlovian and operant conditioning - A narrative review

Neurobiología del condicionamiento pavloviano y condicionamiento operante - Revisión narrativa

Recebido: 13/11/2024 | Revisado: 20/11/2024 | Aceitado: 21/11/2024 | Publicado: 24/11/2024

**Wellington dos Santos Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9088-7511>

Instituto Médico Legal Nina Rodrigues, Brasil

E-mail: [welssilva@gmail.com](mailto:welssilva@gmail.com)

## Resumo

Condicionamento pavloviano e operante são formas de aprendizagem associativa nas quais os seres humanos e outros animais aprendem a associar eventos ou estímulos que ocorrem em sequência ou em conjunto. Skinner propôs o termo "condicionamento operante" para descrever como o comportamento é moldado por suas consequências. Os grandes progressos recentes nas neurociências podem fornecer elementos de compreensão sobre o comportamento que eram impensáveis na época de Skinner. O objetivo deste estudo é uma revisão narrativa da literatura sobre os avanços recentes na compreensão das bases neurais envolvidas no condicionamento pavloviano e condicionamento operante. Um levantamento bibliográfico foi realizado sobre a neurobiologia do condicionamento pavloviano e operante. Os estudos em invertebrados tem destacado as similaridades com as formas de aprendizagem descritos em vertebrados por Pavlov, Thorndike e Skinner. Experimentos em sistemas nervosos mais simples mostram que é possível avançar na compreensão em nível de circuitos neurais e mecanismos moleculares de conceitos psicológicos que haviam sido inferidos a partir de estudos puramente comportamentais.

**Palavras-chave:** Condicionamento Pavloviano; Condicionamento Operante; Neurobiologia; Encéfalo; Neurociências.

## Abstract

Pavlovian and operant conditioning are forms of associative learning in which humans and other animals learn to associate events or stimuli that occur in sequence or together. Skinner coined the term "operant conditioning" to describe how behavior is shaped by its consequences. Recent advances in neuroscience can provide insights into behavior that were unthinkable in Skinner's time. This study aimed to show a narrative review of the literature on recent advances in understanding the neural bases involved in Pavlovian conditioning and operant conditioning. A literature review was conducted on the neurobiology of Pavlovian and operant conditioning. Studies in invertebrates have highlighted similarities with the forms of learning described in vertebrates by Pavlov, Thorndike, and Skinner. Experiments in simpler nervous systems show that it is possible to advance understanding at the level of neural circuits and molecular mechanisms of psychological concepts inferred from purely behavioral studies.

**Keywords:** Conditioning, Classical; Conditioning, Operant; Neurobiology; Brain; Neurosciences.

## Resumen

El condicionamiento pavloviano y operante son formas de aprendizaje asociativo en las que los seres humanos y otros animales aprenden a asociar eventos o estímulos que ocurren en secuencia o en conjunto. Skinner propuso el término "condicionamiento operante" para describir cómo la conducta es moldeada por sus consecuencias. Los grandes avances recientes en neurociencia pueden proporcionar elementos de comprensión sobre el comportamiento que eran impensables en la época de Skinner. El propósito de este estudio es una revisión narrativa de la literatura sobre avances recientes en la comprensión de las bases neuronales involucradas en el condicionamiento pavloviano y el condicionamiento operante. Se realizó una revisión bibliográfica sobre la neurobiología del condicionamiento pavloviano y operante. Los estudios en invertebrados han destacado las similitudes con las formas de aprendizaje descritas en vertebrados por Pavlov, Thorndike y Skinner. Los experimentos en sistemas nervosos más simples muestran que es posible avanzar en la comprensión a nivel de circuitos neuronales y mecanismos moleculares de conceptos psicológicos que habían sido inferidos a partir de estudios puramente conductuales.

**Palabras clave:** Condicionamiento Clásico; Condicionamiento Operante; Neurobiología; Encéfalo; Neurociencias.

## 1. Introdução

O condicionamento pavloviano e o condicionamento operante são formas de aprendizagem associativa nas quais os seres humanos e outros animais aprendem a associar eventos ou estímulos que ocorrem em sequência ou em conjunto. Formas de aprendizagem não associativa que eram mais primitivas já existiam em organismos unicelulares não neurais que evoluíram 1,7 bilhão de anos atrás e não envolvem a associação de dois estímulos para eliciar um comportamento (Hayes & Hofmann, 2018). A habituação por exemplo, consiste em uma forma de aprendizagem simples, onde a resposta a um estímulo diminui com a repetição ou continuidade deste estímulo ao longo do tempo. Ou seja, a mudança de comportamento ocorre em resposta à exposição repetida ou prolongada a um estímulo específico, não envolvendo a conexão entre dois estímulos distintos. Outro tipo de aprendizagem não associativa é a sensibilização, quando um estímulo aversivo ou intenso provoca um aumento temporário na resposta a estímulos subsequentes, mesmo que esses estímulos não sejam necessariamente fortes. Estas formas de aprendizagem não associativa ajudam os organismos a se adaptarem a seu ambiente ao responderem mais intensamente a estímulos aversivos e reduzirem a resposta a estímulos repetitivos ou não ameaçadores (Gazzaniga et al., 2019). As formas de aprendizagem associativa também são muito antigas e já passaram a ser encontrados com a explosão de espécies complexas que evoluíram a partir do período Cambriano há cerca de 500 milhões de anos, quando os animais mostraram uma diversificação dramática durante este período da história da Terra (Ginsburg & Jablonka, 2010).

O condicionamento clássico ou Pavloviano é um tipo de comportamento respondente que são formas de aprendizado onde um estímulo desencadeia uma resposta reflexa automática e involuntária em um organismo mesmo sem aprendizado prévio. No condicionamento clássico, um estímulo neutro é emparelhado temporariamente com um estímulo que naturalmente evoca uma resposta e com o tempo, depois de repetidas associações, o estímulo neutro começa a evocar a mesma resposta, mesmo quando o estímulo original não está presente (Hayes & Hofmann, 2018). Assim, no aprendizado pavloviano, quando um estímulo neutro precede de maneira confiável uma ameaça, isso provoca o aprendizado excitatório da ameaça, manifestado por respostas de ameaça aumentadas ao estímulo anteriormente neutro. Do mesmo modo, se um estímulo precede de forma confiável a ausência de ameaça, isso leva a um aprendizado inibitório de resposta à ameaça, o que torna o estímulo neutro um sinal de segurança (Laing et al., 2021). O exemplo original destes estudos foram os experimento de Pavlov com cães, em que os animais aprendiam a salivar em resposta ao som de um sino, porque o sino foi emparelhado repetidamente com a apresentação de alimento (Bouton et al., 2021).

"Condicionamento operante" foi o termo proposto por Skinner para designar a forma de aprendizagem associativa onde um comportamento específico é moldado pelas consequências positivas ou negativas que o seguem e assim tal comportamento será fortalecido ou enfraquecido por meio de suas consequências (Skinner, 1965). Se o resultado é recompensador, a probabilidade de repetição do comportamento aumenta. Se o resultado é aversivo, a probabilidade de repetição do comportamento diminui. Havia uma expressão mais antiga na tradição da psicologia conhecida como "Condicionamento instrumental" proposta por Edward Thorndike que enunciava uma ideia semelhante de que os organismos aprendiam associando respostas específicas a consequências específicas (Thorndike, 1898). Skinner usou o termo "operante" para enfatizar que o comportamento é algo que o organismo opera sobre o ambiente para produzir consequências. A unidade de análise proposta por Skinner para investigar o condicionamento operante é conhecida como "contingência de três termos", "tríplice contingência" ou "modelo ABC" e é utilizado para explicar a relação entre um comportamento, um estímulo antecedente e uma consequência (Hayes & Hofmann, 2018). O termo "contingência" embora seja um termo central na teoria e sempre preferido pelos analistas do comportamento talvez possa ser melhor assimilado por psicólogos de outras correntes teóricas se apresentado de forma menos "técnica". Contingência pode significar qualquer relação de dependência entre eventos ambientais ou entre eventos comportamentais e ambientais. Seria então a probabilidade de um evento poder ser afetado ou causado por outros eventos (Catania, 2007). O enunciado de uma contingência é feito em forma de afirmações do tipo "se...,

