NATHALÍ DI MARTINO SABINO

ESTUDO EXPLORATÓRIO SOBRE OS EFEITOS DA CONSTRIÇÃO DO
CRESCIMENTO CEREBRAL PELO FECHAMENTO DAS SUTURAS CRANIANAS NA
APRENDIZAGEM DISCRIMINATIVA EM RATOS

SÃO PAULO

2011

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA EXPERIMENTAL

ESTUDO EXPLORATÓRIO SOBRE OS EFEITOS DA CONSTRIÇÃO DO
CRESCIMENTO CEREBRAL PELO FECHAMENTO DAS SUTURAS CRANIANAS NA
APRENDIZAGEM DISCRIMINATIVA EM RATOS

NATHALÍ DI MARTINO SABINO

Dissertação apresentada ao instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Psicologia.

Área de concentração: Psicologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Gerson Yukio Tomanari

Sabino, Nathali Di Martino.

SÃO PAULO

Estudo exploratório sobre os efeitos da constrição do crescimento cerebral pelo fechamento das suturas cranianas na aprendizagem discriminativa em ratos / Nathali Di Martino Sabino; orientador Gerson Aparecido Yukio Tomanari. -- São Paulo, 2011.
AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

51 f.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Psicologia Experimental) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

Catlogação na publicação

Biblioteca Dante Moreira Leite

Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Sabino, Nathalí Di Martino.

Estudo exploratório sobre os efeitos da constrição do crescimento cerebral pelo fechamento das suturas cranianas na aprendizagem discriminativa em ratos / Nathalí Di Martino Sabino; orientador Gerson Aparecido Yukio Tomanari. -- São Paulo, 2011.

51 f.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Psicologia Experimental) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Aprendizagem por discriminação 2. Esquema de reforço 3. Suturas cranianas
4. Ratos I. Título.

BF319.5.D5

NATHALÍ DI MARTINO SABINO

ESTUDO EXPLORATÓRIO SOBRE OS EFEITOS DA CONSTRIÇÃO DO
CRESCIMENTO CEREBRAL PELO FECHAMENTO DAS SUTURAS CRANIANAS NA
APRENDIZAGEM DISCRIMINATIVA EM RATOS

Dissertação apresentada ao instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos
para obtenção do título de Mestre em Psicologia.

Área de concentração: Psicologia Experimental

Aprovada em: __/__/____

Banca examinadora

Prof(a). Dr(a): _____

Instituição:_____ Assinatura:_____

Prof(a). Dr(a): _____

Instituição:_____ Assinatura:_____

Prof(a). Dr(a): _____

Instituição:_____ Assinatura:_____

*Ao hospital SOBRAPAR, pelo trabalho
exemplar com os pacientes, pelo
interesse e incentivo às pesquisas e pelo
amor com que a equipe faz tudo isso.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e minha irmã, por todo o apoio e entendimento de minha ausência. Ao eterno incentivo para nunca desistir dos sonhos.

Aos meus avós, que mesmo não estando mais presentes, deixaram a força necessária para que eu sempre tivesse força para fazer tudo aquilo que eu me propunha.

Ao Luciano, meu grande amor, por todo carinho, atenção, paciência e conforto. Sem você nada teria sido possível. Obrigada por sempre confiar em mim.

Às amigas Kainara, Daniela e Kátia pelos consolos nas horas de angústia, pela paciência sem limites e pelo carinho.

À Lili pelo apoio constante, pelo aconchego e por nunca deixar que eu me sentisse só.

Ao meu orientador Gerson Tomanari por todo apoio e orientação. A oportunidade de desenvolver pesquisas junto a seu laboratório me possibilitou um grande crescimento acadêmico e pessoal.

Aos colegas de laboratório: Eliana, Viviane, Cândido, William, Saulo, Arturo e Peter e aos colegas dos laboratórios “agregados”: Marcelo, Heloísa, Rafael, Cássia, Fernanda e Ariene. A experiência de conviver com vocês me trouxe muitos reforçadores positivos. Tenho a certeza que pude desfrutar de muitos momentos de crescimento ao

lado de grandes pesquisadores.

Às professoras: Vera Raposo, Martha Hubner, Paula Debert e Miriam Garcia-Mijares pelas extensas conversas, aulas e sugestões. Desta convivência, aprendi que admirá-las não é à toa.

À equipe do Hospital SOBRAPAR que apoiaram a pesquisa tanto dentro do laboratório quanto fora dele. Em especial, à bioterista Gê, pelos cuidados diários com os animais e equipamentos de pesquisa. O carinho como cuidou de tudo, permitiu que não ocorresse nada adverso à pesquisa.

À bióloga, Ana Beatriz, que pacientemente, colaborou com todas as etapas desta pesquisa. Seu apoio e torcida foi fundamental.

À Graziela, minha terapeuta que me ajudou a entender todas as contingências envolvidas na minha trajetória. Sua partida deixa saudades, mas também deixou a certeza que todo seu trabalho deu frutos. À Maria Alice, minha atual terapeuta, pelo eterno carinho, consolo e entendimento. Obrigada pela paciência e também pelos puxões de orelha...

Aos amigos Wilton, Giuliana, Josiane, Rogério, Thaime, Leonel, Milena, Letícia, Nadya, Cristina, Evelyn, Elisa, Fabiana, Auxiliadora, Juliana, Natalia, Tainara e Paula pelo incentivo e confiança em meu trabalho.

Aos meus professores de graduação, que sempre mantiveram a certeza de que a Psicologia é uma grande paixão, mostrando que é possível desempenhar o trabalho com profissionalismo e também com amor.

Ao CNPq pela bolsa de auxílio concedida. O apoio foi fundamental em todas as

etapas do mestrado.

SUMÁRIO

RESUMO.....	11
<i>ABSTRACT</i>	12
INTRODUÇÃO.....	13
MÉTODO.....	27
SUJEITOS.....	27
EQUIPAMENTOS.....	27
PROCEDIMENTO.....	28
Fase Pré-Experimental.....	28
Fase I.....	30
Fase II.....	31
Fase III.....	31
Fase IV.....	32
RESULTADOS	33
DISCUSSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Procedimentos cirúrgicos realizados na fase pré-experimental e materiais utilizados.....	30
Tabela 2- Configuração das fases experimentais.....	32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Taxa de resposta de pressão à barra dos sujeitos da condição não – cirúrgica na Fase I (3 sessões de CRF60) e na Fase II (Treino de Intervalos Fixos- FI 4 s, FI 8 s, FI 11 s).....	34
Figura 2. Taxa de resposta de pressão à barra dos sujeitos da condição cirúrgica na Fase I (3 sessões de CRF60) e na Fase II (Treino de Intervalos Fixos- FI 4 s, FI 8 s, FI 11 s).....	35
Figura 3. Índice Discriminativo (ID) apresentado pelos sujeitos da condição Não - Cirúrgica nas sessões da Fase III (Treino discriminativo) e da Fase IV (Reversão do componente discriminativo).....	38
Figura 4. Índice Discriminativo (ID) apresentado pelos sujeitos da condição Não - Cirúrgica nas sessões da Fase III (Treino discriminativo) e da Fase IV (Reversão do componente discriminativo).....	39
Figura 5. Número de sessões nas Fases III e IV para cada sujeito (Condição Cirúrgica e Não Cirúrgica).....	42

Sabino, N. M. (2011). Estudo exploratório sobre os efeitos da constrição do crescimento cerebral pelo fechamento das suturas cranianas na aprendizagem discriminativa em ratos. Dissertação de mestrado. Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo. 51 p.

Resumo: A intervenção no cérebro e a possível influência no responder dos organismos têm sido alvo de diversas pesquisas que visam analisar tal relação. Deste modo, o presente estudo busca fornecer indicadores dos possíveis efeitos do fechamento das suturas cranianas sobre a aprendizagem discriminativa em esquemas de reforçamento. Para isso, serviram como sujeitos quatro ratos cirurgicamente intactos e nove submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos para o fechamento das suturas cranianas. Os sujeitos, com idades entre dois e oito dias de vida, foram submetidos a quatro fases experimentais em caixas de condicionamento operante. Na primeira fase, respostas de pressão à barra foram modeladas e, na seqüência, 60 respostas foram reforçadas em esquema de reforçamento contínuo (CRF) por três sessões consecutivas. Na segunda fase, o esquema de CRF foi substituído por esquemas de intervalos fixos (FI) com três valores aumentados gradualmente (FI 4 s, FI 8 s e FI 11 s). Na terceira fase, os sujeitos foram submetidos a um esquema múltiplo composto pelos componentes FI 11 s e Extinção (EXT), na presença e ausência de luz, respectivamente. Este treino discriminativo foi mantido até que ao menos 80% das pressões à barra ocorressem nos componentes de FI. Finalmente, na quarta fase, houve uma reversão das funções dos estímulos, de modo que a presença e a ausência de luz passaram a acompanhar, respectivamente, os componentes de EXT e FI. De modo geral, os resultados revelaram que os procedimentos empregados na constrição do desenvolvimento cerebral não produziram efeitos evidentes no comportamento dos ratos sob esquema de reforçamento, assim como na aprendizagem discriminativa e sua reversão.

