RBTCC Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva
e-ISSN: 1982-3541

2022, v. 24, pp. 1–20, e221312
Pesquisas originais

Efeitos da administração aguda de cafeína sobre a resolução de problemas em ratos

Effects of accute cafeinne administration on problem solving in rats
Efectos de la administración aguda de cafeína en la resolución de problemas en ratas

Marcela Prata Oliveira[1], Yulla Christoffersen Knaus[2], Hernando Borges Neves Filho[3], Sofia Azevedo de Araújo[1], Francisco Edimar do Nascimento Júnior[2], Letícia Santos Monteiro[2], Daniely Ildegardes Brito Tatmatsu[2]

1 Universidade de São Paulo, 2 Universidade Federal do Ceará, 3 Universidade Estadual de Londrina

Histórico do Artigo

Recebido: 05/07/2019.
1ª Decisão: 07/05/2020.
2ª Decisão: 17/11/2020
3ª Decisão: 23/02/2022
Aprovado: 04/05/2022

DOI

10.31505/rbtcc.v24i1.1312

Correspondência

Marcela Prata Oliveira
marcelaprataoliveira@gmail.com

Av. Prof. Mello Moraes, 1721,
Cidade Universitária, São Paulo, SP
05508-030

Editor Responsável

Angelo A. S. Sampaio

Como citar este documento

Prata Oliveira, M., Knaus, Y. C., Neves Filho, H. B., Araújo, S. A., Nascimento Júnior, F. E., Monteiro, L. S., & Tatmatsu, D. I. B. (2022). Efeitos da administração aguda de cafeína sobre a resolução de problemas em ratos. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, *24*, 1–20. https://doi.org/10.31505/rbtcc.v24i1.1312

ABPMC
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

OPEN ACCESS

2022 © ABPMC. É permitido compartilhar e adaptar. Deve dar o crédito apropriado, não pode usar para fins comerciais.

Resumo

Em situações-problema, animais podem emitir comportamentos novos que emergem de acordo com sua história de treino. Neste estudo, investigou-se a influência da administração aguda da cafeína na resolução de problemas em ratos. A situação problema utilizada foi a de cavar e escalar desenvolvida por Neves Filho et al. (2015). O procedimento envolveu: (1) treino discriminativo, (2) campo aberto, (3) pré-teste, (4) treino dos repertórios pré-requisitos de cavar e escalar, (5) treino de recuperação, (6) teste, e (7) campo aberto (reexposição). Os animais foram divididos em dois grupos: administração aguda e grupo controle (sem cafeína). Nenhum animal resolveu o problema durante o pré-teste. Nenhum animal sob efeito da cafeína resolveu o problema no teste. Sem cafeína, três de quatro animais resolveram o problema. Assim, a ingestão da cafeína de forma aguda interferiu na emergência da resposta de solução. A cafeína modulava a resolução de problemas no grupo agudo provavelmente tornando mais difícil para os animais discriminar e generalizar funcionalmente as relações entre os estímulos aprendidos na Fase 4.

Palavras-chave: cafeína; recombinação de repertórios; resolução de problemas; farmacologia; modelo animal.

Abstract

In problem situations, animals emit new behaviors that emerge according to their training history. In this study, the influence of acute caffeine administration on problem solving in rats was investigated. The problem-solving situation used were climb and dig, developed by Neves Filho et al. (2015). The procedure involved: (1) discriminative training, (2) open field, (3) pre-test, (4) training of the prerequisite dig and climbing repertoires, (5) recovery training, (6) test, and (7) open field (reexposure). Animals were divided into two groups: acute administration and control group (without caffeine). No animal solved the problem in the pre-test. No rat under the effect of caffeine solved the problem in the test phase, after the training of pre-requisite repertoires. Only animals from the control group, three of four, solved the problem in the test phase. The data indicate that caffeine intake interfered with the emergence of the solution response. Caffeine modulated problem solving in the acute group probably making it more difficult for animals to discriminate and functionally generalized the relationships between stimuli learned in Phase 4.

Key words: caffeine; interconnection of behavioral repertoires; problem solving; pharmacology; animal models.

Resumen

En situaciones de resolución de problemas, animales pueden emitir nuevos comportamientos que surgen de acuerdo con su entrenamiento. En este estudio, se investigó la influencia de administración aguda de la cafeína en la resolución de problemas en ratas. Las situaciones de resolución de problemas utilizadas fueron trepar y cavar, desarrolladas por Neves Filho et al. (2015). El procedimiento fue: (1) entrenamiento discriminativo, (2) campo abierto, (3) preprueba, (4) entrenamiento de repertorio de prerrequisitos de excavación y escalada, (5) entrenamiento de recuperación, (6) pruebas y (7) campo abierto (reexposición). Los animales se dividieron en dos grupos: grupo de administración aguda y grupo control (sin cafeína). Ningún animal resolvió el problema durante la prueba previa. Ninguno de los animales sobre el efecto de la cafeína resolvió el problema en la prueba, después del entrenamiento. Sin cafeína, la mayoría de los animales (3 de 4) resolvieron el problema. Los datos indican que la ingestión aguda de cafeína interfirió con la aparición de la respuesta a la solución. La cafeína moduló la resolución de problemas en el grupo agudo, probablemente haciendo más difícil para los animales discriminar y generalizar funcionalmente las relaciones entre los estímulos aprendidos en la Fase 4.

Palabras clave: cafeína; interconexion de repertórios conductuales; solución de problemas; farmacología; modelo animal.

Efeitos da administração aguda de cafeína sobre a resolução de problemas em ratos

Marcela Prata Oliveira[1], Yulla Christoffersen Knaus[2], Hernando Borges Neves Filho[3], Sofia Azevedo de Araújo[1], Francisco Edimar do Nascimento Júnior[2], Letícia Santos Monteiro[2], Daniely Ildegardes Brito Tatmatsu[2]

1 Universidade de São Paulo
2 Universidade Federal do Ceará
3 Universidade Estadual de Londrina

Em situações-problema, animais podem emitir comportamentos novos que emergem de acordo com sua história de treino. Neste estudo, investigou-se a influência da administração aguda da cafeína na resolução de problemas em ratos. A situação problema utilizada foi a de cavar e escalar desenvolvida por Neves Filho et al. (2015). O procedimento envolveu: (1) treino discriminativo, (2) campo aberto, (3) pré-teste, (4) treino dos repertórios pré-requisitos de cavar e escalar, (5) treino de recuperação, (6) teste, e (7) campo aberto (reexposição). Os animais foram divididos em dois grupos: administração aguda e grupo controle (sem cafeína). Nenhum animal resolveu o problema durante o pré-teste. Nenhum animal sob efeito da cafeína resolveu o problema no teste. Sem cafeína, três de quatro animais resolveram o problema. Assim, a ingestão da cafeína de forma aguda interferiu na emergência da resposta de solução. A cafeína modulava a resolução de problemas no grupo agudo provavelmente tornando mais difícil para os animais discriminar e generalizar funcionalmente as relações entre os estímulos aprendidos na Fase 4.

Palavras-chave: cafeína; recombinação de repertórios; resolução de problemas; farmacologia; modelo animal.

Uma situação-problema é definida por Skinner (1969) como uma configuração ambiental que sinaliza a disponibilidade de um reforço específico, mas que o sujeito a ela exposto não possui história de aprendizagem necessária para emitir a resposta alvo para acessar este reforço. Em uma situação-problema, a resposta necessária para acessar o reforçador é chamada de solução. A resposta de solução pode ser produzida por diferentes processos comportamentais, como modelagem, modelação, tentativa-e-erro e outros processos graduais de aprendizagem de uma resposta. Há também a possibilidade de a resposta emergir, ou seja, o sujeito emitir uma resposta, ou uma nova cadeia de respostas, em determinada situação, sem ter sido treinado diretamente para tal. Diante disto, a resolução de problemas é uma das metodologias utilizadas para se observar respostas emergentes, e um dos processos responsáveis por isso é a recombinação de repertórios (Epstein, 2015).

A recombinação de repertórios comportamentais previamente adquiridos foi inicialmente descrita empiricamente por Epstein, Kirshinit, Lanza e Rubin (1984), em um procedimento que ficou conhecido como teste de deslocamento de caixa (Cook & Fowler, 2014), utilizando pombos (Columba livia) como sujeitos. Neste procedimento (Epstein et al., 1984), a cadeia de respostas necessária para a resolução do problema - a saber, empurrar uma caixa em direção a um alvo de plástico dependurado, subir na caixa e bicar o alvo - foi desmembrada em dois comportamentos pré-requisito: empurrar a caixa em direção a um local específico, e subir em uma caixa e bicar o alvo de plástico. Apenas os animais que aprenderam as duas respostas pré-requisito foram capazes de resolver o problema, emitindo uma cadeia de respostas inédita e fluida que nunca foi diretamente treinada. Ou seja, esta sequência emergiu após a aprendizagem isolada de duas respostas relacionadas com a situação-problema.