então...”. A cláusula “se” pode especificar algum aspecto do comportamento ou do ambiente e a cláusula “então” especifica o evento ambiental consequente (Todorov, 2007). Assim, os enunciados apresentam-se como “regras” que especificam essas relações entre eventos. No comportamento operante, por meio do qual o organismo modifica o ambiente, contingência se refere às condições sob as quais uma consequência é produzida por uma resposta; isto é, a ocorrência da consequência depende da ocorrência da resposta (Catania, 2007). Este modelo A-B-C, especifica as condições contextuais que rodeiam e envolvem o comportamento de interesse que está sendo estudado. "A" do inglês "Antecedent", refere-se ao estímulo (chamado discriminativo) ou evento que ocorre antes do comportamento. Tais estímulos podem incluir instruções verbais, contextos, ou estímulos de qualquer tipo (visuais, auditivos, olfatórios, etc) e estabelecem a ocasião para que um comportamento possa ser emitido; "B" do inglês "Behavior", representa o comportamento envolvido e pode ser qualquer ação observável ou um evento privado como um pensamento; e "C" do inglês "Consequence", é o evento que ocorre imediatamente após o comportamento e que influencia a probabilidade de que o comportamento ocorra novamente no futuro (Hayes & Hofmann, 2018). Se houver aumento na probabilidade de ocorrência do comportamento no futuro, diz-se que ocorreu reforço (Skinner, 1965); se a consequência for diminuir a probabilidade de os comportamentos acontecerem novamente no futuro, então se diz que ocorreu punição (O'Donohue, 1998). Assim, no condicionamento operante o conceito de contingência sempre inclui os três termos inter-relacionados (estímulo discriminativo, resposta e consequência) e permite entendermos como o condicionamento operante funciona e como os comportamentos são modificados com base em suas consequências (Hayes & Hofmann, 2018).

Aprender quais estímulos ou quais ações preveem recompensas ou punições podem aumentar as chances de sobrevivência. Tanto no condicionamento pavloviano quanto no condicionamento operante um animal aprende a prever um estímulo incondicionado pela ocorrência de um estímulo condicionado. O estímulo incondicionado é frequentemente um evento apetitivo ou aversivo, como dor ou alimento. É a natureza do estímulo condicionado o que distingue estes dois principais tipos de aprendizagem associativa. No condicionamento clássico o estímulo condicionado é qualquer estímulo ambiental (odor, imagem, som etc). No condicionamento operante, o estímulo condicionado é a própria ação do animal. Porém ambos os processos de aprendizagem podem ocorrer simultaneamente e interagirem entre si no comportamento dos organismos no mundo real (Croteau-Chonka et al., 2022). Especialmente em relação ao condicionamento operante, a ideia do estudo de suas bases neurais pode parecer estranho a analistas do comportamento tendo em vista as diversas críticas de Skinner em relação às tentativas de explicação do comportamento com base na fisiologia ou no que é hoje conhecido como neurociência (Zilio, 2016). Porém, Skinner nunca negou a neurociência como um campo independente da análise do comportamento, capaz de gerar conhecimento útil para a previsão e controle do comportamento (Moore, 1997). Na verdade, Skinner até considerou que explicações baseadas nos processos fisiológicos reais que mediam as relações comportamentais seriam preferíveis uma vez que não precisaríamos dispor das informações históricas das interações do organismo com o ambiente (Zilio, 2016). O que Skinner combatia era o uso de metáforas e teorizações como tentativas de explicação de um fato observado recorrendo a supostos eventos ocorrendo em algum outro nível de observação do comportamento estudado, descritos em termos diferentes e medidos em diferentes dimensões". A neurociência e a análise do comportamento estão em dois níveis diferentes porque estudam variáveis diferentes: eventos fisiológicos e eventos comportamentais. Skinner insistia que os processos neurofisiológicos não são "agentes" responsáveis pelo controle do comportamento nem são responsáveis pelas origens do comportamento. Comportamentos são eminentemente relações funcionais entre estímulos e respostas (Zilio, 2016). Para Skinner, o comportamento deve ser visto como um termo relacional, produto da história ambiental e genética; Na medida em que a genética ou o ambiente possa ser modificado o comportamento também o será. Ou seja, o comportamento é um processo definido e classificado funcionalmente por meio da análise das correlações entre estímulos (antecedentes e consequentes) e respostas, e deve ser visto por meio do estudo das contingências. As estruturas e processos neurofisiológicos que podem se correlacionar com relações comportamentais em análise não devem ser usados para definir essas relações, pois

imporiam restrições à definição. Em uma descrição fisiológica só poderíamos dizer que um dado comportamento está ocorrendo quando um certo mecanismo está ativo, ou seja, os aspectos funcionais do comportamento se tornam secundários. Por isso, nenhuma descrição do que está acontecendo dentro do corpo humano, por mais completa que seja, explicará as origens do comportamento humano, porque o que acontece dentro do corpo não é um começo (Skinner, 1976).

O objetivo deste estudo é uma revisão narrativa da literatura sobre os avanços recentes na compreensão das bases neurais envolvidas no condicionamento pavloviano e condicionamento operante. Os grandes progressos recentes nas neurociências podem fornecer elementos de compreensão sobre o comportamento que eram impensáveis na época de Skinner.

## 2. Metodologia

Foi feito um levantamento bibliográfico por meio de uma revisão narrativa (Rother, 2007; Cavalcante & Oliveira, 2020; Casarin et al., 2020) na base de dados do PubMed nos últimos 10 anos através de busca pelos descritores “Conditioning, Classical” e “Conditioning, Operant”, bem como associando-os com os descritores “Neurobiology”, “Brain” e “Neurosciences” por meio do operador booleano "AND". Foram incluídos na revisão os artigos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares, publicados entre 2010 e 2024, que abordassem o tema segundo os critérios selecionados na busca. Foram acrescentados também os artigos que preenchiam os critérios de seleção através de busca na lista de referências dos artigos que foram selecionados na base de dados referida. Foram excluídos os estudos que não atendiam aos objetivos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais, comentários e artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido, com exceção daqueles estudos seminais que definiram conceitos chave no campo. Após a leitura completa dos artigos selecionados foram incluídos 73 artigos considerados mais relevantes para esta revisão.

## 3. Temas Revisados

### Avanços na neurociência favorecedores de uma descrição fisiológica do comportamento

O estudo de vários modelos de formas simples de aprendizagem reflexa em invertebrados tem revelado que mesmo animais com relativamente poucas células nervosas como a *Aplysia* e a *Drosophila* têm capacidades de aprendizado notáveis, incluindo habituação, desabituação, sensibilização, condicionamento clássico e condicionamento operante (Ortega-de San Luis & Ryan, 2022). Habituação de curto prazo no estudo do reflexo de retração da guelra da *Aplysia* e o movimento da cauda de lagostins estão associados a uma diminuição na quantidade de neurotransmissor liberado nos neurônios pré-sinápticos, enquanto um aumento destes neurotransmissores foi associado com desabituação e sensibilização de curto prazo (Ortega-de San Luis & Ryan, 2022). Formas de sensibilização de curto prazo na *Aplysia* puderam ser reproduzidas artificialmente após os estudos das conexões sinápticas entre o neurônios sensorial e motor que controlam o reflexo de retração da brânquia revelarem que um único estímulo sensibilizador na cauda aumenta a força das conexões sinápticas entre os neurônios sensorial e motor. O estímulo leva à ativação de mecanismos modulatórios neuronais que liberam serotonina no neurônio sensorial. Na sequência, a serotonina, aumenta a concentração de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) na célula sensorial. As moléculas de cAMP então sinalizam ao neurônio sensorial para liberar mais neurotransmissor glutamato na fenda sináptica, fortalecendo assim temporariamente a conexão entre o neurônio sensorial e motor (Kandel et al., 2014a). Sensibilização "artificial" foi obtida apenas ao injetar cAMP diretamente no neurônio sensorial produzindo assim o fortalecimento temporário da conexão sensório motora (Brunelli et al., 1976).