Palavras-chave: Aprendizagem Discriminativa, Esquema Múltiplo, Fechamento de suturas cranianas, Ratos.

Sabino, N. M. (2011). Exploratory study on the effects of constriction of brain growth by the closure of the cranial sutures ins discriminative learning in rats. Master Thesis. Institute of Psychology. University of São Paulo. 51 p.

Abstract: The intervention in the brain and the possible influence on the response of organisms has been the subject of several studies designed to examine this correlation. The aim of the present study is to provide indicators of the possible effects of the cranial sutures closure to the discriminative learning in reinforcement procedures. Four rats were used in a Non-Surgical condition group and another group was formed by nine rats that underwent various surgical procedures for the cranial sutures closure. The rats in the age between two and eight days underwent four experimental stages in operant conditioning boxes. In the first phase the bar press responses were modeled and, subsequently, 60 responses were reinforced under a scheme of continuous reinforcement (CRF) for three consecutive sessions. In the second phase, the scheme of CRF was replaced by schemes of fixed intervals (FI) with three values that were increased gradually (FI 4 s, FI 8 s FI s 11). In the third phase, the subjects underwent a multiple scheme with components FI 11 to Extinction (EXT) in the presence and absence of light, respectively. This discriminative training was continued until at least 80% of bar press response had occurred in the components of FI. Finally, in the fourth phase there was a reversal of the functions of the stimuli, so that the presence and absence of light started to follow, respectively, the FI and EXT components. The research result reveal that the procedures used in the constriction of the cerebral development did not produced evidences in the rats behavior under the reinforcement scheme, the discriminative learning and the reversion process.

Key Words: Discriminative learning, multiple schedule, cranial suture closure, rats.

Tentativas de explicar comportamentos com base na atuação direta do sistema nervoso são encontradas no início do século XIX. Em 1926, Pavlov sugeriu, por meio de experimentos com cães, que o neocórtex de mamíferos seria essencial para a aprendizagem. Entretanto, Rogers (1922) já havia demonstrado, com metodologia envolvendo lesões de estruturas neurais em pombos, que o neocórtex não era essencial para a aprendizagem. Estudos posteriores mostraram que o processo de aprendizagem pode ser observado tanto em ratos (Huston, Tomás, & Fix, 1985; Huston & Tomás, 1986) como em aves (de Souza, Brito, & Ferrari, 1990; Cerutti, Cintra, Díaz-Cintra, & Ferrari, 1997; Cerutti & Ferrari, 1995) submetidos à lesão ampla de estruturas telencefálicas. A utilização de métodos que envolvem lesões de estruturas neurais e posterior análise do comportamento surgiu no século XIX com Flourens e Rolando (Skinner, 1953) e continua sendo utilizada atualmente, pois possibilita estabelecer relações entre cérebro e comportamento.

Um dos princípios de análise estabelece que as propriedades funcionais do comportamento são determinadas pelas relações, simples ou complexas, entre os estímulos e as respostas de um organismo (Skinner, 1981). São essas relações que definem as contingências de reforçamento que alteram a frequência de classes de respostas. Os objetivos primordiais da análise do comportamento relacionam-se com a identificação, a descrição e a programação de relações condicionais que estabelecem e controlam a probabilidade de classes de comportamento (Catania, 1999). As pesquisas orientadas por tais objetivos permitiram o acúmulo de um conjunto de dados e procedimentos com sólida fundamentação experimental e conceitual (Catania, 1999),

cuja importância abrange não apenas as questões investigadas pela Psicologia, mas também questões de outras disciplinas científicas. Um exemplo disso encontra-se na metodologia e nos conceitos derivados da análise do comportamento que têm fornecido linhas de base comportamentais adequadas para as investigações dos mecanismos biológicos subjacentes ao comportamento.

Especificamente, os procedimentos de discriminação têm sido úteis para a análise da aprendizagem discriminativa em sujeitos infra-humanos submetidos a lesões do sistema nervoso central. Assim, tarefas discriminativas têm sido amplamente utilizadas em experimentos que realizam estudos sobre a aprendizagem operante em organismos não-intactos e, em sua maioria, objetivam um maior entendimento da região do organismo que foi afetada por alguma patologia e os efeitos sobre o desempenho dos sujeitos sobre uma determinada tarefa (Bitterman, 1965; Cerutti, Cintra, Díaz-Cintra & Ferrari, 1997; Cerutti & Ferrari, 1995; Lam, Sethi & Low, 2005; Lashley, 1929; Mazarakis *et al.*, 2005; Mitchell *et al.*, 2003; Stettner e Schultz, 1967).

Uma das primeiras pesquisas que visou estudar a aprendizagem operante em organismos não intactos por meio de procedimentos de discriminação foi realizada por Lashley em 1929. Esse pesquisador realizou diversos experimentos com ratos e objetivou descobrir o efeito da destruição mecânica de partes do cérebro sobre a resposta de discriminação à luminosidade por meio da Caixa de Yerkes (composta de dois corredores que podem ser iluminados alternadamente). Em um primeiro experimento, quando o sujeito seguia pelo corredor iluminado, alcançava uma porta que o levava a um compartimento em que havia comida. Por outro lado, quando seguia pelo corredor não iluminado, não encontrava alimento e era exposto a um choque elétrico. Os corredores eram iluminados randomicamente nas 100 tentativas apresentadas ao sujeito em cada uma das dez sessões diárias. O critério de encerramento era a aquisição de 30 tentativas consecutivas de percorrer apenas o corredor iluminado.

Após a aquisição da resposta discriminada, os sujeitos sofreram uma cirurgia

destinada à destruição de porções variáveis dos lobos occipitais dos dois hemisférios cerebrais e, após recuperação, eram colocados novamente na tarefa experimental. Nessa condição, todos os sujeitos deixaram de emitir a resposta discriminada. Entretanto, no re-treino, adquiriram novamente a resposta discriminada e o número de repetições necessárias mostrou-se proporcional à extensão da parte inutilizada no lobo occipital, porém, independente de sua localização.

Em um segundo experimento, com um novo grupo de ratos, Lashley (1929) realizou o procedimento cirúrgico para a destruição de um terço do lobo occipital antes da exposição dos animais a atividade experimental. Nesse caso, não observou diferença na aprendizagem desses sujeitos em relação a sujeitos intactos. O autor concluiu, com base nesses achados, que a discriminação do grau de luminosidade depende do lobo occipital em sua totalidade e não de uma região específica.

No terceiro experimento, Lashley (1929) realizou uma cirurgia para inutilizar áreas cerebrais parietais em um grupo de ratos que já havia aprendido a responder discriminadamente. Após a intervenção e a recuperação, os sujeitos foram submetidos à tarefa experimental. O resultado encontrado indicou que os sujeitos deste grupo, embora emitissem menos respostas na tarefa, conseguiam responder discriminadamente. Esse dado mostrou que, provavelmente, a região parietal não seria muito relevante para a tarefa discriminativa.

Com base nos dados dos três estudos citados, Lashley (1929) propôs um novo experimento com o objetivo de avaliar a possível existência de uma área particular do cérebro que poderia se encarregar de exercer as funções da região occipital que fora danificada. Por meio de um procedimento cirúrgico, um terço das regiões occipitais de 12 ratos foi danificado e, após a recuperação, esses sujeitos foram submetidos à tarefa de discriminação (procedimento idêntico àquele realizado nos experimentos anteriores). Após a aquisição da resposta discriminada, os sujeitos passaram novamente por um procedimento cirúrgico para a destruição de mais um terço do lobo occipital e verificou-

se, posteriormente, quando recolocados na tarefa experimental, que nenhum dos animais havia perdido o responder discriminado. O estudo sugeriu que qualquer parte do córtex é capaz de auxiliar o responder discriminado pela discriminação da luminosidade na ausência das áreas às quais caberiam, em teoria, essas funções.

Outro trabalho importante sobre a relação entre lesões em partes do cérebro e o responder discriminado foi realizado por Stettner e Schultz (1967). Esses pesquisadores analisaram os desempenhos de oito codornas (sendo quatro sujeitos pertencentes ao grupo controle – GC, e quatro ao grupo experimental – GE) em uma tarefa de discriminação seguida por múltiplas e sucessivas reversões. Os quatro sujeitos do GE foram submetidos a um procedimento cirúrgico de lesão no hiperestriado cerebral: dois sujeitos sofreram as lesões antes do treino (subgrupo 1) e dois sujeitos passaram por 25 sessões de treino de reversão antes do procedimento cirúrgico (subgrupo 2).