Para Epstein (1985) situações-problema se configuram de forma a estabelecer um controle múltiplo de estímulos que, dado um histórico prévio de treino de respostas pré-requisito adequado, promovem a interconexão de respostas específicas do repertório comportamental deste indivíduo em novas sequências.

No presente estudo, nos preocupamos em identificar a influência ou não de um contexto farmacológico (administração aguda de cafeína) durante a resolução de uma situação-problema com uma cadeia de respostas inédita e não diretamente treinada. Utilizaremos o termo "resolução de problemas por uma nova cadeia de respostas" para se referir ao fenômeno estudado por Epstein. Optamos por esse termo para evitar o pressuposto teórico de que parcelas de comportamento tenham sido necessariamente recombinadas ou interconectadas (Epstein, 2015).

No teste de deslocamento de Epstein et al. (1984), desenhada para pombos, é necessário que o animal empurre a caixa, deslocando-a até um alvo localizado na parede da câmara experimental, o que exige alta acuidade visual, que ratos, especialmente os de cepas albinas, não possuem (Prusky, Harker, Douglas & Whishaw, 2002; Slotnick & Schellingk, 2002). Em função disso, a tarefa de deslocamento de caixa exige um treino extenso para ensinar ratos a empurrar objetos até um alvo (e.g., Ferreira, Carvalho Neto, Borges & Neves Filho, 2020), dando assim mais oportunidades para o aparecimento de variáveis estranhas durante esse treino, o que de fato levou a uma série de resultados negativos em pesquisas com ratos que utilizaram este procedimento (Leonardi, Andery & Rossger, 2011). Outros trabalhos que trabalharam com esse procedimento foram Borges (2019), Delage (2006) Dicezare (2017) e Ferreira (2008, 2019).

Visando desenvolver uma metodologia similar à de Epstein et al. (1984), porém adaptada às particularidades fisiológicas e comportamentais de ratos (Rattus norvegicus), Neves Filho, Stella, Dicezare e Garcia-Mijares (2015) propuseram a situação-problema de cavar e escalar. Nesta tarefa, são treinadas duas respostas pré-requisito, a saber: cavar na maravalha até encontrar um cereal açucarado enterrado e escalar escadas para ter acesso ao cereal. No teste desenhado para observar a recombinação desses dois repertórios[1], uma parede de acrílico translúcido impede o animal de ter acesso às escadas que dão acesso a uma porção de alimento. A parede de acrílico possui uma passagem que permite o rato atravessar de um lado para o outro da caixa, porém esta passagem fica totalmente coberta pela maravalha. Para resolver o problema, os ratos precisam (1) cavar na maravalha, (2) encontrar o túnel coberto pela maravalha que dá acesso à porção da câmara experimental com as escadas, (3) atravessar a passagem submersa na maravalha, e (4) subir dois lances de escadas. No estudo original (Neves Filho et al., 2015), todos os animais que receberam

[1] Neves Filho et al. (2015) usaram o termo recombinação de repertórios para abordar a emissão emergente da nova cadeia de respostas emitida para a resolução. Por isso, iremos manter o uso do termo para descrever o experimento.

o treino dos dois repertórios pré-requisito resolveram a tarefa, enquanto animais que não aprenderam nenhum repertório, ou somente um, não resolveram, replicando assim os dados obtidos por Epstein et al. (1984) com pombos. Estudos posteriores com este procedimento de cavar e escalar para ratos também observaram a recombinação de repertórios, testando manipulações comportamentais como ordem de treino das respostas (Neves Filho, Dicezare, Martins-Filho & Garcia-Mijares, 2016), o efeito do enriquecimento ambiental na ocorrência de solução (Longán, 2018), a inserção de um treino discriminativo antes do treino de respostas pré-requisito (Teixeira et al., 2019) e o uso de uma nova caixa experimental e quantidades homogêneas de treino (Knaus, 2021). Algumas manipulações farmacológicas também foram testadas, a saber álcool (Nascimento, 2021), ayahuasca (Araújo et al., 2019) e corticóides (Knaus, 2021).

Diante destes dados, o modelo de cavar e escalar se mostrou eficaz e econômico, pois produz a resolução do problema com poucas sessões de treino, o que permite, portanto, a manipulação de outras variáveis, a fim de se observar o efeito destas sob a resolução. Por exemplo, no estudo de Teixeira et al. (2019), a inserção de um treino discriminativo, que pareou um som com a disponibilidade de alimento na caixa de teste de cavar e escalar, parece ter facilitado a resolução do problema.

Outras variáveis, ainda não exploradas, podem agir de forma a alterar a resolução de problemas, como a administração de fármacos. A cafeína é um produto comercial, legalizado, de alto consumo crônico e agudo e com vasta literatura sobre seus efeitos em situações experimentais com ratos (para revisão, ver Garcia-Mijares, 2005). Dentre os efeitos conhecidos da cafeína em animais, destaca-se a estimulação do sistema nervoso central, por meio de ação indireta em vias dopaminérgicas. Para um apanhado geral de meta-análises dos efeitos documentados da cafeína, conferir Poole, Kennedy, Roderick, Fallowfield, Hayes e Parkes (2018).

Em uso agudo, caracterizado pelo uso pontual da substância, a cafeína promove um aumento na atividade locomotora e um aumento na aquisição de memórias em uma tarefa de reconhecimento de objeto, porém somente em ratos machos, enquanto que em ratas fêmeas o efeito é oposto (Onaolapo & Onaolapo 2015). Sanday et al. (2013) observaram que os animais expostos ao uso agudo demoraram a apresentar descriminação entre estímulos. Sob efeito da cafeína, esses animais tiveram dificuldades para identificar contextos que seriam seguidos de uma consequência aversiva, ainda que, essa relação tenha sido aprendida sem a cafeína. Em estudos com ratos que usam uma dose aguda de 30 mg/kg, os efeitos são análogos aos observados em seres humanos (Possi, 2010).

Ingestão de cafeína, dessa forma, afeta processos discriminativos, de aprendizagem e de memória que possivelmente perpassam a resolução de problemas. Além disso, em diferentes dosagens a cafeína inibe o apetite (Gavrieli et al., 2013), entretanto este é um efeito que nem sempre ocorre, e os dados sobre como e quando a cafeína inibe o apetite de mamíferos ainda é inconclusivo (Schubert et al., 2017). Desta maneira, dado todos

seus efeitos, é esperado que a cafeína possa afetar a formação das relações de controle necessárias para a resolução de problemas.

Estudos sobre o efeito da cafeína sobre a aquisição de pré-requisitos de uma situação de resolução de problemas são escassos (Schubert et al., 2017). Entretanto, em um estudo com o labirinto aquático de Morris, um procedimento de fuga (Angelucci et al., 1999, 2002) e aprendizagem espacial, os dados obtidos indicaram que a administração de cafeína 30 mg/kg não teve efeito significativo na aquisição de comportamentos relevantes para a tarefa, mas teve o efeito de manter ou aprimorar o desempenho nesta tarefa em repetidas exposições, o que seria um efeito de aprimoramento de retenção de memória. Em situação de teste, a cafeína parece aprimorar a resolução de tarefas que não necessitam de um treino anterior explícito (Zabelina & Silva, 2020). Até o momento, nenhum estudo sobre o efeito da cafeína sobre a resolução de problemas via treino explícito de respostas pré-requisito em animais não-humanos foi conduzido, apenas com álcool (Nascimento, 2021), chá de ayahuasca (Araújo, Tatmatsu, Prata Oliveira, Monteiro & Nascimento Jr., 2019) e drogas corticoides (metirapona e corticosterona - Knaus, 2021).

Assim, o objetivo do presente experimento foi duplo: (a) investigar se uma variação do problema de cavar e escalar é sensível a manipulações farmacológicas, e (b) verificar se a administração aguda de cafeína altera a ocorrência da solução do problema. Para observar os possíveis efeitos farmacológicos da cafeína sobre a resolução de problema em ratos, optamos pelo uso do procedimento adaptado de cavar e escalar de Teixeira et al. (2019), já que a inserção do treino discriminativo como feita neste estudo aumentou a chance de os animais resolverem a tarefa.