## **Neurobiologia do condicionamento clássico**

### ***Condicionamento clássico na Aplysia***

Experimentos com a resposta defensiva de reflexo de retração da brânquia da *Aplysia* mostraram que este molusco marinho é capaz de aprendizado de condicionamento clássico tornando possível começar a desvendar os mecanismos neurais subjacentes a esta forma de aprendizagem (Walters & Byrne, 1983; Hawkins et al., 1983). Os estudos mostraram que a *Aplysia* pode aprender a associar um estímulo neutro (como um som), com um estímulo aversivo (como um choque elétrico) e exibir a retração da brânquia apenas em resposta ao estímulo neutro. Durante o treinamento emparelhado, no qual o estímulo condicionado é aplicado logo antes do estímulo incondicionado, há um aumento maior no reflexo de retração das guelras do que cada estímulo isolado. Isso ocorre porque a geração de um potencial de ação pelo neurônio sensorial logo antes do choque na cauda causa uma facilitação maior da conexão sináptica entre os neurônios sensoriais e motores (Kandel et al., 2014a). Descobriu-se que o condicionamento clássico é, em parte, devido ao aumento dependente da atividade da adenosina monofosfato cíclico (cAMP), o mesmo sinalizador molecular que ocorre na sensibilização (Hawkins et al., 1983) e, em parte, devido ao recrutamento de uma contribuição pós-sináptica (Murphy & Glanzman, 1997). A entrada de íons de cálcio no neurônio sensorial, que ocorre durante a descarga emparelhada, aumenta a atividade da adenil ciclase sensível ao cálcio, a enzima que sintetiza o cAMP. Assim, se a serotonina, que aumenta a concentração de cAMP no neurônio sensorial, chegar à sinapse logo após a entrada de íons de cálcio, a síntese de cAMP e o fortalecimento das sinapses sensoriais-motoras são ainda mais intensificados (Kandel, 2001). O fato destas sinapses de neurônios sensoriais para neurônios motores que mediam o reflexo de retração das brânquias na *Aplysia* serem o local da aprendizagem, e por consequência da memória, apontam que organismos simples não dependem de neurônios especializados para o armazenamento de informações. Nestes organismos, a capacidade de armazenar memória implícita está incorporada na arquitetura neural da própria via reflexa e depende da capacidade desta via para a plasticidade sináptica (Kandel et al., 2014a).

### ***Condicionamento clássico em larvas de Drosophila***

Larvas da *Drosophila* também são capazes de condicionamento clássico. Elas podem ser treinadas para se aproximar de um odor associado a uma recompensa gustativa ou evitar um odor associado à luz ou vários outros estímulos (Croteau-Chonka et al., 2022). A aversão inata da larva à luz e a preferência pela escuridão também podem ser modificadas quando associadas a recompensa ou punição (Von Essen et al., 2011).

### ***Condicionamento clássico em mamíferos***

Um modelo de condicionamento clássico em camundongos é um estímulo sonoro seguido de um choque na pata em que o animal exibe uma resposta de medo aprendida que pode ser medida pelo congelamento em resposta ao estímulo sonoro sozinho. Essa forma de aprendizagem envolve a amígdala, que recebe informações auditivas diretas do tálamo e informações processadas no neocórtex, e que fornece uma saída para áreas do hipotálamo que regulam respostas autonômicas de medo (Kandel et al., 2014a). Em fatias isoladas do cérebro, os neurônios da amígdala podem sofrer aumentos na força sináptica em resposta a estimulações repetidas (LeDoux, 2003). Som seguido de choque induzindo aprendizagem do medo, também potencializa as respostas na amígdala a estímulos auditivos in vivo (Rogan et al., 1997), e respostas sinápticas à estimulação elétrica de entradas auditivas in vitro. Mas, se um som prediz um período de segurança quando um animal está protegido do choque na pata, ocorre uma depressão de longo prazo das entradas auditivas para a amígdala. Assim, o medo aprendido e a segurança aprendida envolvem mudanças opostas na força sináptica (Kandel et al., 2014b).

Outro modelo de condicionamento clássico em mamíferos é o reflexo do piscar de olhos produzido pelo pareamento de um som (estímulo condicionado) com um jato de ar aversivo no olho. Antes do aprendizado, a ativação dos neurônios de

Purkinje cerebelares em resposta ao som leva à inibição dos neurônios do núcleo interpositus do cerebelo, inibindo assim a saída motora. Com o condicionamento, há uma diminuição da atividade da célula de Purkinje em resposta ao som, resultando em desinibição dos neurônios do núcleo interpositus, levando ao piscar de olhos. Esse modelo é consistente com descobertas de que a atividade da célula de Purkinje pode ser reduzida como resultado de uma depressão de longo prazo na entrada sináptica excitatória de fibra paralela para os neurônios de Purkinje (Ito, 2001).

Estes dois tipos de condicionamento clássico em mamíferos, como também as modificações dos reflexos na *Aplysia* e lagostins, todos fornecem suporte para o papel da facilitação sináptica e depressão sináptica como mecanismos paralelos para estas formas de aprendizagem (Kandel et al., 2014a).

### ***"Esquecimento" de aprendizado de condicionamento clássico em mamíferos e na Aplysia***

Amplas evidências indicam que em muitos tipos de memória, a "reconsolidação" (termo para descrever a reativação do traço de memória de longo prazo durante sua recuperação) pode resultar em desestabilização transitória do traço de memória que pode levar a sua alteração. Este processo compartilha mecanismos com a consolidação inicial da memória (Sara, 2000; Nader et al., 2000). Um experimento muito intrigante realizado em ratos mostrou um apagamento bioquímico na aprendizagem por condicionamento clássico após os animais terem recebido uma injeção de um inibidor da síntese de proteínas na amígdala. Isto era uma evidência de que o aprendizado das respostas defensivas em roedores pode ser eliminado pela reconsolidação (Nader et al., 2000). Inicialmente os animais aprenderam que um som previa um choque; depois, o som sozinho era capaz de provocar congelamento, uma resposta de defesa aprendida. Com a memória da ameaça já consolidada, ela foi reativada tocando o som para acionar a reconsolidação. A seguir foi feita a injeção de um inibidor da síntese de proteínas na amígdala onde essas memórias de ameaças simples são armazenadas bloqueando a plasticidade sináptica necessária para a reconsolidação dessa memória. Ao ouvir o som um dia depois, os ratos que receberam a injeção haviam esquecido do aprendizado pois falharam em mostrar a resposta de congelamento aprendida (Phelps & Hofmann, 2019).

Em organismos simples como na *Aplysia* foi descoberto que no reflexo de retração da brânquia as mesmas sinapses sensoriais motoras que armazenam a facilitação de longo prazo são desestabilizadas pela degradação de proteínas durante a reativação de memória e reestabilizadas pela síntese de proteínas posteriormente (Lee et al., 2012). Essa descoberta indica que durante a aprendizagem, o traço de memória de longo prazo, uma vez formado, permanece potencialmente dinâmico, mesmo em reflexos simples no mesmo nível dos neurônios individuais e sinapses que codificaram a memória em primeiro lugar (Kandel et al., 2014b).

### ***Engrama - a base da memória e aprendizagem***

Desde o início do século passado Richard Semon havia proposto que mudanças nos padrões de ativação de conjuntos de neurônios formam a base da memória associativa, e deu o nome de "Engrama" a este padrão (Semon, 1918). Atualmente é reconhecido que o "Engrama" é o padrão de ativação de redes neurais que envolve as células que estavam ativas durante uma experiência e é base fisiológica da memória, e por consequência da aprendizagem. Esse padrão de ativação específico é reativado quando a experiência é lembrada (Heller, 2020). A ativação de uma quantidade suficiente de partes do engrama pode causar a reativação do engrama completo, o que faz com que a memória ressurgir (Eichenbaum, 2016; Josselyn et al., 2017).

Os estudos em roedores com proteínas sensíveis à luz (opsoninas) apoiaram a noção de que as memórias são formadas e recobradas por meio de engramas específicos (Eichenbaum, 2016; Josselyn et al., 2017). A reativação de um engrama de ambiente ameaçador por meio de optogenética enquanto um camundongo estava em um contexto neutro, foi capaz de causar congelamento (Liu et al., 2012). A ativação de diferentes padrões de células não marcadas nas mesmas regiões não causa os efeitos de congelamento nesses ratos (Josselyn et al., 2017). O processo celular pelo qual isso ocorre é chamado de potenciação

de longo prazo (LTP). Esses resultados ilustram que os padrões específicos de atividade simultânea dos neurônios em uma rede distribuída de regiões formam a base da memória e da aprendizagem (Heller, 2020).