Dois estímulos diferentes (um formado por três listras verticais e outro formado por três listras horizontais) foram apresentados simultânea (esquema concorrente) e randomicamente quanto à posição e aos intervalos entre tentativas - IRTs (60, 90 e 120 segundos). O estímulo utilizado como reforçador foram 0,2 gramas de alimento. As sessões ocorreram diariamente e os estímulos foram apresentados, no máximo, 83 vezes nas sessões experimentais.

No treino de aquisição do operante discriminado, metade dos sujeitos foi treinada para responder nas listras verticais e a outra metade treinada para responder nas listras horizontais. Quando se alcançava o critério de três sessões consecutivas em que o sujeito emitia 90% das respostas diante do estímulo designado como correto pelo experimentador, operava-se a condição de aquisição da reversão na sessão subsequente. O critério para se considerar o sucesso da aprendizagem nas sessões de reversão foi a emissão de 16 ou mais respostas corretas nas últimas 20 tentativas de cada sessão pelo sujeito. Após este critério ser atingido, começava-se uma nova sessão de reversão, no dia seguinte, até atingir-se 25 sessões de treino de reversão

para cada sujeito.

A análise do desempenho individual dos sujeitos do grupo GE nas sessões de reversão indicou claramente que as lesões produziram uma marcada perseverança de responder no estímulo que foi considerado correto antes das contingências de reforçamento serem revertidas, dado que os sujeitos responderam por extensos períodos no início de cada sessão do treino de reversão (aproximadamente 100 tentativas sucessivas). Já na segunda reversão, os sujeitos do GC eliminaram o responder perseverante no estímulo considerado correto anteriormente, mas os sujeitos do GE não. O desempenho dos sujeitos do GE, tanto daqueles que foram treinados antes do procedimento cirúrgico como daqueles que não foram submetidos a um treino prévio, indicaram que, apesar do treino, não apresentaram o responder discriminado no teste.

Esses dados assemelham-se, em parte, aos resultados do estudo de Bitterman (1965), que analisou diferenças na aquisição de discriminações e reversões em ratos submetidos à cirurgia de destruição da região cortical do cérebro. A tarefa consistia em uma discriminação visual sucessiva de dois painéis luminosos, na qual apenas respostas de pressão a um dos painéis produzia o reforçador. Em cada sessão, que ocorria diariamente, o sujeito era exposto a 20 tentativas. Caso ocorressem 17 acertos ou mais em 20 tentativas, atingia-se o critério para reversão das contingências. Os resultados obtidos mostraram que, nas 10 primeiras sessões, o grupo experimental cometeu muito mais erros do que o grupo controle; já nas últimas 10 reversões, não houve diferença significativa entre os grupos.

Cerutti, Cintra, Díaz-Cintra e Ferrari (1997) e Cerutti e Ferrari (1995) realizaram um estudo sobre aprendizagem de discriminação em pombos destelencefalados. Após a recuperação de comportamento alimentar, pombos foram treinados em uma tarefa de discriminação operante sucessiva, com luz vermelha no disco correlacionada com reforçamento em esquema de razão-variável e luz amarela no disco, correlacionada

com extinção. Os pombos lesados, em comparação aos pombos controle, mostraram o responder discriminado após um treino mais longo de exposição às contingências. Na condição de reversão da discriminação, os pombos lesados não alcançaram os critérios de aprendizagem e de estabilidade do comportamento discriminativo.

Mais especificamente, diversos estudos com humanos e infra-humanos apontam a importância da conexão entre as regiões talâmicas, o estriado e o lobo frontal para a aprendizagem operante (Groenewegwn, Wright, Beijer, & Voorn, 1999; Lynd-Balta & Haber, 1994; Ongur & Price, 2000; Wise, Murray, & Gerfew, 1996). De acordo com os estudos de Bechara, Damasio, Damasio & Anderson (1994), Schulund (2002) e Schulund e Pace (2000), as lesões encontradas na região frontal do cérebro prejudicam a aprendizagem discriminativa. Do mesmo modo, estudos realizados com organismos com lesões no estriado, como por exemplo, na doença de Huntington, também apresentam dificuldades na aprendizagem discriminativa (Jackson, Jackson, Harrison, Hederson, & Kennard, 1995; Knopman & Nissen, 1991; Swenson & Butters, 1996).

Em 2005, Schlund e Cataldo, utilizaram-se do aparelho de ressonância magnética funcional (fMRI) para avaliar se havia correlação entre a ativação das áreas frontal, estriada e talâmica e a aprendizagem discriminativa. O estudo contou com 53 homens e 57 mulheres entre 18 e 50 anos os quais, por um período de pelo menos duas semanas, não haviam ingerido medicações que alterassem o funcionamento do sistema nervoso central e autonômico, e não possuíam histórico de transtornos psiquiátricos.

Os participantes foram submetidos a um treino discriminativo que foi realizado em um computador em que os sujeitos respondiam aos estímulos apresentados (que consistiam de nove letras gregas) pressionando a barra de espaço do teclado. Os estímulos foram distribuídos de forma randômica entre todos os participantes do experimento. As sessões foram realizadas diariamente e tinham duração aproximada de 2 horas.

Ao ser colocado diante do computador, o participante recebia as instruções que

ênfatizavam a importância de atentar aos estímulos, mas não forneciam qualquer informação específica sobre as contingências programadas.

O treino foi dividido em duas fases. Durante a primeira fase, dois estímulos foram utilizados e a apresentação destes foi alternada nas tentativas. Cada um destes estímulos foi correlacionado com uma contingência diferente. Ao clicar diante do estímulo considerado incorreto (S^{Δ}), era apresentado um *time-out* de 10 segundos. Já o clicar em esquema VR 3 diante do estímulo considerado correto (S^d) levava ao aparecimento de uma mensagem na tela dizendo que o participante havia ganho cinco centavos. Após o participante ter recebido cinco reforçadores, a tentativa era encerrada. Após um IRT de 100 milissegundos, outra tentativa era disponibilizada. A sessão era composta por 20 tentativas e o treino durava até que o participante atingisse o Índice Discriminativo de 90% (ID 90).

A segunda fase do experimento começava assim que o critério de encerramento da primeira fase tivesse sido atingido (ID 90). Aos dois estímulos utilizados na primeira fase, foram adicionados mais quatro estímulos. Três estímulos eram considerados corretos (S^d) e os outros três incorretos (S^{Δ}). Para os estímulos corretos, foi designado, para cada um deles, um reforçador de valor diferente. Deste modo, os reforçadores apresentados poderiam ser: cinco centavos, 50 centavos ou cinco dólares. Cada um dos estímulos foi apresentado sete vezes, finalizando a sessão com 42 tentativas. O critério era atingido quando o participante clicava 90% das vezes nos estímulos considerados corretos (S^d).

Após o treino, os participantes foram submetidos ao treino instruído que tinha por objetivo fornecer um controle comparativo nos exames de imagem. Essa comparação permitia que, com novos estímulos discriminativos, não ocorresse associação com contingência programada. Deste modo, o treino consistiu em empregar instruções para o estabelecimento de controle de estímulos usando um terceiro conjunto de estímulos. Três novos estímulos foram dispostos na tela e o participante foi instruído a observá-los.

bem durante um período de seis minutos. Estes mesmos estímulos foram apresentados mais tarde, durante a ressonância magnética funcional. O exame de imagem foi realizado após duas ou três horas do término do treino instruído. Neste exame, os participantes visualizavam os estímulos e pressionavam um botão caso considerassem que era o correto (S^d) dentro do aparelho de ressonância magnética funcional (fMRI).

Os resultados indicaram que, durante o exame de ressonância magnética funcional em que os participantes respondiam aos estímulos apresentados numa tela de vídeo (e que haviam sido expostos durante o treino discriminativo), as regiões cerebrais do núcleo caudado, região frontal e talâmica estavam ativas, dado que indica uma forte correlação entre tais regiões e a aprendizagem discriminativa. A magnitude do reforço que foi apresentada na segunda fase do treino discriminativo não mostrou diferenças no exame de imagem.

A contribuição de tais pesquisas para a análise experimental do comportamento é rica, pois fornece subsídios para o entendimento dos processos fisiológicos envolvidos na aprendizagem operante. O conhecimento de tais relações é muito importante para o entendimento do processo em casos de patologias que atinjam, de algum modo, o comportamento operante. Assim, outros estudos buscaram, mais especificamente, realizar experimentos que focassem a relação entre o cérebro e suas patologias e a aprendizagem discriminativa.