Caso seja observado algum efeito, podemos identificar como eventualmente a cafeína, uma substância amplamente consumida por humanos (Campion, van Dam, Hu & Wilett, 2020), pode modular a origem de comportamentos novos nesta situação, em ratos.

Método

Sujeitos

Participaram do experimento oito ratos albinos (Rattus norvegicus) machos da linhagem Wistar, sem experiência em tarefas de cavar e escalar, mas com experiência na resposta de pressionar a barra (treinada em aparatos distintos dos utilizados neste experimento). Os animais ficavam alojados em um biotério, vivendo em caixas-viveiro de polipropileno autoclavável (41 x 34 x 17 cm) com tampa (grade) em aço galvanizado, com separadores em aço inox, com piso forrado por maravalha até aproximadamente 5 cm. Cada caixa-viveiro abrigava até quatro animais (todos participantes de um mesmo experimento), recebendo água e alimento à vontade. Não foi utilizado nenhum procedimento de privação alimentar durante o experimento. Durante as sessões de treino e teste, foram utilizados cereais açucarados da marca Froot Loops® como consequência

reforçadora. Todos os procedimentos adotados nesta pesquisa, bem como as condições de alojamento dos animais foram aceitos pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Ceará, protocolo 92/17.

Os animais foram separados em dois grupos, de acordo com o tratamento farmacológico a ser administrado, a saber: grupo controle (GC) com sujeitos A1, A2, A3 e A4 que recebeu veículo e grupo agudo (GA), sujeitos B1, B2, B3 e B4 que foi tratado de maneira aguda. A divisão dos sujeitos nestes grupos foi feita antes do início das sessões de treino e teste.

Equipamentos

A caixa usada no treino discriminativo era de polipropileno (41 x 34 x 17 cm), sem tampa, de piso liso, com dois suportes para o Froot Loops, um na esquerda e outro na direita, localizados na borda da caixa, a 17 cm de altura (Figura 1).

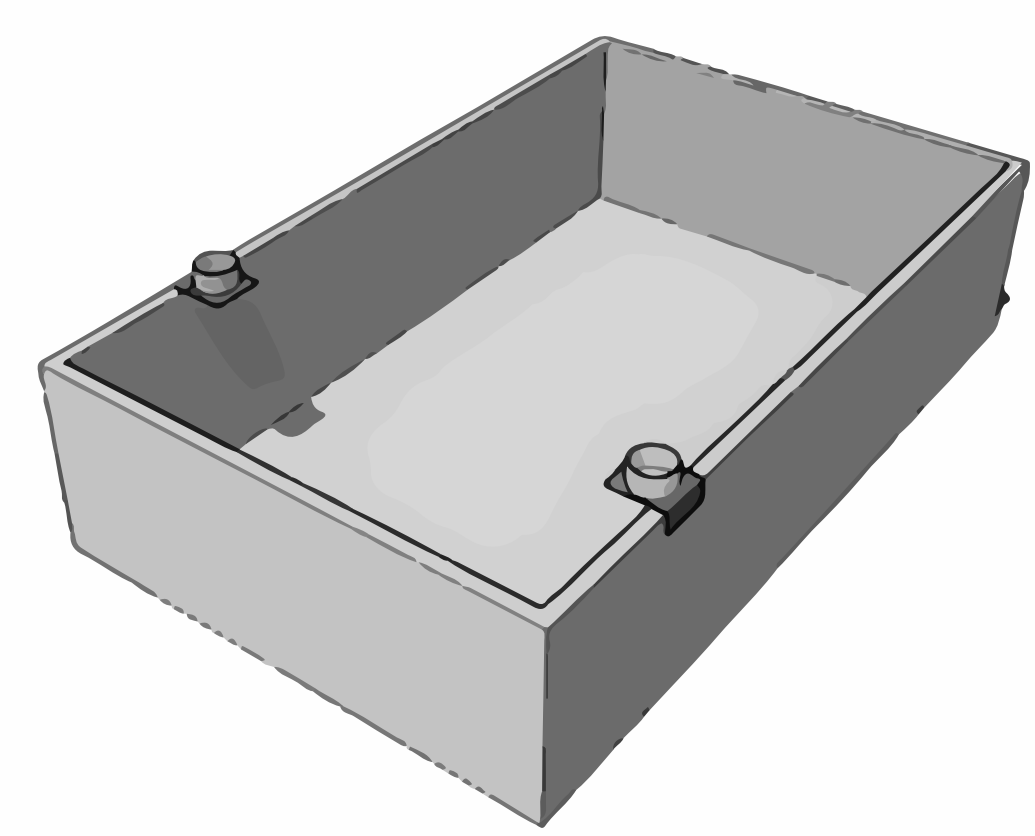

Figura 1. Caixa de treino discriminativo, idêntica a utilizada no estudo de Teixeira et al. (2019).

Para o treino da resposta de escalar foi utilizada uma caixa fabricada pela empresa Mônaco™, de dimensões 48 x 37 x 40 cm, possuindo no seu interior dois lances de escada, feitas de aço, que conectam o piso a um segundo andar. Para o treino de cavar, uma segunda caixa semelhante à referida no treino de escalar foi utilizada, tendo, porém, o fundo revestido com 20 cm de maravalha e sem as escadas.

A caixa teste foi uma junção das caixas de treino de cavar com a caixa de treino de escalar (Figura 2). A caixa de teste possuía também uma placa

de acrílico transparente que a dividia verticalmente em duas partes. A placa de acrílico tem sua parte de baixo coberta por 3 cm de maravalha, e possuía em sua porção inferior um vão, totalmente coberto pela maravalha, que permitia o animal cruzar de um lado para o outro da caixa de teste. Durante o teste, o piso da caixa foi coberto de maravalha (até a altura de 20 cm). As caixas de treino e teste utilizadas foram semelhantes as utilizadas por Neves Filho et al. (2015, 2016) e Teixeira et al. (2019).