O desenvolvimento recente da tecnologia do estudo do engrama de memória abriu a porta para identificar as células do engrama para uma dada experiência, manipulá-los e estudar a bioquímica das mudanças subjacentes à formação do engrama e, portanto, da função de memória (Ortega-de San Luis & Ryan, 2022).

A atividade das células do engrama de memória demonstrou ser suficiente para a recordação de uma memória contextual associada com condicionamento clássico do medo (Liu et al., 2012; Ramirez et al., 2013). As células do mesmo engrama foram demonstradas serem necessário para a reativação da memória (Denny et al., 2014; Tanaka et al., 2014). Esses estudos descreveram que a inibição optogenética via opsinas inibitórias impediu a elicitação da resposta de medo ao silenciar a ativação do engrama, e os animais não congelaram no contexto associado a um choque nas patas. Engramas foram identificados e rotulados em várias áreas do cérebro, como a amígdala, giro denteado, áreas CA1 e CA3 do Hipocampo, córtex e núcleo accumbens (Ortega-de San Luis & Ryan, 2022).

### ***Engrama e "condicionamento Pavloviano" artificial***

Em um estudo com ratos foi possível criar uma falsa associação entre um contexto neutro e uma experiência assustadora (Ramirez et al., 2013). Os pesquisadores utilizaram a tecnologia do engrama para rotular e depois ativar artificialmente um engrama para um contexto neutro "x" enquanto o animal recebeu um choque nas patas. A ativação simultânea destes dois engramas, um por optogenética e outro por pistas contextuais naturais, criou uma associação falsa, uma memória. Apesar de nunca terem levado choques no contexto "x" real, os animais estavam agora congelando naquele contexto, e não em um terceiro contexto não manipulado.

## **Neurobiologia do comportamento operante**

### ***Comportamento operante em Aplysia***

Nargeot et al (2007), demonstraram que a taxa de respostas de ingestão de algas pela *Aplysia* pode ser modificada in vivo pelo comportamento operante. Se algas forem apresentadas após as ingestões, há um aumento na frequência de protrações e retratações da rádula que é a estrutura de agarre alimentar. Esse aumento é dependente da contingência entre resposta e consequência recompensadora. Esse efeito recompensador é mediado por um nervo esofágico e pode ser provocado artificialmente apenas com a estimulação elétrica desse nervo, quando contingente às ingestões (Brembs et al., 2002). As respostas alimentares da *Aplysia* são produzidas por um circuito gerador de padrões centrais localizado principalmente nos gânglios bucais (Byrne, 2019). Nervos projetados dos gânglios bucais para a musculatura do aparelho alimentar controlam o movimento da rádula. Os padrões motores bucais de atividade nesses nervos correspondem à protrusão, retração e fechamento da rádula durante o comportamento alimentar in vivo (Morton & Chiel, 1993). Além disso, os gânglios bucais continuam a gerar esses padrões motores bucais mesmo após serem excisados do animal, e uma taxa aumentada destes padrões pode ser observada em gânglios isoladas de animais treinados de forma contingente (Nargeot et al., 2007; Nargeot et al., 2009).

Um análogo in vitro de comportamento operante foi desenvolvido, fazendo a estimulação elétrica do nervo esofágico ser contingente aos padrões motores bucais ocorrendo nos gânglios isolados. Semelhante às observações in vivo, o treinamento contingente in vitro leva a um aumento na taxa de padrões motores bucais semelhantes à ingestão natural (Nargeot et al., 1999). Utilizando comportamento operante in vivo e in vitro, alguns locais de plasticidade sináptica e não sináptica envolvidos no comportamento operante foram identificados (Nargeot & Simmers, 2011). Um novo estudo identificou dois módulos motores de baixa dimensionalidade na dinâmica da atividade neuronal na ingestão de algas pela *Aplysia*, um ativo durante a protrusão e o outro durante a retração. Descobriu-se que um avanço no recrutamento do módulo de retração foi o principal

indicador de aprendizagem operante, provavelmente pelo intervalo mais curto entre a atividade e a recompensa em comparação com os neurônios do módulo de protrusão. Essa mudança temporal no recrutamento do módulo de retração foi visto como a assinatura primária do aprendizado operante (Costa et al., 2022).

#### ***Comportamento operante em larva de Drosophila***

Combinando a detecção em tempo real do comportamento de larvas de *Drosophila* em movimento livre com estimulação optogenética e termogenética direcionada aos animais rastreados e entregues com alta precisão temporal e espacial foi demonstrado que as larvas são capazes de realizar condicionamento operante (Croteau-Chonka et al., 2022). Foi possível evidenciar comportamento operante nas larvas artificialmente induzindo uma preferência de direção de curvatura do corpo da larva por meio da ativação optogenética de neurônios serotoninérgicos que codificam recompensas, direcionando assim os comportamentos motores. Foi então observado que as larvas da *Drosophila* conseguem associar suas próprias ações a resultados sensoriais distintos (Croteau-Chonka et al., 2022).

#### ***Comportamento operante em mamíferos***

O comportamento operante tem uma base neurobiológica complexa que envolve várias regiões cerebrais e circuitos neurais. O Sistema de recompensa, uma rede de circuitos neurais que inclui áreas como o núcleo accumbens, o córtex pré-frontal, o hipotálamo e o sistema de dopamina desempenha um papel central no comportamento operante pelo envolvimento no processamento de informações relacionados a recompensas e motivação (Lammel et al., 2014). Quando um organismo executa um comportamento que resulta em uma recompensa, ocorrerá a liberação de dopamina no núcleo accumbens. Isso reforça a associação entre o comportamento e a recompensa, tornando mais provável que o comportamento seja repetido no futuro. O núcleo accumbens recebe sinais de áreas cerebrais que processam informações sensoriais, emocionais e cognitivas e está envolvido na atribuição de valor às recompensas (Lammel et al., 2014). Já no comportamento operante de evitação de ameaças, o núcleo lateral da amígdala projeta terminações para o núcleo basal, que então envia projeções para o núcleo accumbens, que possibilita então respostas aprendidas (LeDoux et al., 2017).

O córtex pré-frontal também tem um papel importante no comportamento operante, especialmente na tomada de decisões e no controle inibitório. O córtex pré-frontal ventromedial está envolvido na avaliação de recompensas e na tomada de decisões com base nessa avaliação. Já o córtex pré-frontal dorsolateral está envolvido no controle inibitório, permitindo que o indivíduo iniba comportamentos indesejados e escolha comportamentos mais adaptativos. Outras regiões cerebrais, como o hipocampo e o cerebelo, também desempenham papéis importantes no comportamento operante. O hipocampo está envolvido na formação e recuperação de memórias, o que permite que o animal aprenda e se lembre das associações entre o comportamento e as recompensas. O cerebelo desempenha um papel na coordenação motora e na aprendizagem de habilidades motoras, que são frequentemente envolvidas no comportamento operante (Lewis et al., 2021).

#### **Estudos de memória de curto e longo prazo e os mecanismos moleculares da aprendizagem**

Para compreender os mecanismos biológicos da aprendizagem é necessário desvendar como memórias específicas são formadas, mantidas e expressas. É necessário ainda entender como estas unidades de informação são traduzidas para o cérebro como uma linguagem que representa as experiências vividas. Os progressos da biologia molecular no campo da genética nos revelaram como a informação biológica era escrita e lida em organismos vivos e enfim a ciência desvendou os segredos do código genético (Berleant et al., 2009). Embora ainda estejamos distantes de uma compreensão abrangente do alfabeto e linguagem da aprendizagem e da memória, muitos progressos recentes tem sido feitos (Ortega-de San Luis & Ryan, 2022).