Em um estudo realizado em 2005 por Mazarakis *et al.*, 17 ratos modificados geneticamente para servirem como modelos animais para a doença de Huntington foram submetidos a uma tarefa discriminativa em uma plataforma de salto (Lashley, 1989). No pré-treino os oito sujeitos do grupo experimental e os nove sujeitos do grupo controle foram mantidos na plataforma por duas semanas para habituarem-se e aprenderem a atravessar a plataforma de início e as plataformas de escolha.

A plataforma de salto inicial foi progressivamente afastada das plataformas de escolha até atingir seis centímetros de distância. Até o final do pré-treino, nenhum dos

sujeitos apresentou evidências de distúrbio motor, sendo capazes de pular as plataformas e consumir os reforçadores disponibilizados.

No treino, foi utilizada como estímulo discriminativo tátil uma grade quadriculada para os sujeitos do grupo experimental (n=8) e uma grade formada por losangos para os sujeitos do grupo controle (n=9). As grades foram randomizadas nas plataformas de escolha para não permanecerem mais do que três tentativas consecutivas do mesmo lado da plataforma. As sessões ocorriam diariamente e eram compostas por 20 tentativas e o treino terminava quando os sujeitos atingiam o ID 80.

Os resultados indicaram que, no teste discriminativo, apenas um sujeito do grupo experimental conseguiu atingir o critério (ID 80) e todos os demais sujeitos desse grupo falharam na tarefa. Os dados mostraram, portanto, que ratos modelos da doença de Huntington apresentaram déficits na tarefa discriminativa.

Estudos clínicos com humanos, como o de Mitchell, Brabano, Losken, Siegel e Mooney (2003), apontam que algumas crianças com fechamento precoce das suturas cranianas (cranioestenose) apresentam um desenvolvimento psicomotor anormal em relação a outras com o mesmo diagnóstico. Esses estudos tendem a apontar a idade da criança, a data do início da investigação e os tipos de cirurgias realizadas como potenciais causas para essa anormalidade.

Diante da incontrolabilidade dessas variáveis, Mitchell *et al.* (2003) propuseram um experimento em laboratório realizado com animais como forma de controlar, de maneira mais eficiente, essas variáveis intervenientes e entender melhor a patologia em questão, ou seja, o fechamento precoce das suturas cranianas.

O experimento de Mitchell *et al.* (2003) utilizou 53 coelhos *new-zeland*. Desses, 13 sujeitos eram do grupo controle (Grupo WT) e, dos 40 sujeitos do grupo experimental, 23 tiveram o fechamento de uma sutura coronal quando tinham de 57 a 74 dias de vida (Grupo DOS), enquanto os outros 17 sujeitos, entre 21 e 25 dias após a concepção (Grupo EOS).

A análise dos resultados sobre as diferenças de desenvolvimento neuropsicomotor dos coelhos do grupo experimental e daqueles do grupo controle foi baseada nos critérios de avaliação de desenvolvimento de Altman e Sudarshan (1975) e Harel *et al.* (1978) tais como: a data de início de abertura dos olhos, a elevação do corpo, a movimentação etc. Embora não tenham sido encontradas diferenças significativas nos padrões maturacionais dos grupos DOS e EOS (experimentais) em relação ao grupo WT (controle), o grupo EOS teve uma maturação mais rápida em alguns critérios quando comparado ao grupo DOS e, do mesmo modo, o grupo DOS também teve uma maturação significativamente mais rápida do que os do grupo controle. Exames neurológicos detectaram alterações no formato cerebral dos sujeitos do grupo experimental. A análise morfológica dos sujeitos mostrou que as anormalidades encontradas no crânio ocorreram posteriormente à sinostose, assim como a pressão intracraniana (PIC) e a constrição do crescimento cerebral.

Um dado interessante desse estudo foi obtido por meio da comparação do número de grades que os sujeitos atravessavam num campo aberto; medida esta realizada diariamente no período de 1 minuto. Observou-se que os sujeitos dos grupos experimentais (EOS e DOS) apresentaram maior hiperatividade quando comparados aos sujeitos do grupo controle (WT).

Outro estudo que objetivou investigar as mudanças decorrentes do fechamento precoce das suturas cranianas em modelos animais de cranioestenose foi realizado por Lam, Sethi e Low (2005). Foram utilizados 56 ratos que tiveram suas suturas fechadas por meio do uso do methyl 2-Cyanocrylate quando tinham zero, três e sete dias de vida. Outros animais com mesma idade e que não sofreram intervenção cirúrgica foram alocados no grupo controle.

Os testes comportamentais foram feitos usando um aparato de campo aberto

que consistia em uma caixa de plástico translúcida de 40 cm² de base. Os sujeitos eram colocados na caixa quando completavam 30 dias de vida. A tarefa consistia apenas em permitir ao sujeito que explorasse o local em um período de três minutos. Como uma medida de sua atividade locomotora, foi gravado, em centímetros, o quanto cada sujeito percorria na caixa.

Os ratos do grupo controle (GC) e do grupo experimental (GE) tiveram o registro de um maior número de centímetros percorridos nas primeiras sessões e um decréscimo nas sessões subseqüentes, mostrando um controle adaptativo ao longo dos dias. Entretanto, os sujeitos do grupo experimental mostraram um aumento no número de centímetros caminhados no período de três minutos dentro da caixa experimental quando comparados à mesma medida no grupo controle. Os autores sugerem que os sujeitos do GE apresentaram-se mais ativos do que aqueles do GC; o que corrobora os dados do estudo de Mitchell *et. al.* (2003).

Os resultados do teste comportamental elaborado pelos autores trouxeram informações importantes sobre a correlação entre o comportamento e a interferência no fechamento das suturas cranianas, entretanto, o estudo foi realizado estritamente com base no comportamento motor dos sujeitos e a análise considerou apenas um comportamento já instalado e mantido no repertório comportamental do sujeito: o caminhar.

Lam *et. al.* (2005) apontam a dificuldade de se criar um modelo para a cranioestenose (a qual é resultante da fusão precoce de uma ou mais suturas cranianas e caracterizada por ampla variabilidade clínica e homogeneidade genética), pois algumas

formas ocorrem antes de 20 semanas (vida intra-uterina) e o experimentador só consegue ter acesso ao crânio no momento do nascimento. Contudo, é possível reproduzir os efeitos do fechamento precoce das suturas realizando a cirurgia o mais rápido possível após o nascimento (Shen, Krakora, Cunningham, Singh, Wang, Hu, Post, & Ehrlich, 2009).

Os estudos apresentados anteriormente parecem mostrar que, embora utilizando metodologias experimentais diversas e variados procedimentos cirúrgicos para inutilizar áreas cerebrais diferentes, o responder discriminado acaba sendo instalado no repertório dos sujeitos não-intactos (Bitterman, 1965; Lam *et. al.*, 2005; Lashley, 1929; Stettner & Schultz, 1967). Alguns estudos mostram dificuldades na aprendizagem discriminativa dos sujeitos (Bechara, Damasio, Damásio, & Anderson, 1994; Jackson, Jackson, Harrison, Hederson, & Kennard, 1995; Knopman & Nissen, 1991; Schulund, 2002; Schulund & Pace, 2000; Swenson & Butters, 1996), mas não a ausência do responder discriminado.

A manipulação experimental para a aquisição do responder discriminado, além do reforçamento diferencial, também deve atentar para quantos estímulos pode apresentar, por quanto tempo, em que ordem e de que forma esses estímulos deveriam ser correlacionados com o reforço e o não-reforço. Para estabelecer a forma de controle da apresentação dos estímulos reforçadores e, conseqüentemente, as respostas e a maneira pela qual se dará o reforçamento das mesmas, utilizam-se os esquemas de reforço, os quais especificam quais respostas, dentro de uma classe operante, serão reforçadas (Catania, 1999). Segundo Zeiler (1977), os esquemas de reforço possuem diferentes efeitos no padrão de distribuição de respostas e no tempo relacionado à apresentação de reforçadores, e estes padrões são estáveis e característicos de cada esquema.

Entre os esquemas simples, o esquema de intervalo-fixo (FI) produz, no geral, uma alta taxa de respostas e, invariavelmente, produz o reforço próximo a quando este

se torna disponível após o tempo estipulado ter transcorrido e a resposta ter sido emitida. Desta maneira, após a apresentação do reforço, há uma baixa taxa de respostas e aumento desta taxa quando está próximo do término do tempo estipulado; a baixa taxa de respostas que ocorre no início de cada intervalo corresponde aos momentos de não reforçamento. Este padrão, relativo ao controle no responder (alta taxa de respostas próximo do tempo estipulado para a obtenção do reforço e baixa taxa de respostas logo após a apresentação do reforço), é, em parte, uma função das propriedades temporais do estímulo e depende da discriminação temporal para adquirir função (Ferster & Skinner, 1957; Zeiler, 1977).