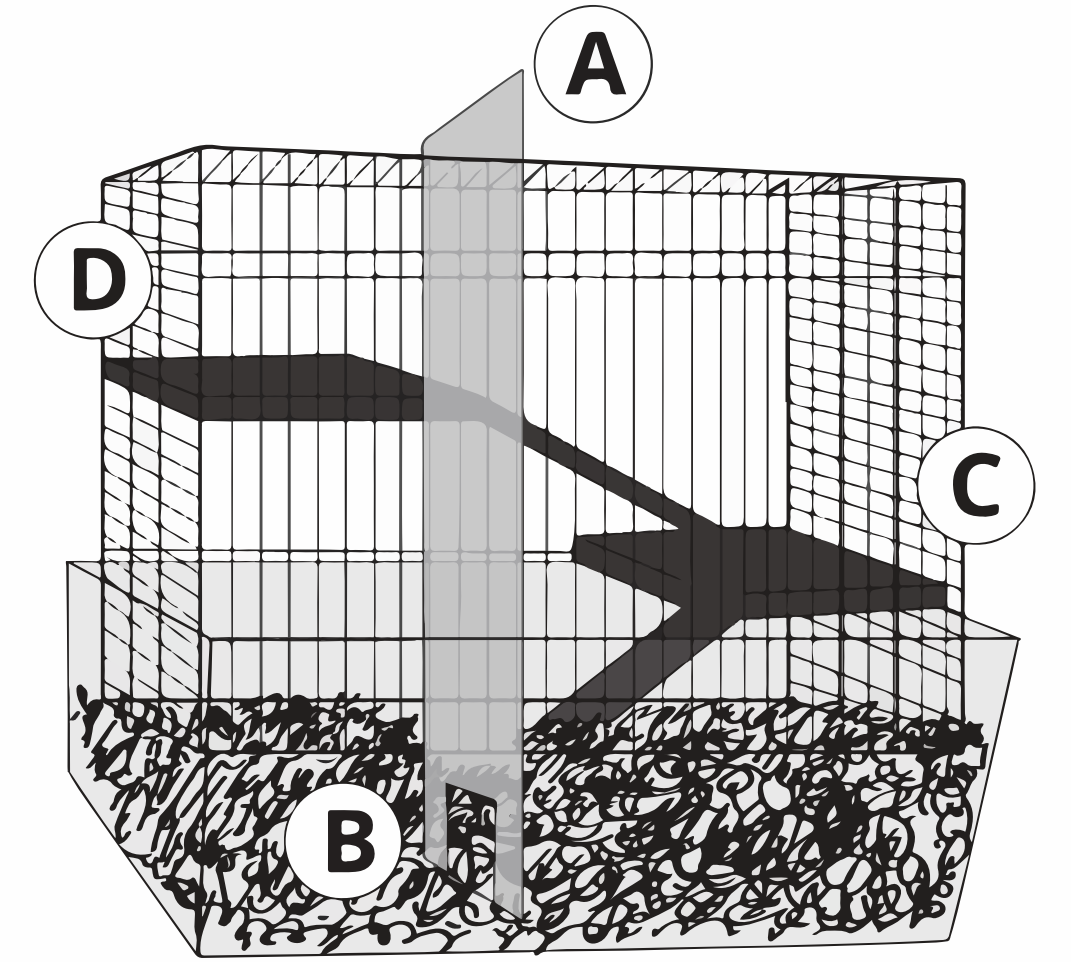

Figura 2. Caixa de teste de cavar e escalar, composta pela junção das caixas de treino de cavar (porção inferior) e caixa de treino de escalar (porção superior), com a adição de uma divisória de acrílico translúcido que dividia a caixa em duas porções. A letra "A" indica a placa transparente de acrílico que divide a câmara em duas porções; "B" indica a passagem submersa na maravalha (para atravessar de um lado para o outro, o animal deve cavar na maravalha, encontrar a passagem, e cruzar para o outro lado); "C" indica a plataforma após o primeiro lance de escadas; e "D" indica a segunda plataforma, onde ficava disponível o alimento. Todos os animais iniciavam a sessão de teste na porção esquerda da câmara (onde não há escadas), sobre a maravalha.

Para o campo aberto foi utilizada uma caixa, sem tampa, feita em MDF, com medidas de 72 cm x 72 cm x 36 cm, dividida em 16 quadrantes dos quais quatro são centrais e 12 periféricos, próximos as paredes da caixa. Cada quadrante possuía 18 cm x 18 cm.

Manipulação Farmacológica

Duas substâncias foram administradas, cafeína e veículo (água 1,5 ml), ambas por via intraperitoneal (i.p.). Para todos os animais que receberam cafeína (GA), a administração de cafeína anidra (em pó) 99% foi feita 30 min antes da sessão, na concentração de 30 mg/kg, diluída em água (1,5 ml). Os animais do GC receberam somente veículo nas mesmas condições que o GA recebeu as doses de cafeína.

Procedimento Geral

Todos os animais passaram por sete fases, na seguinte sequência: (1) treino discriminativo, (2) campo aberto, (3) pré-teste, (4) treino das respostas pré-requisito, cavar e escalar, (5) treino de recuperação, (6) teste e (7) reexposição ao campo aberto.

Todos os animais receberam duas sessões de treino por dia, uma às 8 h e outra às 14 h (em ordem aleatória, e.g., um dia sendo cavar as 8 h e escalar as 14 h, no outro, escalar as 8 h e cavar as 14 h e por assim em diante). O teste e a reexposição ao campo aberto (Fases 6 e 7) ocorreram em um mesmo dia, o teste (Fase 6) às 8 h e a reexposição ao campo aberto (Fase 7) as 14 h.

Todos os animais receberam a primeira injeção na Fase 3 (Pré-teste), na qual todos os animais de todos os grupos receberam veículo. Nas Fases 1 e 2 não houve manipulação farmacológica. Os animais do GA receberam veículo nas Fases 4 e 5 (treino) e cafeína nas Fases 6 e 7 (teste), enquanto os animais do GC receberam veículo nas Fases 4, 5, 6 e 7 (treino e teste). No total, houve 19 dias de exposição a cafeína ou veículo.

Procedimento Detalhado

Fase 1. Treino discriminativo. Esta etapa foi realizada com todos os animais, na caixa de treino discriminativo (Figura 1). Não houve manipulação farmacológica nesta fase. O objetivo deste treino foi tornar o som um sinalizador para a disponibilidade de alimento (Froot Loops). Este procedimento não fez parte dos estudos iniciais que utilizaram o procedimento de cavar e escalar (Neves Filho et al. 2015, 2016), surgindo somente no trabalho de Teixeira et al. (2019), que indicou que a adição desta etapa de treino facilitaria a resolução do problema de cavar e escalar no teste.

O procedimento de treino discriminativo consistiu na emissão de um som (bater uma caneta três vezes na lateral da caixa, uma batida por segundo) ao mesmo tempo em que o Froot Loops era disponibilizado na plataforma por 10 s, pareando som e disponibilidade de alimento na plataforma. Passado esse tempo, o Froot Loops era retirado, esperava-se 3 s e o som era emitido novamente, começando outra tentativa. Este mesmo estímulo sonoro foi posteriormente apresentado no início do pré-teste (Fase 3) e teste (Fase 6). Para esse treino não foi necessário que os animais escalassem, eles apenas se esticavam para pegar o Froot Loops, dado que a altura da caixa de treino discriminativo era menor que o tamanho do corpo do rato quando de pé, apoiado em suas patas traseiras.

O critério de aprendizagem nesta etapa foi o consumo do Froot Loops em menos de 5 s após a emissão do estímulo sonoro, em pelo menos 10 tentativas (de um total de 15), por três sessões consecutivas. Cada sessão foi finalizada com 10 min de duração ou após o consumo de 15 unidades de Froot Loops. Um procedimento de modelagem foi utilizado para ensinar os animais a comerem o Froot Loops no local no qual ele era colocado (ou na plataforma da esquerda, ou da direita), sendo necessário que o animal apenas se esticasse para alcança-lo. A modelagem começava com a emissão do som e o Froot Loops no centro do piso da caixa, depois o Froot Loops era colocado no lado oposto de onde o animal iniciava a sessão, em seguida para baixo da plataforma e por último, disponibilizado em ordem aleatória ou na plataforma da direita ou da esquerda. O local mudava a cada cinco consumos.

Fase 2. Teste de campo aberto. Esta etapa foi realizada em uma única sessão, com todos os animais, e não houve manipulação farmacológica. O objetivo desta fase foi estabelecer parâmetros de comparação do desempenho dos sujeitos com (Fase 7) e sem (Fase 2) a cafeína. No início da sessão, o animal era colocado no canto direito inferior do campo aberto. A sessão teve duração de 5 min e foram medidos exploração e atividade locomotora. As respostas utilizadas para isso foram: cruzamento total de quadrantes, cruzamento em quadrantes centrais e periféricos, tempo nos quadrantes centrais e periféricos e velocidade. A velocidade foi medida pelo cruzamento de quadrantes totais sobre tempo total de sessão.

Fase 3. Pré-teste de cavar e escalar. Todos os animais foram colocados na caixa teste (Figura 2) para averiguar se eles solucionavam o problema antes de receber o treino de respostas pré-requisito, porém após já terem recebido o treino discriminativo (Fase 1). Os animais foram colocados na caixa de teste do lado esquerdo, logo em seguida o estímulo sonoro foi emitido pelos experimentadores, uma única vez. Para resolver o problema, os animais deveriam cavar, encontrar o vão da divisória de acrílico submerso na maravalha, cruzar para o outro lado da caixa de teste, e subir dois lances de escada, para assim ter acesso ao alimento disponível. Esta sessão teve duração de 10 min ou até o animal consumir o Froot Loops (i.e., resolver o problema). Foram observados e descritos os comportamentos dos animais até a resolução do problema.

Dado que os animais já haviam recebido um treino discriminativo antes do pré-teste, é possível que alguns animais resolvam o pré-teste por exploração, na medida que o estímulo sonoro pareado com alimento aumenta a ocorrência de comportamentos exploratórios e de consumo (Alferink, Crossman & Cheney, 1973; Inglis, Forkman & Lazarus, 1997; Mitchell & White, 1977) que podem eventualmente acarretar na resolução do problema por exploração (e.g., Teixeira et al., 2019). Assim, mesmo animais que resolvessem a tarefa nesta etapa seriam mantidos no estudo, para, nesses casos, observar o efeito da administração da cafeína em uma reexposição à tarefa, após o treino.

Fase 4. Treino de respostas pré-requisito (cavar e escalar). Nesta fase, foram feitos os treinos de cavar direcionado na maravalha e escalar, ambos de forma independente, em ordem aleatória, com sessões de 20 min de duração, duas vezes ao dia, uma sessão pela manhã (8 h) e outra pela tarde (14 h). Para a modelagem da resposta de cavar, feita por aproximações sucessivas, a caixa foi dividida em quatro níveis verticais, sendo o último o fundo da caixa. Primeiro um Froot Loops foi colocado em cima da maravalha, dentro de uma tampa de garrafa. A cada cinco cereais consumidos, estes eram colocados um nível abaixo, até chegar ao fundo da caixa. O próximo Froot Loops só era disponibilizado, quando o animal já estava consumindo o anterior. Quando o animal atingiu o fundo da caixa, 15 porções (cada porção é ¼ da unidade de Froot Loops) foram colocados em lugares aleatórios no fundo da caixa.