Vários mecanismos moleculares de memória de curto prazo comuns a diferentes animais tem sido identificados bem

como a forma como a memória de curto prazo e memória de longo são armazenadas (Kandel et al., 2014b). As mudanças comportamentais que acompanham o aprendizado apresentam também mudanças biológicas na plasticidade sináptica. A memória de curto prazo e intermediária está relacionada com o fortalecimento sináptico que dura de minutos a horas, e a memória de longo prazo está relacionada com o fortalecimento sináptico que dura de dias a semanas (Castellucci et al., 1978; Carew et al., 1979). Formas de aprendizagem simples como a sensibilização de curto e longo prazo do reflexo de retração das guelras e do sifão em *Aplysia* envolvem a facilitação das conexões monossinápticas entre os neurônios sensoriais e motores. Este reflexo de retração das guelras de *Aplysia* pode ser reconstituído em cultura celular dissociada e a aplicação breve de serotonina produz facilitação de curto prazo na conexão sensorio motora que dura minutos, enquanto cinco aplicações ao longo de uma hora e meia resultaram em facilitação de longo prazo que durou mais de 24 horas (Montarolo et al., 1986). Assim como no condicionamento clássico, a facilitação é maior se o neurônio sensorial dispara potenciais de ação pouco antes da liberação de serotonina (Eliot et al., 1994). Esse sistema de cultura fornece informações sobre os mecanismos moleculares pelos quais a memória de curto prazo é convertida em memória de longo prazo, um processo que é denominado "consolidação" de memória (Dudai, 2012).

A facilitação de longo prazo pode ser bloqueada com o uso de inibidores da síntese de proteínas ou síntese de RNA indicando que esta forma de aprendizagem requer a expressão de produtos gênicos que não são necessários na facilitação de curto prazo. Porém, a administração de inibidores da síntese proteica não bloquearam a facilitação de longo prazo quando administrados antes ou depois mas só durante as aplicações de serotonina; Esses resultados são semelhantes aos encontrados em vertebrados e indicam que a janela de tempo crítica característica do requisito de síntese de proteínas na facilitação heterossináptica de longo prazo não é uma propriedade de circuitos complexos, mas uma característica de conexões sinápticas em circuitos simples envolvidos no armazenamento de informações de longo prazo (Montarolo et al., 1986).

Uma vez descoberto que a formação de memória comportamental de longo prazo requer a síntese de novas proteínas, novos estudos em neurônios de *Aplysia* mostraram que essa síntese de proteína reflete a expressão de novos genes, que é iniciada na sensibilização de longo prazo pela liberação repetida de serotonina. Nessas repetições, o aumento do cAMP induzido por serotonina persiste, fazendo com que a proteína quinase "A" (PKA) que é ativada por concentrações de AMP cíclico da ordem de 10 nM (e por isso conhecida como proteína quinase dependente do AMP cíclico) recrute a proteína quinase ativada por mitógeno - MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases) (Kandel et al., 2014b). A MAPK é uma subfamília de proteínas-quinase que respondem a estímulos extracelulares (mitógenos) e regulam várias atividades celulares, como expressão gênica, mitose, diferenciação, sobrevivência celular e apoptose. A PKA e a MAPK dirigem-se para o núcleo da célula, onde fosforilam fatores de transcrição ativando assim a expressão gênica necessária para a memória de longo prazo (Bacskai et al., 1993; Martin et al., 1997). Na facilitação de longo prazo em neurônios de *Aplysia*, a PKA ativa a expressão gênica por meio do CREB1 (cyclic-AMP response element binding protein), um fator de transcrição que é uma proteína de ligação responsiva ao AMPc (Dash et al., 1990). Quando o CREB-1 é impedido de se ligar ao seu elemento de resposta ao DNA, a facilitação de longo prazo é bloqueada sem afetar a facilitação de curto prazo. A cascata de sinalização que leva à ativação do CREB parece ser conservada através da evolução, e muitos aspectos do papel do CREB na plasticidade sináptica descritos em invertebrados também foram observados no cérebro de mamíferos (Barco et al., 2002). Nos neurônios sensoriais de *Aplysia*, a atividade do CREB-1 leva à expressão de vários genes de resposta imediata que estabilizam e prolongam a sinalização da PKA envolvida na facilitação de curto prazo (Hegde et al., 1997). O CREB-1 também induz o fator de transcrição CCAAT-enhancer binding protein (C/EBP), que é crítico para a facilitação de longo prazo (Alberini et al., 1994) e leva a uma segunda onda de expressão gênica que produz o crescimento de novas conexões sinápticas (Bartsch et al., 2000).

A descoberta dos genes supressores de memória como o CREB-2 revelou novos mecanismos. Quando o CREB-2 é superexpresso ele bloqueia a facilitação sináptica de longo prazo em *Aplysia*. Quando o CREB-2 é removido, uma única

exposição à serotonina, que normalmente produz um aumento na força sináptica durando apenas minutos, aumentará a força sináptica por dias e induzirá alterações anatômicas no neurônio por meio do crescimento de novas conexões sinápticas (Bartsch et al., 2000; Bartsch et al., 2000; Kandel et al., 2014b).

### **Alterações na cromatina e mudanças epigenéticas durante a aprendizagem e memória**

O ambiente pode influenciar a expressão gênica modulando mecanismos epigenéticos (Sweatt, 2013). Mecanismos epigenéticos, que alteram a expressão gênica sem alterar o DNA subjacente, eram amplamente conhecidos por estar envolvidos na formação e armazenamento de longo prazo de informações celulares em resposta a estímulos ambientais transitórios durante o desenvolvimento, mas sua possível relevância para a função cerebral adulta foi descoberta apenas em estudos relativamente recentes. Marcas epigenéticas que antes eram consideradas relativamente estáticas são reguladas dinamicamente e reversivelmente no cérebro durante a formação da memória (Guan et al., 2002). A natureza dinâmica da cromatina na formação da memória se manifesta por meio de três mecanismos principais. Um processo ocorre quando uma variante de histona sofre renovação ou troca induzida pelo aprendizado quando um tipo de histona substitui outro na cromatina. Já os complexos de remodelação da cromatina, que estão fortemente interligados com todos os aspectos da regulação da cromatina, podem reposicionar ou expulsar nucleossomos para promover a indução transcricional e mediar a troca de variantes de histonas. E a distribuição diferencial de marcas de histonas para regiões genômicas estreitas localizadas e/ou domínios de cromatina amplamente distribuídos podem afetar os resultados transcricionais e a formação de memória (Zovkic, 2021).

A marcação epigenética da cromatina pode ter efeitos duradouros na regulação da transcrição em locais envolvidos em mudanças sinápticas de longo prazo em animais simples e complexos (Hsieh & Gage, 2005). Tanto os transmissores excitatórios quanto os inibitórios podem ativar vias de sinalização que ligam a transcrição ou a desligam via CREB-1 e CREB-2 e subsequentemente afetam a estrutura dos nucleossomos através da acetilação e desacetilação dos resíduos de proteínas de histona na cromatina (Guan et al., 2002; Kandel et al., 2014b).

Assim, a aprendizagem induz uma série de mudanças epigenéticas, como a modulação reversível de histonas e DNA, que inclui metilações de histonas e DNA e acetilações de histonas. A resolução necessária para entender os mecanismos em um nível singular de memória só foi alcançada incorporando a tecnologia de rotulagem de engramas em ferramentas epigenéticas (Ortega-de San Luis & Ryan, 2022).

Um estudo da arquitetura do epigenoma das células do engrama demonstrou que a codificação da memória modifica a estrutura da cromatina para aumentar a acessibilidade da cromatina em potenciadores que interagirão com promotores durante a evocação da memória (Marco et al., 2020). Dessa forma, as células do engrama se tornam epigeneticamente preparadas após a codificação. Mais tarde, durante a evocação da memória, quando o engrama é reativado, as células do engrama preparadas passam por mudanças transcricionais. Este estudo demonstra que as modificações epigenéticas no engrama durante a aprendizagem são estáveis e persistem. Evidencia também que as células de engrama sofrem importantes regulações epigenéticas que controlam os processos celulares por trás da aprendizagem, consolidação e armazenamento.