A discriminação temporal é definida na pausa de respostas após a apresentação do reforço em esquemas de intervalo fixo, em que a pausa possui, aproximadamente, a mesma duração do intervalo pré-estabelecido. Quando este esquema torna-se proporcional, verifica-se discriminação temporal (Catania, 1973; Morse, 1966 apud Staddon, 1972). Esta é extremamente importante, pois aumenta a atividade motora do sujeito. Para Reynolds e Catania (1974), a frequência do responder aumenta ao longo do intervalo entre dois reforçamentos, indicando que os organismos são muito sensíveis à passagem do tempo. O tempo é uma dimensão independente que permite que os esquemas de reforçamento possam ser precisamente definidos e controlados pelo experimentador (Schoenfeld & Cole, 1972).

Os esquemas múltiplos têm sido usados com frequência como linha de base em estudos de variáveis que afetam o comportamento, como, por exemplo, no estudo de Stettner e Schultz (1967), discutido anteriormente, que tratou de analisar os desempenhos de quatro sujeitos (codornas), submetidos a um procedimento cirúrgico de lesão no hiperestriado cerebral, em uma tarefa de discriminação seguida por múltiplas e sucessivas reversões. O esquema múltiplo é base para o processo de discriminação, pois possibilita que o organismo reaja de diferentes maneiras aos estímulos de esquemas de reforço diversos e assim possa obter diferentes efeitos. De acordo com

Ferster e Skinner (1957), este tipo de esquema consiste na alternância de dois ou mais esquemas com a presença de diferentes estímulos. Deste modo, cada estímulo particular apresentado durante um esquema múltiplo ocasiona o desempenho apropriado para o esquema de reforçamento associado com aquele determinado estímulo (Reynolds, 1968). De acordo com Catania (1999), fala-se de esquemas múltiplos como exemplo de estabelecimento de controle de estímulo, pois dois esquemas alternam-se, cada um correlacionado com um estímulo diferente.

Com base nos estudos apresentados sobre aprendizagem operante em organismos não intactos e na manipulação experimental para a aquisição do responder discriminado por meio do esquema múltiplo, o presente estudo procurou investigar os efeitos da fusão das suturas cranianas sobre o desempenho de ratos em tarefas de discriminação simples sucessiva. Esse objetivo fundamentou-se no fato de que a maioria dos estudos apresentados utilizou-se de variados procedimentos cirúrgicos para lesionar partes do cérebro com o objetivo de avaliar a instalação do responder discriminado no repertório dos sujeitos, sendo escassos os trabalhos que avaliam, mais especificamente, a relação entre o cérebro e suas patologias e a aprendizagem discriminativa. Além disso, os dois únicos estudos encontrados sobre os efeitos do fechamento das suturas cranianas (princípio básico da cranioestenose) em animais (Lam *et. al.*, 2005; Michell *et. al.*, 2003) foram realizados apenas com base na análise do comportamento motor dos sujeitos, considerando somente um comportamento já instalado e mantido no repertório comportamental do sujeito, o caminhar.

O presente estudo objetivou, portanto, avaliar a aquisição e a reversão da discriminação em ratos que não foram submetidos a nenhuma intervenção cirúrgica e

ratos submetidos à intervenção para fechamento das suturas, por meio da análise dos índices discriminativos e da distribuição da taxa de respostas, utilizados como estratégia para identificar aspectos da aquisição e da reversão da discriminação que pudessem encontrar-se alterados nos ratos da condição cirúrgica. Este estudo contribui para a compreensão de algumas variáveis envolvidas na cranioestenose e auxilia em futuras investigações acerca de manipulações das variáveis envolvidas nesta patologia.

MÉTODO

Sujeitos

Foram utilizados 13 ratos *Wistar*, 9 machos e 4 fêmeas, albinos, experimentalmente ingênuos, e provenientes do Centro Multidisciplinar para Investigação Biológica da Universidade de Campinas (CEMIB/UNICAMP).

Destes 13 sujeitos, 9 (sujeitos E, F, G, H, I, J, K, L e M) foram submetidos a uma cirurgia de indução ao fechamento das suturas cranianas e os outros 4 sujeitos (A, B, C e D) não foram submetidos a nenhum procedimento cirúrgico, pertencendo ao grupo controle.

Equipamentos

Foram utilizadas duas caixas de condicionamento operante modulares, modelo ENV-008VP, fabricadas por *Med Associates Inc.* As caixas são equipadas com um bebedouro localizado no centro da parede direita e à direita do bebedouro encontra-se a barra de respostas. Em repouso, o bebedouro é mantido mergulhado numa cuba com água localizada na parte externa da caixa. A cada acionamento do bebedouro através de

uma resposta de pressão à barra, uma concha com cerca de 0,06 ml de líquido é introduzida na caixa, onde permanece por 4 segundos. Na parede direita da caixa, na parte superior, estava localizada uma lâmpada de 40 Watts.

O registro das respostas de pressão à barra e a apresentação de consequências diferenciais foram controladas pelo aplicativo MedPC – Schedule Manager.

Procedimento

Os 13 sujeitos foram submetidos a uma fase Pré – Experimental (Cirúrgica) e quatro fases de procedimentos experimentais: I - Modelagem de pressão à barra e CRF (esquema de reforçamento em que toda resposta é reforçada), II - Treino de Intervalos Fixos, III - Treino Discriminativo e IV - Treino de reversão do componente discriminativo; descritas a seguir e resumidas na Tabela 2.

Fase Pré – Experimental

A cirurgia foi realizada pela equipe cirúrgica do Hospital SOBRAPAR (Sociedade Brasileira de Pesquisa e Assistência para Reabilitação Craniofacial), que, por meio de diversos procedimentos e materiais, buscou produzir uma constrição no crescimento cerebral com o fechamento das suturas cranianas.

Os sujeitos E, F, G e H foram submetidos ao procedimento cirúrgico com 8 dias de vida. Os sujeitos E e F sofreram o fechamento da sutura sagital com um fio de aço. O sujeito G sofreu união das placas parietais com a placa occipital por meio de fio de aço. O sujeito H sofreu união da placa occipital com a parietal esquerda com a utilização de

fio de aço.

O sujeito 1 foi submetido ao procedimento cirúrgico com 2 dias de idade e sofreu uma união das placas parietais com a occipital através de eletrocautério. Com 2 dias de vida, os sujeitos 7 e 8 tiveram unidas suas placas parietais com aplicação de dermabonde após uma incisão na sutura sagital e raspagem do periósteo. O sujeito 10 com 6 dias de vida foi submetido ao procedimento cirúrgico e sofreu uma incisão na sutura sagital, cauterização das margens da placa parietal e aplicação de um adesivo de colagem instantânea. Com 4 dias de vida, o sujeito 12 sofreu uma incisão na sutura sagital e união das placas parietais com fio de aço. A Tabela 2 apresenta os procedimentos cirúrgicos realizados nesta fase pré-experimental e os materiais utilizados nesses procedimentos para os sujeitos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10 e 12 e aponta os sujeitos pertencentes ao grupo controle.

O processo de analgesia foi o mesmo para todos os sujeitos experimentais que foram anestesiados com xilasina (dose intramuscular) e quetamina (dose intramuscular).

Após a cirurgia, os sujeitos permaneceram por 20 minutos sob luz incandescente para restabelecer a temperatura corpórea, pois, durante o procedimento cirúrgico os mesmos permaneceram afastados do calor materno e seus corpos resfriaram-se.

Posteriormente, no regresso dos animais para a gaiola na presença da genitora, eles foram misturados à maravalha (material utilizado para forrar a gaiola) pré-existente para retirar o odor da manipulação e do procedimento cirúrgico. Alguns animais foram submetidos, no momento do ato cirúrgico, à dermabonde ou adesivo de colagem instantânea. Para que a mãe não rejeitasse o filhote quando de seu regresso da cirurgia, essas substâncias químicas foram gotejadas nos cantos das gaiolas desses sujeitos.

Pelo fato de se tratar de intervenções cirúrgicas inéditas, ainda em desenvolvimento, os procedimentos empregados na indução do fechamento precoce das suturas cranianas foram realizados de diversas maneiras e com materiais distintos

para futuras análises e avaliações.