O treino de escalar foi feito de maneira similar. Os animais foram colocados no chão da caixa de escalar, e o Froot Loops foi disponibilizado no começo da primeira escada. Uma vez que o animal tivesse consumido cinco porções de cereal, a consequência era colocada no nível seguinte (primeiro nível de plataforma), e assim sucessivamente a cada cinco consequências consumidas (segundo nível de plataforma).

A cada resposta de escalar do animal, esperava-se que ele retornasse ao piso da caixa, para assim disponibilizar outro Froot Loops. O critério de aprendizagem para as duas respostas foi de consumir 15 Froot Loops, por três sessões seguidas para cada uma das respostas independentemente.

Fase 5. Treino de recuperação. Nesta etapa, os animais receberam uma sessão de recuperação do procedimento da Fase 1 (treino discriminativo), uma sessão de recuperação de cavar, e uma sessão de recuperação de escalar (Fase 4, treino de respostas pré-requisito). Primeiro foi feita a recuperação do treino discriminativo, para todos os animais, e depois a recuperação do treino das duas respostas pré-requisito, ambas realizadas no mesmo dia, uma pela manhã (8 h) e outra pela tarde (14 h). Não havia critério de aprendizagem para estas sessões, que eram finalizadas quando os animais consumiam 15 porções de Froot Loops ou passados 20 min. Assim que encerradas, o teste de cavar e escalar foi realizado.

Fase 6. Teste de cavar e escalar. Esse teste foi idêntico ao pré-teste. Os animais do GA receberam uma injeção de cafeína (30 mg/kg), 30 min antes da sessão experimental. O GC recebeu uma injeção veículo, também 30 min antes da sessão de teste. Foram observados e descritos os comportamentos dos animais até a resolução do problema.

Fase 7. Reexposição ao campo aberto. Esta fase foi idêntica à Fase 2, e ocorreu após o teste de cavar e escalar. O objetivo desta fase foi averiguar os efeitos da cafeína e estabelecer parâmetros de comparação do desempenho dos sujeitos, com e sem (fase 2) a cafeína. As medidas comportamentais foram as mesmas da Fase 2.

Análise de Dados

Para analisar os resultados do teste de campo aberto, foi realizado o teste de Shapiro Wilks para averiguar a normalidade da amostra. A depender do resultado, foi aplicado ANOVA para amostras independentes, com $p < 0,05$ como parâmetro de significância, ou teste Mann-Whitney, comparando a média de grupos. A comparação intragrupos para a primeira e a segunda exposição foi feita com o teste t para amostras emparelhadas.

Resultados

Nenhum dos animais resolveu o problema durante a fase pré-teste. Durante o teste, três dos quatro animais do GC (sem cafeína) resolveram o problema enquanto nenhum animal do GA (administração aguda de cafeína) o fez (Tabela 1).

Tabela 1
Resultados do Pré-teste e Teste de todos os sujeitos.

Grupo		GC		GA					
Sujeito		A1	A2	A3	A4	B1	B2	B3	B4
Solução do problema	Pré-teste	-	-	-	-	-	-	-	-
	Teste	4 min 3 s	8 min 3 s	8 min 22 s	-	-	-	-	-
Intervalo entre a primeira e segunda resposta de solução	Pré-teste	-	-	-	-	-	-	-	-
	Teste	24 s	26 s	1 min 11s	-	-	-	-	-

Nota. A primeira resposta de solução é cavar e a segunda, escalar. O "-" indica que não ocorreu a resolução do problema. GC = Grupo Controle; GA = Grupo Administração Aguda de Cafeína.

Fase 1: Treino Discriminativo

Os animais do GC (A1, A2, A3 e A4) atingiram o critério de aprendizagem com uma média de 24,75 sessões, os animais do GA (B1, B2, B e B4) apresentaram média de 20,5 sessões até atingir o critério. Analisou-se a normalidade dos dados pelo teste de Shapiro-Wilk e constatou-se que o GC obteve uma distribuição normal ($W = 0,908$; $p = 0,472$) e o GA se afastou da distribuição normal ($W = 0,765$; $p = 0,053$). Foi realizado o teste de Mann-Whitney, que não mostrou diferença estatística entre os dois grupos, em relação ao número de sessões para atingir o critério de aprendizagem ($U = 4$; $p = 0,343$). O número de sessões de treino de cada animal pode ser conferido na Figura 3.

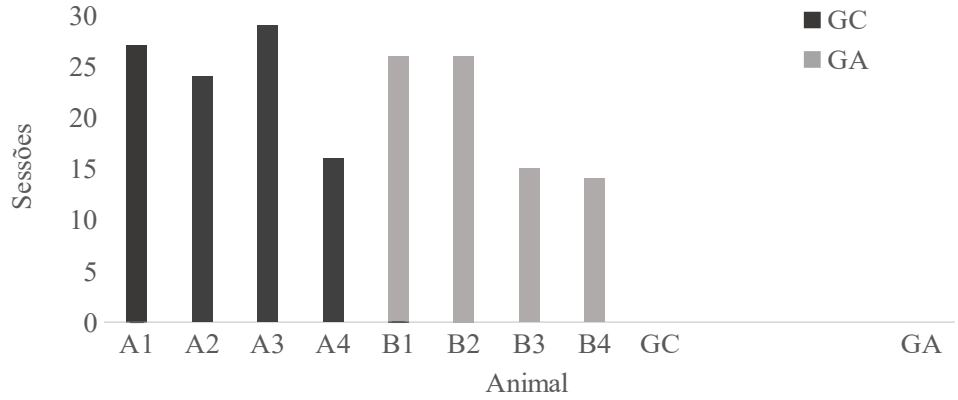

Figura 3. Número de sessões do treino discriminativo por animal.

Fase 2: Campo Aberto

A velocidade foi medida pelo cruzamento total/tempo total e os dados sobre a velocidade individual estão apresentados na Figura 4. A velocidade média no GC foi de 8,4 (DP = 6,15) cruzamentos/s, e para o GA 13,6 (DP = 6,57) cruzamentos/s. Para a primeira exposição dos animais ao campo aberto (Fase 2), foi avaliado se as medidas se distribuíram de forma normal por meio do teste de Shapiro-Wilk. As variáveis cruzamento total (GC: W = 0,935, p = 0,622; GA: W = 0,912, p = 0,491), cruzamento na periferia (GC: W = 0,936, p = 0,633; W = 0,912, p = 0,491) e velocidade (GC: W = 0,935, p = 0,622; GA: W= 0,912, p = 0,491), se distribuíram normalmente. Já as variáveis cruzamento central (GA: W = 0,630, p = 0,01; GC: W = 0,630, p = 0,01), tempo nos quadrantes centrais (GA: W = 0,630, p = 0,01; GC: W = 0,630, p = 0,01) e tempo nos quadrantes periféricos (GA: W = 0,630, p = 0,01; GC: W = 0,630, p = 0,01), se afastaram da distribuição normal.

Por meio do teste de Mann-Whitney não foi observada diferença significativa entre os grupos em nenhuma das medidas (cruzamento total: U = 4,5; p = 0,343, cruzamento central: U= 7,5; p = 0,886, cruzamento na periferia: U= 4; p = 0,343, tempo nos quadrantes centrais: U= 7,5; p = 0,886, tempo nos quadrantes periféricos: U = 7,5; p = 0,886 e velocidade: U=4,5; p = 0,343).

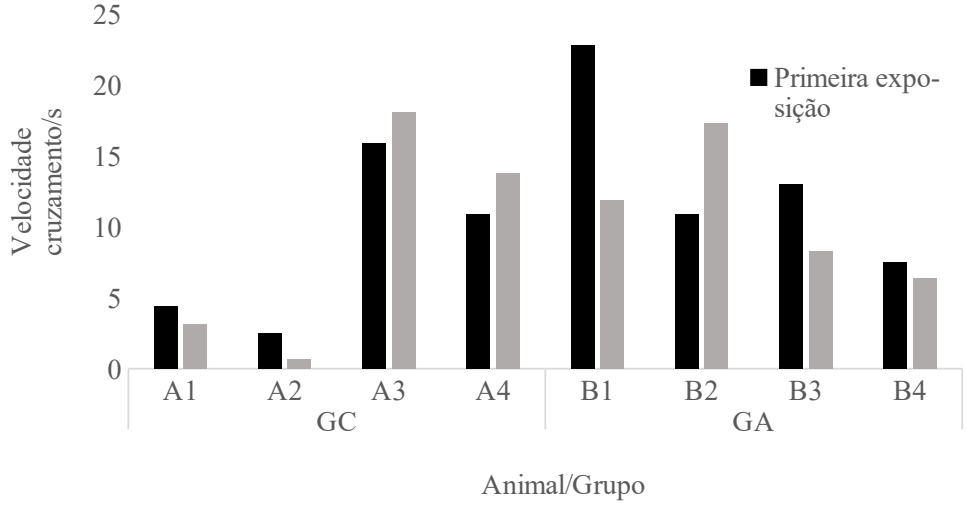

Figura 4. Velocidade durante a primeira exposição e reexposição ao campo aberto.