### **Alterações anatômicas induzidas por formas simples de aprendizagem**

Bailey e Chen descobriram que o armazenamento de memória de longo prazo é acompanhado por mudanças estruturais tanto na habituação quanto na sensibilização do reflexo de retração da guelra de *Aplysia* (Bailey & Chen, 1988). Os neurônios sensoriais de animais habituados retraem alguns de seus terminais pré-sinápticos, fazendo assim menos conexões sinápticas com neurônios motores e interneurônios. Em contraste, os neurônios sensoriais de animais expostos à sensibilização de longo prazo mais que dobram o número de seus terminais pré-sinápticos. Esse crescimento sináptico induzido pelo aprendizado não se limita aos neurônios sensoriais. Os dendritos dos neurônios motores, que recebem os sinais dos neurônios

sensoriais, crescem e remodelam para acomodar a entrada sensorial adicional.

Esses resultados demonstram que mudanças estruturais tanto na célula sensorial pré-sináptica quanto na célula motora pós-sináptica acompanham até mesmo formas elementares de aprendizado e memória em *Aplysia*. Juntos, esses primeiros estudos celulares de comportamentos simples forneceram evidências diretas que apoiam a sugestão de Cajal de que as conexões sinápticas entre neurônios não são imutáveis, mas podem ser modificadas pelo aprendizado e que modificações anatômicas provavelmente servem ao armazenamento de memória (Kandel et al., 2014b). Por fim, a descoberta de que tanto os neurônios pós-sinápticos quanto os pré-sinápticos participam do crescimento implica que um sistema de sinalização presumivelmente existe que leva à ativação da célula pós-sináptica por um processo que, no curto prazo, começa no neurônio pré-sináptico (Glanzman, 2010).

#### 4. Considerações Finais

Esta revisão destaca que o estudo de invertebrados tem demonstrado as mesmas formas de aprendizagem descritas em vertebrados por Pavlov, Thorndike e Skinner. Experimentos em sistemas nervosos mais simples tem permitido um avanço na compreensão no nível dos circuitos neurais envolvidos e conceitos psicológicos que haviam sido inferidos a partir de estudos puramente comportamentais começam a ser compreendidos em nível celular e termos moleculares. Por outro lado, a constatação de que as mesmas sinapses de neurônios sensoriais para neurônios motores de reflexos simples como o da retirada da brânquia em *Aplysia* também fundamentam a aprendizagem e a memória, nos mostram que o armazenamento de memória nestes organismos não depende de neurônios especializados que armazenam informações. Nestes organismos simples, a capacidade de armazenar memória implícita é construída no nível da própria via reflexa e depende de sua capacidade para a plasticidade sináptica (Kandel et al., 2014b).

A aprendizagem associativa é extremamente importante para a sobrevivência e apesar dos avanços recentes os mecanismos de circuitos subjacentes a estes diferentes tipos de aprendizagem ainda não são bem compreendidos até porque o grau de complexidade é muito grande. A aprendizagem não é o resultado de uma sequência linear de eventos, mas sim o resultado dinâmico de vários processos interativos que envolve os processos de codificação ou aquisição de novas informações, bem como da interação e do armazenamento das várias formas de aprendizagem. Essas dinâmicas são iniciadas por modificações moleculares e celulares no nível de conexões sinápticas individuais e se estendem para mudanças mais distribuídas ao longo de múltiplas conexões sinápticas de muitos neurônios em redes neuronais maiores cujas interações são expressas no nível comportamental (Ortega-de San Luis & Ryan, 2022).

O aperfeiçoamento das metodologias optogenética e quimiogenética e novas tecnologia do engrama bem como o desenvolvimento recente de modelos automatizados de alto rendimento para estudar diferentes tipos de aprendizagem associativa, combinados com a manipulação de neurônios específicos em animais livres para se movimentar, certamente facilitarão a identificação dos circuitos neurais que as sustentam. (Croteau-Chonka et al., 2022). Tudo isso promete um detalhamento do conhecimento dos circuitos neurais nunca imaginado. Assim, revisões periódicas sobre os processos neurais subjacentes às formas de aprendizagem associativa serão necessários para que se possa integrar os novos conhecimentos que estarão sendo produzidos e que são cada vez mais numerosos.

Entre as limitações que podem ser apontadas nesta revisão pode-se citar a possibilidade de estudos relevantes de bases de dados que não foram incluídos no presente estudo.

Uma melhor compreensão das bases biológicas das formas de aprendizagem associativa pode fornecer dados que favoreçam o aperfeiçoamento de estratégias de tratamento em transtornos comportamentais. Pode também oferecer uma base comum de compreensão entre diferentes abordagens teóricas de psicoterapia facilitando o diálogo entre elas e se tornar um ponto de convergência trans teórico em psicoterapia.

O grau de importância das formas de aprendizagem associativas para o ser humano parece ser ainda maior do que se pensava. Já se sabia que para organismos não verbais o aprendizado em geral se dá através de eventos do ambiente que adquirem funções de estímulo por meio da exposição direta a contingências de condicionamento respondente ou de condicionamento operante. A área de estudos relacionais com classe de equivalência entre objeto, palavra falada e palavra escrita (Sidman, 1994) demonstrou que eventos do ambiente podem adquirir funções de estímulo de forma indireta em organismos que tem linguagem simbólica. Tal fenômeno, denominado transferência de função, possibilita que estímulos adquiram novas funções sem que seja necessária a exposição direta a contingências. O estudo da transferência de função tem sido central na compreensão do comportamento simbólico, ou seja, na explicação comportamental da relação símbolo-referente. A “Teoria das molduras relacionais” – RFT (Hayes et al., 2001) descobriu que o comportamento de estabelecer relações arbitrárias (“criar molduras”) é um condicionamento operante e tem sido designado como “responder relacional arbitrariamente aplicável” (RRAA). Experimentos em RFT demonstraram que além de aprendermos a relacionar estímulos arbitrariamente como se fossem classe de equivalência ou iguais, aprendemos também a relacioná-los por oposição, diferença, comparação (“melhor do que; mais do que etc.), hierarquia, relações espaciais, temporais, de causalidade e relações dêiticas ou que dependem da perspectiva do falante e do ouvinte [Eu x você; aqui x aí; agora x depois (Perez et al., 2022)]. Estes achados têm implicações para a compreensão da geratividade do comportamento humano, especialmente no que se refere aos campos da linguagem e da cognição. Também tem sido um dos pilares centrais da Terapia de aceitação e compromisso (Hayes et al., 2006). Estudos recentes tem mostrado que condicionamento operante de responder relacional arbitrariamente aplicável” (RRAA) pode ajudar a compreender vários outros campos do comportamento e da cognição humana como o comportamento governado por regras, inteligência, raciocínio lógico e analógico, atitudes, e grande parte da natureza do sofrimento psicológico humano (Perez et al., 2022).

Uma melhor compreensão das bases biológicas das formas de aprendizagem associativa pode fornecer dados que favoreçam o aprofundamento de todo este desenvolvimento recente bem como o aperfeiçoamento de estratégias de tratamento em transtornos comportamentais. Pode também oferecer uma base comum de compreensão entre diferentes abordagens teóricas de psicoterapia facilitando o diálogo entre elas e se tornar um ponto de convergência trans teórico em psicoterapia.

## Referências

- Alberini, C. M., Ghirardi, M., Metz, R., & Kandel, E. R. (1994). C/EBP is an immediate-early gene required for the consolidation of long-term facilitation in Aplysia. *Cell*, 76 (6), 1099–114. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90386-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90386-7).
- Bacskai, B. J., Hochner, B., Mahaut-Smith, M., Adams, S. R., Kaang, B.-K., Kandel, E. R., & Tsien, R. Y. (1993). Spatially Resolved Dynamics of cAMP and Protein Kinase A Subunits in Aplysia Sensory Neurons. *Science*, 260 (5105), 222–6. <https://doi.org/10.1126/science.7682336>.
- Bailey, C. H., & Chen, M. (1988). Long-term memory in Aplysia modulates the total number of varicosities of single identified sensory neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85 (7), 2373–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.7.2373>.
- Barco, A., Alarcon, J. M., & Kandel, E. R. (2002). Expression of Constitutively Active CREB Protein Facilitates the Late Phase of Long-Term Potentiation by Enhancing Synaptic Capture. *Cell*, 108 (5), 689–703. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00657-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00657-8).
- Bartsch, D., Ghirardi, M., Casadio, A., Giustetto, M., Karl, K. A., Zhu, H., & Kandel, E. R. (2000). Enhancement of Memory-Related Long-Term Facilitation by ApAF, a Novel Transcription Factor that Acts Downstream from Both CREB1 and CREB2. *Cell*, 103 (4), 595–608. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00163-X).
- Berleant, D., White, M., Pierce, E., Tudoreanu, E., Boeszoermenyi, A., Shtridelman, Y., & Macosko, J. C. (2009). The Genetic Code—More Than Just a Table. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 55 (2), 107–16. <https://doi.org/10.1007/s12013-009-9060-9>.
- Bouton, M. E., Maren, S., & McNally, G. P. (2021). Behavioral and neurobiological mechanisms of pavlovian and instrumental extinction learning. *Physiological Reviews*, 101 (2), Artigo 2. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2020>.
- Brembs, B., Lorenzetti, F. D., Reyes, F. D., Baxter, D. A., & Byrne, J. H. (2002). Operant Reward Learning in Aplysia: Neuronal Correlates and Mechanisms. *Science*, 296 (5573), 1706–9. <https://doi.org/10.1126/science.1069434>.
- Brunelli, M., Castellucci, V., & Kandel, E. R. (1976). Synaptic Facilitation and Behavioral Sensitization in Aplysia: Possible Role of Serotonin and Cyclic AMP. *Science*, 194 (4270), 1178–81. <https://doi.org/10.1126/science.186870>.