Tabela 1 – Procedimentos cirúrgicos realizados na fase pré-experimental e materiais utilizados

Sujeito	Idade	Sutura Fechada	Material
A	CONTROLE		
B	CONTROLE		
C	CONTROLE		
D	CONTROLE		
E	8 dias	Sagital	Fio de aço
F	8 dias	Sagital	Fio de aço
G	8 dias	Lambidóide	Fio de aço
H	8 dias	Lambidóide	Fio de aço
I	2 dias	Lambidóide	Eletrocautério
J	2 dias	Sagital	Dermabonde
K	2 dias	Sagital	Dermabonde
L	6 dias	Sagital	Dermabonde
M	4 dias	Sagital	Fio de aço

Transcorrido um mês após a cirurgia, os animais foram alojados em gaiolas individuais e tiveram, até o oitavo mês, acesso livre à alimentação e à água, mantendo seu peso *ad libitum*, visando sua completa recuperação do procedimento cirúrgico. Os sujeitos tiveram sua massa corpórea medida todos os dias a partir de cinco dias após a cirurgia.

Com oito meses de vida, após a recuperação do procedimento cirúrgico, os sujeitos tiveram acesso restrito à água de modo a mantê-los a cerca de 85% do peso *ad libitum*, o mesmo foi realizado com os sujeitos do grupo controle. Esses valores foram calculados a partir da média de consumo em *ad libitum* durante os últimos 5 dias de pesagem - (cf. Tomanari *et al.*, 2007; Tomanari, Pine, & Silva, 2003).

Fase I – Modelagem de pressão à barra e CRF

Os 13 sujeitos passaram por um treino preliminar que constituiu em uma sessão de modelagem da resposta de pressão à barra. Foi reforçada diferencialmente a resposta de pressionar a barra apenas com a pata por meio de aproximações sucessivas da resposta alvo. Instalado o comportamento de pressão à barra, foram realizadas três sessões de reforçamento contínuo (CRF), objetivando fortalecer a resposta anteriormente modelada. As sessões foram finalizadas quando 60 reforçadores foram disponibilizados. A primeira fase foi finalizada quando as três sessões de CRF-60 foram cumpridas pelos sujeitos, independente da duração das mesmas.

Fase II – Treino de Intervalos Fixos (FI 4 s, FI 8 s, FI 11 s)

Sob luz ambiente da caixa experimental, foi realizada uma sessão de 60 minutos em esquema de Intervalo Fixo de quatro segundos (FI-4), uma sessão de 60 minutos de Intervalo Fixo oito segundos (FI-8) e, finalmente, duas sessões de 60 minutos cada de Intervalo Fixo de 11 segundos (FI-11). O critério para o aumento dos intervalos foi o número de sessões, ou seja, uma de FI 4, uma de FI 8 e duas de FI 11. Os valores de FI foram aumentados gradualmente (4, 8 e 11) visando a instalação do comportamento no padrão especificado pelo esquema de reforçamento em intervalo fixo (FI) de 11 segundos.

Fase III – Treino Discriminativo (Mult FI 11 Ext)

O objetivo desta fase foi produzir um repertório de respostas em FI 11 na presença de luz acesa (S+) e minimizar ou extinguir o responder na ausência de luz (S-).

O treino discriminativo foi iniciado após o término da Fase II e os animais foram submetidos a um esquema múltiplo de 2 componentes, cada um com duração de 1 minuto. Em um componente vigorou um esquema FI 11 em que pressões à barra foram

reforçadas com água na presença da luz ambiente (S+) e outro componente foi um esquema de extinção, sem a presença da luz ambiente (S-), em que nenhuma resposta de pressão à barra produzia a apresentação do reforço (*mult* FI 11 EXT). Cada um desses componentes (FI e Ext) foi apresentado 30 vezes cada. Esta fase foi encerrada quando o sujeito atingia três sessões consecutivas em que o Índice Discriminativo (relação entre o desempenho em um componente e total de respostas) era maior ou igual a 80% das respostas emitidas por este em cada sessão. Os componentes foram apresentados de forma randômica com apresentações repetidas em no máximo duas vezes consecutivas, totalizando, no máximo, dois minutos no mesmo componente.

Fase IV – Treino de Reversão do componente Discriminativo (Mult Ext FI 11)

O objetivo desta fase foi analisar os efeitos da reversão sobre o responder discriminado dos sujeitos. Desta forma, após os animais terem atingido o critério de encerramento da Fase III (três sessões consecutivas em que 80% das respostas houvessem sido emitidas diante do S+), foi feita uma fase de reversão dos estímulos discriminativos, sem alterações adicionais.

Tabela 2 – Configuração das fases experimentais

Fases Experimentais		Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV	
		Modelagem em	CRF	FI 4s	FI 8s	FI 11s	Mult FI 11	Mult Ext FI 11	
Duração da Sessão	Variável	60'	60'	60'	60'	60' (30' FI 11" e 30' Ext)	60' (30' FI 11" e 30' Ext)		
Número de sessões	Variável	3	1	1	2	Variável	Variável		

A luz ambiente da caixa experimental permaneceu acesa em todas as fases experimentais

com exceção da fase IV (Mult Ext FI 11).

Resultados

A avaliação do desempenho dos sujeitos nas condições não – cirúrgica (ratos A, B, C e D) e cirúrgica (ratos E, F, G, H, I, J, K, L e M) foi realizada por meio da análise da taxa de respostas por minuto na Fase I (3 sessões de CRF-60) e Fase II (Treino de Intervalos Fixos = FI 4 s, FI 8 s, FI 11 s) e pelo índice discriminativo na Fase III (Treino Discriminativo - Mult FI 11 Ext) e na Fase IV (Treino de Reversão do componente Discriminativo - Mult Ext FI 11). Além disso, foi contabilizado o número de sessões nas Fases III e IV para cada sujeito de ambas as condições (Condição cirúrgica e Condição não-cirúrgica). Tanto o número de sessões de treino discriminativo como o de reversão do componente discriminativo foi condicionado a obtenção de um índice discriminativo (ID) maior ou igual a 80. A soma do número de sessões nas fases III e IV constitui o número total de sessões no treino discriminativo.

As Figuras 1 e 2 fornecem uma análise geral dos dados ao mostrar as taxas de respostas de pressão à barra dos sujeitos da Condição não-cirúrgica e da Condição cirúrgica) na Fase I (3 sessões de CRF-60) e na Fase II (Treino de Intervalos Fixos = FI 4 s, FI 8 s, FI 11 s).

EMBED Excel.Sheet.8

Figura 1. Taxa de resposta de pressão à barra dos sujeitos da condição não – cirúrgica na Fase I (3 sessões de CRF60) e na Fase II (Treino de Intervalos Fixos- FI 4 s, FI 8 s, FI 11 s).

EMBED Excel.Sheet.8 Figura 2. Taxa de resposta de pressão à barra dos sujeitos da condição cirúrgica na Fase I (3 sessões de CRF60) e na Fase II (Treino de Intervalos Fixos- FI 4 s, FI 8 s, FI 11 s)

Pode-se notar que as taxas de respostas dos sujeitos da condição Não - cirúrgica (Figura 1), tanto nas sessões de CRF quanto nas sessões do treino de Intervalos Fixos, diferiram levemente entre os sujeitos, porém, a todos, observa-se relativa estabilidade ao longo das sessões. As taxas de respostas nas três sessões de CRF para os sujeitos A e B (Condição não – cirúrgica) mantiveram-se em torno de 1,3 a 5,45 respostas por minuto (resp/min) e para os sujeitos C e D (também da condição não – cirúrgica) estas ficaram entre 5,45 e 12 respostas por minuto (resp/min).

O Treino de Intervalos Fixos incluiu uma sessão de FI 4 s, uma sessão de FI 8 s e duas sessões de FI-11 s com duração de 60 minutos cada. Os dados relativos à Condição não – cirúrgica (Figura 1), nesse treino, mostram que a taxa de respostas por minuto dos sujeitos A e B mantiveram-se entre 3,27 e 10,73 resp/min, ou seja, levemente menor que a taxa de respostas dos sujeitos C e D (de 1,08 a 20,85 resp/min). Desta forma, tanto nas sessões de CRF quanto nas sessões do treino de intervalos fixos os sujeitos A e B apresentaram taxas de respostas menores em relação aos sujeitos C e D.

Em relação aos sujeitos da Condição cirúrgica, a Figura 2 mostra que os sujeitos E (2,6 resp/ min), G (1,17 resp/min) e L (3,75 resp/min) foram os que apresentaram menor taxa de respostas por minuto durante a Fase I (três sessões de CRF) e os sujeitos que apresentaram a maior taxa de respostas por minuto foram o K (30,0 resp/min) e o H (15,0 resp/min).

Já no Treino de Intervalos Fixos, na sessão em que vigorava um esquema de FI 4 s, os sujeitos da condição cirúrgica que apresentaram as menores taxas de resposta por minuto foram: I (1,31 resp/min) e G (1,4 resp/min); já as maiores taxas encontradas foram as dos sujeitos: K (10, 03 resp/min) e M (10, 81 resp/min).