Fase 3: Pré-Teste de Cavar e Escalar

Nenhum animal resolveu o problema durante o pré-teste.

Fase 4: Treinos das Respostas Pré-Requisitos (Cavar e Escalar)

No treino de respostas pré-requisitos, a resposta de escalar no GC foi aprendida, em média, em 11,75 sessões (DP = 0,5) e no GA em 9,75 sessões (DP = 2,21). Na Figura 5 estão os dados individuais de todos os sujeitos. Para a resposta de cavar, o GC aprendeu em média em 14 sessões (DP = 1) e o GA em 10,25 sessões (DP = 0,96). Na Figura 6 estão os dados individuais de todos os sujeitos do grupo, com exceção de A2, que não atingiu o critério de aprendizagem no treino de cavar. Durante o treino de recuperação o animal também não atingiu o critério para próxima fase.

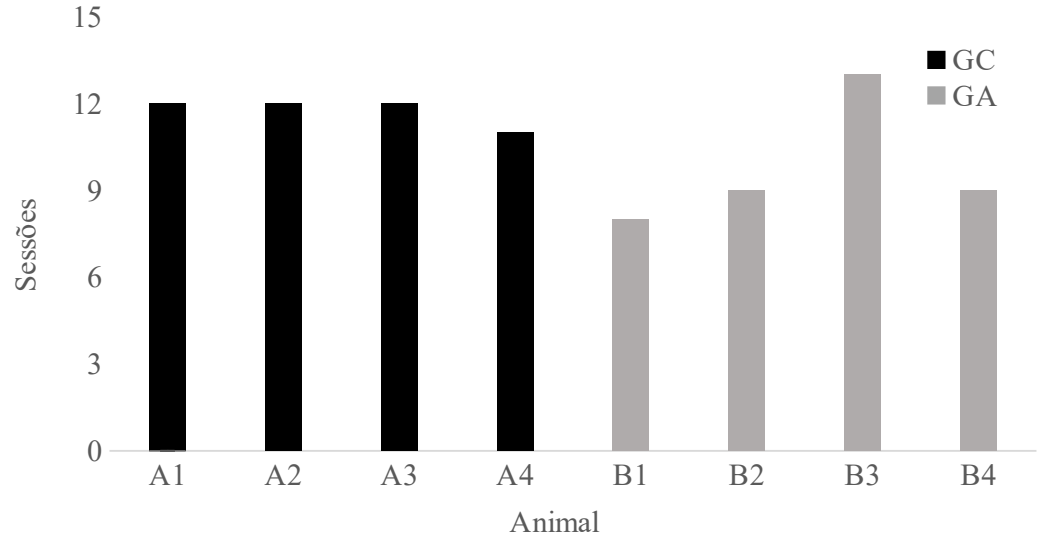

Figura 5. Total de sessões de treino de escalar (Fase 4) para cada um dos sujeitos.

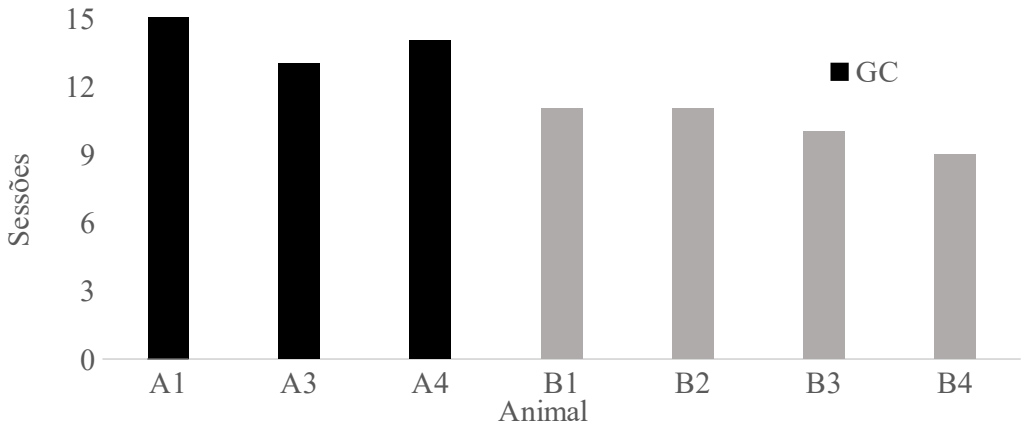

Figura 6. Total de sessões de treino de cavar (Fase 4) para cada um dos sujeitos.

Fase 5: Treinos de Recuperação

Todos os animais receberam uma sessão de recuperação do treino discriminativo, seguida de uma sessão de recuperação de cavar, e outra de escalar. A maioria dos sujeitos atingiu o critério de aprendizagem para

cada uma das respostas e para o treino discriminativo durante as sessões de recuperação, com exceção do A2 (GC) que não atingiu o critério no cavar.

Fase 6: Teste de Cavar e Escalar

Três dos quatro animais do GC resolveram a tarefa no teste (A1, A2 e A3), e nenhum animal do GA o fez (Tabela 1). Dentre os três animais que resolveram o problema do GC, o mais rápido o fez em 243 s e o mais lento em 502 s. O maior tempo entre as respostas de cavar e escalar foi de 71 s. Os três animais apresentaram uma latência média de 324 s para a emissão da cadeia que resolvia o problema.

Dos animais que não resolveram o problema no teste, A4 (GC) começou a sessão levantando-se sobre as patas traseiras e voltou o focinho em direção ao Froot Loops, que estava fora do seu alcance aos 43 s; cavou perto da barreira duas vezes, aos 1 min e 21 s e 1 min e 33 s; explorou a primeira câmera, aos 2 min e 38 s; e cavou perto da barreira. Continuou explorando, se limpando e mordendo os cantos da caixa. Por fim, farejou novamente o Froot Loops aos 3 min e 51 s e cavou novamente perto da barreira aos 4 min e 16 s, ficando o resto da sessão explorando a caixa.

No GA, B1 cheirou o Froot Loops aos 35 s, explorou a caixa e aos 5 min 4 s cheirou o Froot Loops. Aos 6 min 53 s cavou longe da barreira e aos 7 min 43 s cavou perto da barreira. Continuou explorando a caixa, cavando longe da barreira aos 9 min 18s. Aos 9 min 43 s cheirou novamente o Froot Loops e cavou longe da barreira aos 10 min. B2 farejou o Froot Loops duas vezes, aos 37 s e 50 s. Explorou a caixa e depois cavou perto da barreira aos 2 min e 2 s, em seguida cavou longe da barreira aos 2 min 15 s. Cheirou o Froot Loops aos 3 min 16 s, explorou a caixa e cavou longe da barreira aos 4 min 4 s. Cavou perto da barreira aos 4 min 41 s, farejou o Froot Loops aos 5 min 16 s e cavou longe da barreira aos 7 min 8 s. B3 cheirou o Froot Loops cinco vezes (aos 20 s, 43 s, 1 min 16 s, 2 min 39 s e 2 min 50 s) enquanto explorava a caixa. Cavou longe da barreira quatro vezes (3 min 38 s, 7 min 50 s, 8 min 17 s e 8 min 35 s). B4 explorou a caixa, cheirou o Froot Loops aos 1 min 3 s e 1 min 42 s. Explorou a caixa e aos 3 min 21 s cavou longe da barreira; continuou explorando caixa e cheirou o Froot Loops aos 5 min 16 s. Cavou perto da barreira aos 7 min 20 s e voltou a cheirar o Froot Loops aos 8 min 40 s e aos 9 min 10 s.

Fase 7: Reexposição ao Campo Aberto

A Figura 4 apresenta o desempenho individual na medida de velocidade. Durante a reexposição ao campo aberto a velocidade média do GC foi 8,9 (DP = 8,35) cruzamentos/s e no GA 10,9 (DP = 4,80) cruzamentos/s.