- Byrne, J. H. (Org.). (2019). *The Oxford handbook of invertebrate neurobiology*. Oxford University Press.
- Carew, T., Castellucci, V. F., & Kandel, E. R. (1979). Sensitization in Aplysia: Restoration of Transmission in Synapses Inactivated by Long-Term Habituation. *Science*, 205 (4404), 417–9. <https://doi.org/10.1126/science.451611>.
- Castellucci, V. F., Carew, T. J., & Kandel, E. R. (1978). Cellular Analysis of Long-Term Habituation of the Gill-Withdrawal Reflex of *Aplysia californica*. *Science*, 202 (4374), 1306–8. <https://doi.org/10.1126/science.214854>.
- Catania, A. C. (2007). *Learning* (4th interim ed). Sloan Pub.
- Cavalcante, L. T. C. & Oliveira, A. A. S. (2020). Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicol. Rev.* 26 (1). <https://doi.org/10.5752/P.1678-9563.2020v26n1p82-100>
- Casarin, S. T., Porto, A. R., Gabatz, R. I. B., Bonow, C. A., Ribeiro, J. P., & Mota, M. S. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health/Types of literature review: considerations of the editors of the Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*, 10(5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>.
- Costa, R. M., Baxter, D. A., & Byrne, J. H. (2022). Neuronal population activity dynamics reveal a low-dimensional signature of operant learning in Aplysia. *Communications Biology*, 5 (1), 90. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03044-1>.
- Croteau-Chonka, E. C., Clayton, M. S., Venkatasubramanian, L., Harris, S. N., Jones, B. M., Narayan, L., Winding, M., Masson, J.-B., Zlatic, M., & Klein, K. T. (2022). High-throughput automated methods for classical and operant conditioning of *Drosophila* larvae. *eLife*, 11, e70015. <https://doi.org/10.7554/eLife.70015>.
- Dash, P. K., Hochner, B., & Kandel, E. R. (1990). Injection of the cAMP-responsive element into the nucleus of Aplysia sensory neurons blocks long-term facilitation. *Nature*, 345 (6277), 718–21. <https://doi.org/10.1038/345718a0>.
- Denny, C. A., Kheirbek, M. A., Alba, E. L., Tanaka, K. F., Brachman, R. A., Laughman, K. B., Tomm, N. K., Turi, G. F., Losonczy, A., & Hen, R. (2014). Hippocampal Memory Traces Are Differentially Modulated by Experience, Time, and Adult Neurogenesis. *Neuron*, 83 (1), 189–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.018>.
- Dinsmoor, J. A. (1998). Punishment. In W. T. O'Donohue (Ed.), *Learning and behavior therapy* (pp. 188-204). Allyn & Bacon.
- Dudai, Y. (2012). The Restless Engram: Consolidations Never End. *Annual Review of Neuroscience*, 35 (1), 227–47. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150500>.
- Eichenbaum, H. (2016). Still searching for the engram. *Learning & Behavior*, 44 (3), 209–22. <https://doi.org/10.3758/s13420-016-0218-1>.
- Eliot, L., Hawkins, R., Kandel, E., & Schacher, S. (1994). Pairing-specific, activity-dependent presynaptic facilitation at Aplysia sensory-motor neuron synapses in isolated cell culture. *The Journal of Neuroscience*, 14 (1), 368–83. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-01-00368.1994>.
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2019). *Cognitive neuroscience: The biology of the mind* (Fifth edition). W.W. Norton & Company.
- Ginsburg, S., & Jablonka, E. (2010). The evolution of associative learning: A factor in the Cambrian explosion. *Journal of Theoretical Biology*, 266 (1), 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2010.06.017>.
- Glanzman, D. L. (2010). Common Mechanisms of Synaptic Plasticity in Vertebrates and Invertebrates. *Current Biology*, 20 (1), R31–R36. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.10.023>.
- Guan, Z., Giustetto, M., Lomvardas, S., Kim, J.-H., Miniaci, M. C., Schwartz, J. H., Thanos, D., & Kandel, E. R. (2002). Integration of Long-Term-Memory-Related Synaptic Plasticity Involves Bidirectional Regulation of Gene Expression and Chromatin Structure. *Cell*, 111 (4), 483–93. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)01074-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)01074-7).
- Hawkins, R. D., Abrams, T. W., Carew, T. J., & Kandel, E. R. (1983). A Cellular Mechanism of Classical Conditioning in Aplysia: Activity-Dependent Amplification of Presynaptic Facilitation. *Science*, 219 (4583), 400–5. <https://doi.org/10.1126/science.6294833>.
- Hayes, S. C., Barnes-Holmes, D., & Roche, B. (Orgs.). (2001). *Relational frame theory: A post-Skinnerian account of human language and cognition*. Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Hayes, S. C., & Hofmann, S. G. (Orgs.). (2018). *Process-based CBT: The science and core clinical competencies of cognitive behavioral therapy*. New Harbinger Publications, Inc.
- Hayes, S. C., Luoma, J. B., Bond, F. W., Masuda, A., & Lillis, J. (2006). Acceptance and Commitment Therapy: Model, processes and outcomes. *Behaviour Research and Therapy*, 44 (1), Artigo 1. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.06.006>.
- Hegde, A. N., Inokuchi, K., Pei, W., Casadio, A., Ghirardi, M., Chain, D. G., Martin, K. C., Kandel, E. R., & Schwartz, J. H. (1997). Ubiquitin C-Terminal Hydrolase Is an Immediate-Early Gene Essential for Long-Term Facilitation in Aplysia. *Cell*, 89 (1), 115–26. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80188-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80188-9).
- Heller, A. S. (2020). From Conditioning to Emotion: Translating Animal Models of Learning to Human Psychopathology. *The Neuroscientist*, 26 (1), Artigo 1. <https://doi.org/10.1177/1073858419866820>.
- Hsieh, J., & Gage, F. H. (2005). Chromatin remodeling in neural development and plasticity. *Current Opinion in Cell Biology*, 17 (6), 664–71. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2005.09.002>.
- Ito, M. (2001). Cerebellar Long-Term Depression: Characterization, Signal Transduction, and Functional Roles. *Physiological Reviews*, 81 (3), 1143–95. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1143>.