Na sessão de FI 8 s, os sujeitos que tiveram a menor taxa foram: K (1,31 resp/min) e G (4,66 resp/min) assim como nas sessões de FI 4s. Já as maiores taxas foram apresentadas pelos sujeitos: M (24, 56 resp/min) e L (16,8 resp/min).

Nas duas sessões finais desse treino, em que vigorava um esquema FI 11s, a

menor taxa registrada foi a do sujeito F (4,86 resp/min) e a maior taxa encontrada foi a atingida pelo sujeito G (17,53 resp/min).

Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas entre as taxas de respostas por minuto (resp/min) apresentadas pelos sujeitos da Condição não-cirúrgica (Figura 1) e as taxas dos sujeitos da Condição cirúrgica (Figura 2) em nenhuma das etapas das Fases I e II (CRF e Treino de intervalos fixos, respectivamente).

É possível notar ainda, por meio das Figuras 1 e 2, que todos os sujeitos, de ambas as condições, tiveram taxas de respostas mais altas nas sessões em que vigorava o esquema de intervalo fixo (FI 4, FI 8 e FI 11) quando comparadas às taxas de respostas no esquema de razão fixa. Como o esperado, este padrão indica que todos os sujeitos apresentaram desempenho característico de esquemas temporais, ou seja, apresentaram um aumento da frequência do número de respostas, assim como, resistência à extinção por tratar-se de um procedimento de reforçamento intermitente (Ferster & Skinner, 1957; Zeiler, 1977).

Após o término da Fase II, todos os sujeitos foram submetidos ao treino discriminativo (Fase III). Para tanto, na presença da luz respostas em FI 11 s produziam o reforço. Alternativamente, na ausência de luz, respostas não eram reforçadas. Esta fase foi encerrada quando o sujeito atingia três sessões consecutivas em que o índice discriminativo (relação entre o desempenho em um componente e no outro) era maior ou igual a 80% das respostas emitidas por este em cada sessão.

As Figuras 3 e 4 apresentam o índice discriminativo (ID) da Condição não-cirúrgica e da Condição cirúrgica respectivamente, nas sessões da Fase III (Treino discriminativo) e da Fase IV (Reversão do componente discriminativo). A mudança da Fase III para a Fase IV está representada por uma linha vertical que separa as sessões referentes a cada uma das fases após o sujeito ter atingido o critério de encerramento.

Figura 3. Índice Discriminativo (ID) apresentado pelos sujeitos da Condição Não - Cirúrgica nas sessões da Fase III (Treino discriminativo) e da fase IV (Reversão do componente discriminativo). A mudança da Fase III para a Fase IV está representada por uma linha vertical que separa as sessões referentes a cada uma das fases após o sujeito ter atingido o critério de encerramento.

Figura 4. Índice Discriminativo (ID) apresentado pelos sujeitos da Condição Cirúrgica nas sessões da Fase III (Treino discriminativo) e da Fase IV (Reversão do componente discriminativo). A mudança da Fase III para a Fase IV está representada por uma linha vertical que separa as sessões referentes a cada uma das fases após o sujeito ter atingido o critério de encerramento.

A partir das Figuras 3 e 4, é possível observar que não houve diferenças significativas no treino discriminativo e na aprendizagem da resposta discriminada (Fase III) entre os sujeitos da Condição não-cirúrgica e da Condição cirúrgica. Neste treino, todos os sujeitos adquiriram o responder discriminativo (três sessões consecutivas em que o índice discriminativo permaneceu maior ou igual a 80% das respostas no estímulo considerado discriminativo).

Também não foram encontradas diferenças significativas na aprendizagem da resposta discriminada entre os sujeitos de ambas as condições na fase de reversão do responder discriminado (Fase IV). A fase de reversão da resposta discriminativa seguiu os mesmos parâmetros da Fase III, mas com os estímulos invertidos (S^d =ausência de luz; S^Δ =luz). Esperou-se, nesta fase, que os sujeitos apresentassem sensibilidade à mudança de contingências em vigor e passassem, em poucas sessões, a emitir mais respostas diante do estímulo agora considerado discriminativo (ausência de luz) do que diante do estímulo delta (presença de luz). Assim como na Fase III, considerou-se o índice igual ou maior que 80% de respostas no estímulo considerado discriminativo, em três sessões consecutivas, como indicativo de aprendizagem discriminativa.

A Figura 5 apresenta o número de sessões que foram necessárias para alcançar o critério de 80% ou mais respostas no estímulo considerado discriminativo naquele componente. Nesta figura, são mostrados os dados individuais de cada sujeito, em ambas as condições (cirúrgica e não-cirúrgica), nas Fases III e IV.

Figura 5. Número de sessões nas Fases III e IV para cada sujeito (Condição cirúrgica e não cirúrgica) sendo respectivamente, o número de sessões de treino discriminativo até atingir o critério de $ID \geq 80$ e o número de sessões de reversão do componente discriminativo até atingir o critério de $ID \geq 80$. A soma dos números de sessões nas Fases III e IV constitui o número de sessões total no treino

discriminativo.

Observa-se que o sujeito G (Condição cirúrgica) adquiriu o responder discriminado (fase III) mais rapidamente (nove sessões no total) em relação aos demais sujeitos; já o maior número de sessões requerido para atingir o critério de 80% de respostas no estímulo discriminativo na Fase III foi apresentado pelos sujeitos B (14 Sessões) da Condição não - cirúrgica e pelos sujeitos K (14 Sessões), L (14 Sessões), e M (14 Sessões), da Condição cirúrgica.

Já na Fase IV (reversão do componente discriminativo) observa-se que o sujeito D (condição não-cirúrgica) atingiu o critério de 80% de respostas no estímulo discriminativo em três sessões consecutivas mais rapidamente que os demais sujeitos (8 sessões). Por outro lado, os sujeitos A (24 Sessões), B (22 Sessões), C (24 Sessões) da Condição não-cirúrgica e H (24 Sessões) e L (22 Sessões) da Condição cirúrgica despenderam mais tempo para a aquisição do responder discriminado dentro do critério estabelecido ($ID \geq 80$ em 3 sessões consecutivas).

Desta forma, o número de sessões para todos os participantes atingirem o critério determinado para indicar aprendizagem discriminativa variou de 9 a 14 na Fase III e de 8 a 24 na Fase IV.

Discussão

Os resultados do presente estudo mostraram não haver diferenças significativas em nenhuma das fases experimentais (I, II, III e IV) tanto para os sujeitos da Condição Não – Cirúrgica quanto para os sujeitos da Condição Cirúrgica. Portanto, os dados sugerem não existir diferenças no responder discriminado dos ratos que tiveram o fechamento das suturas cranianas em relação aos ratos que não foram submetidos a esse procedimento.

De modo geral, todos os estudos mencionados anteriormente, embora apresentem uma variabilidade na metodologia utilizada e a inutilização de partes cerebrais diversas, demonstram a instalação da resposta discriminativa no repertório dos sujeitos (Bechara, Damasio, Damásio, & Anderson, 1994; Bitterman, 1965 Jackson, Jackson, Harrison, Hederson, & Kennard, 1995; Knopman & Nissen, 1991; Lam *et. al.*, 2005; Lashley, 1929; Schulund, 2002; Schulund & Pace, 2000; Stettner & Schultz, 1967; Swenson & Butters, 1996) com exceção da pesquisa realizada por Mazarakis *et. al.* (2005) com ratos modelos da doença de Huntington, os quais apresentaram déficits na tarefa discriminativa.

Entretanto, não foram encontrados, especificamente, estudos que apresentem evidências da aquisição de repertórios discriminativos em ratos submetidos à fusão precoce das suturas cranianas. Nesse sentido, a pesquisa de Lam, Sethi e Low (2005) foi a única encontrada nesse campo, mas com a limitação de que somente o comportamento de caminhar tenha sido avaliado, ou seja, apenas o comportamento motor dos sujeitos.

Especificamente com relação à Fase I (3 sessões de CRF-60) três sujeitos da Condição Cirúrgica (E, G e L) e três sujeitos da Condição Não-Cirúrgica (A, B e C) apresentaram as menores taxas de respostas por minuto - resp/min (entre 1,3 e 5,45). É importante lembrar que foram empregados diferentes materiais (dermabonde, fio de aço e eletrocautério) para a realização do procedimento de fusão das suturas cranianas e esse fechamento ocorreu em suturas diversas nos sujeitos.