Durante a segunda exposição dos animais ao campo aberto (Fase 7) aplicou-se o teste de Shapiro-Wilk para testar a normalidade e o cruzamento central foi a única medida que se distribuiu de forma normal (GA: W = 0,630, p = 0,001; GC: W = 0,630, p = 0,001). As demais variáveis não se distribuíram de forma normal: cruzamento total (GC: W = 0,901, p = 0,435; GA: W = 0,949, p = 0,711) cruzamento na periferia (GC: W = 0,905, p = 0,455;

GA: W = 0,946, *p* = 0,689), tempo nos quadrantes centrais (GA: W = 0,630, *p* = 0,01; GC: W = 0,630, *p* = 0,01), tempo nos quadrantes periféricos (GA: W = 0,630, *p* = 0,01; GC: W = 0,630, *p* = 0,01) e velocidade (GC: W = 0,901; *p* = 0,435; GA: W = 0,949; *p* = 0,711). Através do teste de Mann-Whitney não foi observada diferença significativa entre os grupos em nenhuma das variáveis (cruzamento total: U = 7; *p* = 0,886, cruzamento central: U = 7,5; *p* = 0,886, cruzamento na periferia: U = 7; *p* = 0,886, tempo nos quadrantes centrais: U = 6; *p* = 0,686, tempo nos quadrantes periféricos: U = 6; *p* = 0,686 e velocidade: U = 7; *p* = 0,886).

Também foi feita comparação intragrupos para os valores de velocidade e tempo disposto no quadrante central, com o teste de Wilcoxon. Não foi encontrada diferença para o GC (velocidade: Z = -0,730; *p* = 0,465; tempo disposto no quadrante central: Z = -1; *p* = 0,317) e GA (velocidade: Z = -0,730; *p* = 0,465; tempo disposto no quadrante central: Z = -1; *p* = 0,317).

Discussão

No presente estudo, observamos efeito do tratamento farmacológico (cafeína) sobre a probabilidade de ocorrência de solução no problema usando o modelo de cavar e escalar. Verificou-se que a administração de cafeína dificultou a resolução do problema, uma vez que nenhum animal do GA apresentou solução, enquanto a maioria do GC o fez. Apenas o A4 do GC não resolveu o problema, possivelmente devido a alguma variável estranha durante a fase de treino, dado o longo período desta fase (e.g., Leonardi, Andery & Rossger, 2011) ou alguma idiossincrasia do animal não identificada em nossa linha de base. Nascimento (2021) e Araújo et al. (2019) verificaram diferentes taxas de resolução em grupos que estavam sobre efeito de outras variáveis farmacológicas (álcool e ayahuasca, respectivamente), demonstrando uma variação de acordo com a droga ingerida e assim, uma sensibilidade do modelo a esses três tipos de drogas.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto à linha de base do campo aberto e à aquisição do treino discriminativo. Dessa maneira, pode ser inferido que eventuais diferenças na taxa de resolução não tenham sido originadas por uma diferença basal na locomoção, ansiedade inata ou na efetividade do treino discriminativo utilizado em sinalizar uma situação de disponibilidade de alimento, sendo, portanto, um possível efeito da cafeína. Adicionalmente, não foi observado efeito da cafeína sobre o comportamento no teste de campo aberto, indicando que seu impacto sobre a probabilidade de solução não foi secundário a alterações na locomoção ou níveis de ansiedade nos animais.

Fazendo uma análise do controle de estímulos nas fases de treino e teste, podemos sugerir uma diferença entre os estímulos discriminativos (Sd) que controlaram a resposta de cavar em ambas as fases. Durante a fase de treino podemos inferir que os animais estavam sobre controle do cheiro do Froot Loops no fundo da caixa; dessa forma, o cavar era direcionado à localização do Froot Loops provavelmente guiado pelo odor do cereal. Na

fase de teste, por outro lado, a resposta de cavar deveria ficar sobre controle da escada (ou outro estímulo presente na segunda câmara), estímulo que controla o segundo elo da cadeia de resolução, a resposta de escalar. Assim, os animais cavariam para a outra câmara e não para o fundo da caixa.

Dessa forma, a nova cadeia de resolução seria emitida pela generalização funcional entre os estímulos cheiro do Froot Loops e escada. Essa relação foi discutida por Knaus (2021), que demonstrou que aquisição de controle da escada sobre o comportamento locomotor e de cavar de ratas foi condição necessária para a ocorrência da resolução do problema. A autora colocou que o tratamento administrado aos animais antes da situação de teste (corticosterona a 10 mg/kg e metirapona a 50 mg/kg) possivelmente perturbou a generalização funcional entre estímulos por meio de efeitos no eixo HPA e níveis circulantes de corticosterona inferidos (Knaus, 2021), ocorrendo prejuízo tanto em níveis muito baixos quanto muito altos. Uma vez que a administração de cafeína em ratos tem o efeito conhecido de aumentar os níveis séricos de corticosterona (Pollard, 1988), é possível que o mesmo fenômeno tenha sido observado no presente estudo.

A generalização de estímulos parece não ter acontecido nos animais do GA, já que nenhum deles resolveu o problema. Esse grupo emitiu diversas respostas de cheirar o Froot Loops (que estava inacessível, em um andar acima), seguido pela resposta de cavar em direção ao fundo da caixa. Esse padrão também foi observado no animal A4 do GC. Ou seja, o cheiro do Froot Loops ainda controlava a resposta de cavar e não houve a generalização necessária para resolver o problema, indicada também pela ausência de mudança na topografia do cavar. Epstein et al. (1985b) argumentaram que o processo de generalização funcional é necessário para resoluções súbitas, o que os autores chamam de insight.

Desta forma, a cafeína a 30 mg/kg apesar de não possuir efeito em uma aprendizagem direta e gradual de novos comportamentos (Angelucci et al., 2002), parece afetar negativamente a probabilidade de aparição de aprendizagens emergentes.

Outro motivo pelo qual a administração aguda da cafeína pode ter dificultado a resolução do problema pode ter relação com o fato de que o problema a ser resolvido no experimento envolver comportamento motivado por alimento. Alguns estudos indicam que a cafeína pode exercer função inibidora de apetite, entretanto ainda não existem dados conclusivos sobre isso (Schubert et al., 2017). De qualquer forma, se este for o caso, estudos posteriores com este mesmo procedimento, e com a mesma administração de cafeína, porém com reforçadores não alimentares, podem produzir resultados distintos, bem como também fornecer mais dados sobre o eventual papel de inibidor de apetite da cafeína. Outro aspecto a ser melhor investigado é o momento de inserção da cafeína, depois da fase de teste e durante os treinos de respostas, para assim ampliar nossos conhecimentos sobre os efeitos da cafeína, em diferentes momentos da história, sobre a aprendizagem emergente.

Para além das limitações já apontadas, esse trabalho evidenciou uma sensibilidade do modelo a cafeína e que essa droga parece alterar o processo de resolução de problemas quando administrada de forma aguda, possivelmente por afetar a generalização funcional entre estímulos controle durante a tarefa.

Referências

Alferink, L.A., Crossman, E.K. & Cheney, C.D. (1973). Control of responding by a conditioned reinforcer in the presence of free food. *Animal Learning and Behavior*, *1*, 38–40. https://doi.org/10.3758/BF03198996.

Angelucci, M. E. M., Cesario, C., Hiroi, R. H., Rosalen, P. L., & Cunha, C. D. (2002). Effects of caffeine on learning and memory in rats tested in the Morris water maze. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *35*(10), 1201–1208. https://doi.org/10.1590/S0100-879X2002001000013

Angelucci, M. E. M., Vital, M. A. B. F., Cesário, C., Zadusky, C. R., Rosalen, P. L., & Da Cunha, C. (1999). The effect of caffeine in animal models of learning and memory. *European Journal of Pharmacology*, *373*(2–3), 135–140. doi:10.1016/s0014-2999(99)00225-3

Araújo, S. A., Prata Oliveira, M., Nascimento Júnior, F. E., Pessôa Neto, R. S., Monteiro, L. S. & Tatmatsu, D. B. (2019). A Influência da Ayahuasca na Resolução de Problemas com Ratos Wistar. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, *21*(3), 390–406. https://10.31505/rbtcc.v21i3.1329

Borges, R. P. (2019). *Criatividade e contingências aversivas: efeitos da aprendizagem por reforçamento negativo sobre a resolução de problemas do tipo "Insight" em Rattus norvegicus* (Tese de doutorado). Universidade Federal do Pará.