- Josselyn, S. A., Köhler, S., & Frankland, P. W. (2017). Heroes of the Engram. *The Journal of Neuroscience*, 37 (18), 4647–57. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0056-17.2017>.
- Kandel, E. R. (2001). The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue Between Genes and Synapses. *Science*, 294 (5544), 1030–8. <https://doi.org/10.1126/science.1067020>.
- Kandel, E. R., Dudai, Y., & Mayford, M. R. (2014a). The Molecular and Systems Biology of Memory. *Cell*, 157 (1), Artigo 1. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.001>.
- Kandel, E. R., Dudai, Y., & Mayford, M. R. (2014b). The Molecular and Systems Biology of Memory. *Cell*, 157 (1), 163–86. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.001>.
- Laing, P. A. F., Vervliet, B., Fullana, M. A., Savage, H. S., Davey, C. G., Felmingham, K. L., & Harrison, B. J. (2021). Characterizing human safety learning via Pavlovian conditioned inhibition. *Behaviour Research and Therapy*, 137, 103800. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2020.103800>.
- Lammel, S., Lim, B. K., & Malenka, R. C. (2014). Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology*, 76, 351–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.019>.
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and amygdala. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 23 (4/5), 727–38. <https://doi.org/10.1023/A:1025048802629>.
- LeDoux, J. E., Moscarello, J., Sears, R., & Campese, V. (2017). The birth, death and resurrection of avoidance: A reconceptualization of a troubled paradigm. *Molecular Psychiatry*, 22 (1), Artigo 1. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.166>.
- Lee, S.-H., Kwak, C., Shim, J., Kim, J.-E., Choi, S.-L., Kim, H. F., Jang, D.-J., Lee, J.-A., Lee, K., Lee, C.-H., Lee, Y.-D., Miniaci, M. C., Bailey, C. H., Kandel, E. R., & Kaang, B.-K. (2012). A cellular model of memory reconsolidation involves reactivation-induced destabilization and restabilization at the sensorimotor synapse in Aplysia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109 (35), 14200–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211997109>.
- Lewis, R. G., Florio, E., Punzo, D., & Borrelli, E. (2021). The Brain's Reward System in Health and Disease. Em O. Engmann & M. Brancaccio (Orgs.), *Circadian Clock in Brain Health and Disease*. 1344, 57–69. Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-81147-1\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-81147-1_4).
- Liu, X., Ramirez, S., Pang, P. T., Puryear, C. B., Govindarajan, A., Deisseroth, K., & Tonegawa, S. (2012). Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature*, 484 (7394), 381–5. <https://doi.org/10.1038/nature11028>.
- Marco, A., Meharena, H. S., Dileep, V., Raju, R. M., Davila-Velderrain, J., Zhang, A. L., Adaikkan, C., Young, J. Z., Gao, F., Kellis, M., & Tsai, L.-H. (2020). Mapping the epigenomic and transcriptomic interplay during memory formation and recall in the hippocampal engram ensemble. *Nature Neuroscience*, 23 (12), 1606–17. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00717-0>.
- Martin, K. C., Michael, D., Rose, J. C., Barad, M., Casadio, A., Zhu, H., & Kandel, E. R. (1997). MAP Kinase Translocates into the Nucleus of the Presynaptic Cell and Is Required for Long-Term Facilitation in Aplysia. *Neuron*, 18 (6), 899–912. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80330-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80330-X).
- Montarolo, P. G., Goelet, P., Castellucci, V. F., Morgan, J., Kandel, E. R., & Schacher, S. (1986). A Critical Period for Macromolecular Synthesis in Long-Term Heterosynaptic Facilitation in Aplysia. *Science*, 234 (4781), 1249–54. <https://doi.org/10.1126/science.3775383>.
- Moore, J. (1997). Some thoughts on the s-r issue and the relation between Behavior Analysis and Behavioral Neuroscience. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 67 (2), 242–5. <https://doi.org/10.1901/jeab.1997.67-242>.
- Morton, D. W., & Chiel, H. J. (1993). In vivo buccal nerve activity that distinguishes ingestion from rejection can be used to predict behavioral transitions in Aplysia. *Journal of Comparative Physiology A*, 172 (1), 17–32. <https://doi.org/10.1007/BF00214712>.
- Murphy, G. G., & Glanzman, D. L. (1997). Mediation of Classical Conditioning in Aplysia californica by Long-Term Potentiation of Sensorimotor Synapses. *Science*, 278 (5337), 467–71. <https://doi.org/10.1126/science.278.5337.467>.
- Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406 (6797), 722–6. <https://doi.org/10.1038/35021052>.
- Nargeot, R., Baxter, D. A., & Byrne, J. H. (1999). In Vitro Analog of Operant Conditioning in Aplysia. I. Contingent Reinforcement Modifies the Functional Dynamics of an Identified Neuron. *The Journal of Neuroscience*, 19 (6), 2247–60. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-06-02247.1999>.
- Nargeot, R., Le Bon-Jego, M., & Simmers, J. (2009). Cellular and Network Mechanisms of Operant Learning-Induced Compulsive Behavior in Aplysia. *Current Biology*, 19 (12), 975–84. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.05.030>.
- Nargeot, R., Petrisans, C., & Simmers, J. (2007). Behavioral and In Vitro Correlates of Compulsive-Like Food Seeking Induced by Operant Conditioning in Aplysia. *The Journal of Neuroscience*, 27 (30), 8059–70. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1950-07.2007>.
- Nargeot, R., & Simmers, J. (2011). Neural mechanisms of operant conditioning and learning-induced behavioral plasticity in Aplysia. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68 (5), 803–16. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0570-9>.
- Ortega-de San Luis, C., & Ryan, T. J. (2022). Understanding the physical basis of memory: Molecular mechanisms of the engram. *Journal of Biological Chemistry*, 298 (5), 101866. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101866>.
- Perez, W. F., Kovac, R., de Almeida, J. H., & de Rose, J. C. (2022). Teoria das Molduras Relacionais (RFT)—Conceitos, pesquisa e aplicações. *Paradigma*.
- Phelps, E. A., & Hofmann, S. G. (2019). Memory editing from science fiction to clinical practice. *Nature*, 572 (7767), 43–50. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1433-7>.

- Ramirez, S., Liu, X., Lin, P.-A., Suh, J., Pignatelli, M., Redondo, R. L., Ryan, T. J., & Tonegawa, S. (2013). Creating a False Memory in the Hippocampus. *Science*, 341 (6144), 387–91. <https://doi.org/10.1126/science.1239073>.
- Rogan, M. T., Stäubli, U. V., & LeDoux, J. E. (1997). Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature*, 390 (6660), 604–7. <https://doi.org/10.1038/37601>.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta paul. enferm.* 20 (2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Sara, S. J. (2000). Retrieval and Reconsolidation: Toward a Neurobiology of Remembering. *Learning & Memory*, 7 (2), 73–84. <https://doi.org/10.1101/lm.7.2.73>.
- Semon, R. (1918). *The Mneme*. George Allen & Unwin.
- Sidman, M. (1994). *Equivalence relations and behavior: A research story*. Authors Cooperative.
- Skinner, B. F. (1965). *Science and human behavior* (First Free Press Paperback edition). The Free Press.
- Skinner, B. F. (1976). *About behaviorism*. Vintage Books.
- Sweatt, J. D. (Org.). (2013). *Epigenetic regulation in the nervous system: Basic mechanisms and clinical impact*. Academic Press.
- Tanaka, K. Z., Pevzner, A., Hamidi, A. B., Nakazawa, Y., Graham, J., & Wiltgen, B. J. (2014). Cortical Representations Are Reinstated by the Hippocampus during Memory Retrieval. *Neuron*, 84 (2), 347–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.09.037>.
- Thorndike, E. L. (1898). *Animal intelligence: An experimental study of the associative processes in animals*. Columbia University Press. <https://doi.org/10.1037/10780-000>.
- Todorov, J. C. (2007). A Psicologia como o estudo de interações. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 23 (spe), 57–61. <https://doi.org/10.1590/S0102-37722007000500011>.
- Von Essen, A. M. H. J., Pauls, D., Thum, A. S., & Sprecher, S. G. (2011). Capacity of visual classical conditioning in *Drosophila* larvae. *Behavioral Neuroscience*, 125 (6), 921–9. <https://doi.org/10.1037/a0025758>.
- Walters, E. T., & Byrne, J. H. (1983). Associative Conditioning of Single Sensory Neurons Suggests a Cellular Mechanism for Learning. *Science*, 219 (4583), 405–8. <https://doi.org/10.1126/science.6294834>.
- Zilio, D. (2016). Who, What, and When: Skinner's Critiques of Neuroscience and His Main Targets. *The Behavior Analyst*, 39 (2), 197–218. <https://doi.org/10.1007/s40614-016-0053-x>.
- Zovkic, I. B. (2021). Epigenetics and memory: An expanded role for chromatin dynamics. *Current Opinion in Neurobiology*, 67, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.08.007>.