Campion, E. W., van Dam, R. M., Hu, F. B., & Willett, W. C. (2020). Coffee, caffeine, and health. New England *Journal of Medicine*, *383*(4), 369–378. https://doi.org/10.1056/NEJMra1816604

Cook R. & Fowler C. (2014). "Insight" in pigeons: absence of means–end processing in displacement tests. *Animal Cognition*, *17*, 207–220. https://doi.org/10.1007/s10071-013-0653-8.

Delage, P. E. G. A. (2006). *Investigações sobre o papel da generalização funcional em uma situação de resolução de problemas ("insight") em Rattus norvegicus* (Dissertação de mestrado). Universidade Federal do Pará.

Dicezare, R. H. (2017). *Recombinação de comportamento em ratos Wistar (Rattus norvegicus) em um novo procedimento de deslocamento de caixa* (Dissertação de mestrado). Universidade de São Paulo.

Epstein, R. (1985). The spontaneous interconnection of three repertoires. *The Psychological Record*, *35*, 131–141.

Epstein, R. (1985b). Animal Cognition as the Praxist Views It. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *9*, 623–630.

Epstein, R. (2015). Of course animals are creative: Insights from generativity theory. Em A. B. Kaufman & J.C. Kaufman (Orgs.), *Animal creativity and innovation* (pp. 375–393). London: Elsevier Academic Press.

Epstein, R., Kirshnit, C. E., Lanza, R. P., & Rubin, L. C. (1984). "Insight" in the pigeon: Antecedents and determinants of an intelligent performace. *Nature*, *308*, 61–62. https://doi.org/10.1038/308061a0

Ferreira, J. S. (2008). *Comportamentos novos originados a partir da interconexão de repertórios previamente treinados: uma replicação de Epstein, Kirshnit, Lanza e Rubin, 1984* (Dissertação de mestrado). Universidade Católica de São Paulo.

Ferreira, P.A. (2019). *Variáveis Paramétricas da resolução de problemas no procedimento de deslocamento de caixa em Rattus Norvegicus: Efeitos de esquemas de razão (FR1 e FR2) e de sequência alternada e sucessiva no treino de habilidades pré-Requisito* (Dissertação de mestrado). Universidade Federal do Pará.

Garcia-Mijares, M. (2005). *Efeito da pré-exposição a dietilpropiona e a cafeína sobre o valor reforçador da dietilpropiona* (Tese de doutorado). Universidade de São Paulo.

Gavrieli, A., Karfopoulou, E., Kardatou, E., Spyreli, E., Fragopoulou, E., Mantzoros, C. S., & Yannakoulia, M. (2013). Effect of different amounts of coffee on dietary intake and appetite of normal-weight and overweight/obese individuals. *Obesity*, *21*, 1127–1132. https://doi.org/10.1002/oby.20190.

Inglis, I. R., Forkman, B., & Lazarus, J. (1997). Free food or earned food? A review and fuzzy model of contrafreeloading. *Animal Behaviour*, *53*(6), 1171–1191. https://doi.org/10.1006/anbe.1996.0320

Knaus, Y. C. (2021). *Criatividade sobre pressão: desempenho de ratas da linhagem High Anxiety-type Behavior no teste de Cavar e Escalar* (Tese de Doutorado). Universidade de São Paulo.

Leonardi, J. L., Andery, M. A. P. A., & Rossger, N. C. (2011). O estudo do insight pela análise do comportamento. *Perspectivas em Análise do Comportamento*, *2*(2), 166–178.

Leonardi, J. L. (2011). *Insight: um estudo experimental com ratos*. (Dissertação de mestrado). Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

Longán, A. (2018). *Efectos del enriquecimiento ambiental en el insight en ratas Wistar* (Dissertação de Mestrado). Universidade de Guadalajara.

Mitchell, K. R., & White, R. G. (1977). Behavioral self-management: An application to the problem of migraine headaches. *Behavior Therapy*, *8*(2), 213–221. https://doi.org/10.1016/S0005-7894(77)80270-0

Nascimento, E. (2021). *The effects of alcohol consumption in the insight process in wistar rats* (Trabalho de Conclusão de Curso). Universidade Federal do Ceará.

Neves Filho, H. B. (2015). *Efeito de variáveis de treino e teste sobre a recombinação de repertórios em pombos (Columba Livia), ratos (Rattus norvegicus) e corvos da Nova Caledônia* (Corvus moneduloides) (Tese de Doutorado). Universidade de São Paulo.

Neves Filho, H. B. (2016). Recombinação de repertórios: Criatividade e a integração de aprendizagens isoladas. Em P. G. Soares, J. H. Almeida & C. R. X. Cançado (Orgs.), *Experimentos clássicos em Análise do Comportamento Volume 1* (pp. 284–296). Brasília: Editora Walden 4.

Neves Filho, H. B., Assaz, D.A., Dicezare, R. H. F., Knaus, Y. C., & Garcia-Mijares, M. (2021). Learning behavioral repertoires with different consequences hinders the interconnection of these repertoires in pigeons in the box displacement test. *The Psychological Record*, *71*, 567–575. https://doi.org/10.1007/s40732-020-00407-0

Neves Filho, H. B., Dicezare, R. H. F., Martins Filho, A., & Garcia-Mijares, M. (2016). Efeitos de treinos sucessivo e concomitante sobre a recombinação de repertórios de cavar e escalar em Rattus norvegicus. *Perspectivas em Análise do Comportamento*, *7*, 243–255. https://doi.org/10.18761/pac.2016.013

Neves Filho, H., Stella, L., Dicezare, R., & Garcia-Mijares, M. (2015). Insight in the white rat: spontaneous interconnection of two repertoires in Rattus Norvegicus. *European Journal of Behavior Analysis*, *16*(2), 188–201. https://doi.org/10.1080/15021149.2015.1083283

Onaolapo, A. Y., & Onaolapo, O. J. (2015). Caffeine's influence on object recognition and working-memory in prepubertal mice and its modulation by gender. *Pathophysiology*, *22*(4), 223–230. https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2015.09.001

Pollard, I. (1988). Increases in plasma concentrations of steroids in the rat after the administration of caffeine: comparison with plasma disposition of caffeine. *Journal of Endocrinology*, *119*(2), 275–280. https://doi.org/10.1677/joe.0.1190275

Poole, R., Kennedy, O. J., Roderick, P., Fallowfield, J. A., Hayes, P. C., & Parkes, J. (2018). Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *British Medical Journal*, *359*, j5024. https://doi.org/10.1136/bmj.j5024

Possi, A. P. M. (2010) *Efeitos comportamentais e neuroquímicos agudos da cafeína em ratos adolescentes e adultos* (Dissertação de Mestrado). UNESP/UFSCar. http://hdl.handle.net/11449/95190

Prusky, G. T., Harker, K. T., Douglas, R. M. & Whishaw, I. Q. (2002). Variation in visual acuity within pigmented, and between pigmented and albino rat strains. *Behavior and Brain Sciences*, *136*, 339–348. https://doi.org/10.1016/s0166-4328(02)00126-2.

Sanday, L., Zanin, K. A., Patti, C. L., Fernandes-Santos, L., Oliveira, L. C., Longo, B. M., ... & Frussa-Filho, R. (2013). Role of state-dependent learning in the cognitive effects of caffeine in mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *16*(7), 1547–1557. https://doi.org/10.1017/S1461145712001551

Schubert, M. M., Irwin, C., Seay, R. F., Clarke, H. E., Allegro, D., & Desbrow, B. (2017). Caffeine, coffee, and appetite control: a review. *International Journal of Food Science and Nutrition*, *68*(8), 901–912. https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1320537.

Skinner, B. F. (1969). An operant analysis of problem solving. Em B. F. Skinner, *Contingencies of Reinforcement: A theoretical Analysis* (pp. 271–287). New Jersey. Prentice-Hall.

Slotnick, M. B. & Schellinck, H. (2002). Behavioral methods on olfactory research with rodents. Em S. A. Simon & M. Nicolelis (Orgs.), *Frontiers and methods in chemical senses* (pp. 21–61). New York: CRC Press.

Teixeira, T. B., Maciel, M. A. L., Silva, B. T., Prata Oliveira, M., & Tatmatsu, D. I. B. (2019). Inserção do treino discriminativo no protocolo cavar/escalar de recombinação de repertórios. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, *21*(3), 256–271. https://doi.org/10.31505/rbtcc.v21i3.1350

Zabelina, D. L., & Silvia, P. J. (2020). Percolating ideas: The effects of caffeine on creative thinking and problem solving. *Consciousness and Cognition*, *79*, 102899. https://doi.org/10.1016/j.concog.2020.102899