Assim, os sujeitos E e L foram submetidos ao fechamento da sutura craniana sagital (entre dois parietais) enquanto o sujeito G teve a sutura craniana lambidóide (entre parietais e occipital) fechada. Além disso, o material utilizado para o fechamento da sutura nos sujeitos E e G foi o fio de aço enquanto o sujeito L teve a sutura fechada por meio de dermabonde. Esses dados mostram não haver variáveis comuns, em relação ao procedimento, que possam explicar o baixo desempenho desses sujeitos. Até

porque existem sujeitos da Condição não-cirúrgica que apresentaram, praticamente, as mesmas taxas baixas. O que sugere que é possível que a fusão das suturas cranianas não tenha tido impacto na emissão das respostas dos sujeitos submetidos a esse procedimento em relação aos demais sujeitos

O mesmo ocorre para os dados das maiores taxas de respostas por minuto na Fase I: um rato da condição não-cirúrgica (D) apresentou 12 resp/min e dois sujeitos da condição cirúrgica (H e K) apresentaram, respectivamente, as taxas de 15 resp/min e 30 resp/min. Sendo que o sujeito H teve a sutura craniana lambidóide fechada por meio de fio de aço e o sujeito K a sutura craniana sagital com o uso do dermabonde. A idade dos ratos, da Condição cirúrgica, no momento em que as suturas foram fechadas, também variou de dois a oito dias de vida.

Na fase II (Treino de Intervalos Fixos = FI 4 s, FI 8 s, FI 11 s) observa-se uma maior taxa de respostas de todos os sujeitos (tanto da Condição Cirúrgica quanto da não-cirúrgica) em relação às taxas na Fase I, na qual vigorava o esquema de razão fixa, ou seja, apresentando o desempenho esperado em esquemas de reforçamento intermitente (aumento da frequência do número de respostas e resistência à extinção) (Ferster & Skinner, 1957; Zeiler, 1977). Os sujeitos A e B mantiveram maiores taxas de respostas em relação aos sujeitos C e D na Fase II (condição não-cirúrgica). Já os sujeitos da condição cirúrgica mostraram, mais uma vez, uma variabilidade na frequência das respostas: alguns sujeitos diminuíram suas taxas, outros aumentaram, reforçando a inexistência de variáveis comuns que possam servir de evidências para hipotetizar uma diferença entre os sujeitos em relação ao procedimento utilizado, tipo de sutura fechada, possíveis danos cerebrais, etc.

Os resultados mostraram ainda que a fusão das suturas cranianas não impediu a aquisição do responder discriminado, e esse tipo de intervenção não tornou mais lento o processo de aquisição, já que os animais submetidos à cirurgia não precisaram de maior número de sessões de treino que os animais da condição não-cirúrgica para exibir

melhoras no desempenho da tarefa. Esse treino mais longo ocorreu para a instalação do responder discriminado nos pombos destelencefalados dos estudos de Cerutti, Cintra, Diaz-Cintra e Ferrari (1997) e Cerutti e Ferrari (1995). Ao contrário disso, o sujeito G (Condição cirúrgica) adquiriu o responder discriminado mais rapidamente (nove sessões no total) do que os demais sujeitos. Entretanto, os dados não permitem o reconhecimento das causas dessa rapidez em relação aos demais sujeitos. Além disso, o sujeito G não mostrou altas taxas de respostas em todas as fases experimentais.

Outro fator que não foi observado nos dados do presente estudo diz respeito a um comportamento mais ativo, durante as tarefas, dos sujeitos da condição cirúrgica em relação aos sujeitos do grupo controle, como observado por Lam, Sethi e Low (2005) e Mitchell *et al.* (2003) nos ratos e coelhos (respectivamente) que foram submetidos ao fechamento de suturas cranianas. Embora no caso dos ratos de Lam *et al.* (2005) a sutura fechada não tenha sido informada, é possível que, a diferença entre a sutura coronal, sutura sagital e lambidóide; possa explicar essa diferença de comportamento entre os sujeitos. Entretanto, não existem evidências e dados suficientes que possam comprová-la.

As codornas submetidas à lesão no hiperestriado cerebral do estudo de Stettner e Schutz (1967) apresentaram um responder perseverante nas sessões de reversão do componente discriminativo, fato que não foi encontrado na presente pesquisa. Outro dado que não corrobora com os resultados encontrados foi observado na pesquisa de Bitterman (1965), na qual ratos que tiveram a destruição da região cortical do cérebro cometeram mais erros no início da tarefa discriminativa em comparação com os sujeitos do grupo controle. Provavelmente, o local em que foi produzida a lesão e o procedimento experimental tenham sido alguns dos determinantes para a obtenção de diferentes resultados nos três estudos.

Embora estudos clínicos com humanos, como o de Mitchell, Brabano, Losken, Siegel e Mooney (2003), tenham apontado que algumas crianças com fechamento

precoce das suturas cranianas (cranioestenose) apresentam um desenvolvimento psicomotor anormal em relação a outras com o mesmo diagnóstico, esse não foi um dado encontrado no presente estudo com os ratos submetidos ao fechamento das suturas cranianas.

É provável que o fechamento das suturas cranianas nos ratos não tenha prejudicado a região frontal do cérebro ou o estriado, pois, de acordo com os estudos de Bechara, Damasio, Damasio e Anderson (1994), Jackson, Jackson, Harrison, Hederson e Kennard (1995) Knopman e Nissen (1991), Schulund (2002), Schulund e Pace (2000) e Swenson e Butters (1996), as lesões encontradas nessas áreas deveriam prejudicar a aprendizagem discriminativa.

De modo geral, os resultados revelaram que os procedimentos empregados na constrição do desenvolvimento cerebral não produziram efeitos evidentes no comportamento dos ratos sob esquema de reforçamento, assim como na aprendizagem discriminativa e sua reversão.

Cabe ressaltar que a pesquisadora não tinha conhecimento sobre os ratos que foram alocados no grupo controle e aqueles alocados no grupo experimental e, portanto, não possuía a informação de quais ratos haviam sido submetidos ao procedimento de fechamento das suturas cranianas. O procedimento cirúrgico foi realizado por uma profissional da área biomédica sem a presença da experimentadora. Além disso, as marcações realizadas nos ratos, tanto daqueles do grupo controle quanto dos sujeitos do grupo experimental só eram compreensíveis para a biomédica e serviam de controle, especificamente, para seu trabalho. Não foram observados comportamentos diferentes entre os sujeitos da condição cirúrgica e àqueles da condição não-cirúrgica em relação à atividade na caixa experimental ou na gaiola, à apresentação de comportamentos considerados agressivos (como morder a grade da caixa experimental, arranhar as paredes da caixa ou gaiola, etc.) ou ainda aos respondentes apresentados (como defecar, por exemplo).

Esta semelhança geral nos dados indica a necessidade de um aprofundamento no estudo da aprendizagem discriminativa por ratos submetidos a fechamento das suturas cranianas. Seria relevante buscar quais variáveis, onto ou filogenéticas, ou procedimentais, podem ter sido responsáveis por suas ocorrências. É necessário considerar se tais dados são fidedignos, no sentido de que não há prejuízo na instalação da resposta discriminativa

nesses sujeitos não-intactos. Nesse contexto, é necessária a realização de estudos que possam replicar esse procedimento.

É necessário considerar que os procedimentos cirúrgicos realizados possam não ter gerado análogos da cranioestenose, considerado o fato de que todos os sujeitos foram expostos ao fechamento da sutura craniana após o nascimento (Lam, Sethi & Low, 2005). Os presentes resultados fornecem subsídios para futuras pesquisas em que esse procedimento ocorra antes do nascimento.

Referências

Altman, J., & Sudarshan, K. (1975). Postnatal development of locomotion in the laboratory rat. *Animal Behaviour*, 206, 896-920.

Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., & Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future

consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.

Bitterman, M.E. (1965). Phyletic Differences in learning. *American Psychology*, 20 (396): Washington.

Catania, A.C. (1973). The concept of the operant in the analysis of behavior. *Behaviorism*, 8, 103 – 116.

Catania, A.C. (1999). *Aprendizagem: Comportamento, Linguagem e Cognição*. Artmed: Porto Alegre.

Cerutti, S.M. & Ferrari, E.A.M. (1995). Funções da neuroglia no sistema nervoso central: contribuições para a plasticidade neural. *LECTA: Revista de Farmácia e Biologia*, 13, 79-100.

Cerutti, S.M., Cintra, L., Díaz-Cintra, S. & Ferrari, E.A.M. (1997). Behavioural and neuroanatomical correlates of long-term detelencephalation in pigeons. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 53, 104.

De Souza, C.M.E., Brito, L.R.E & Ferrari, E.A.M. (1990). Key pecking operant conditioning in detelencephaled pigeons. *Behavioral Brain Research*, 38, 223-231.

Ferster, C.B. & Skinner, B.F. (1957). Schedules of reinforcement. Appleton – Century Crofts: New York.

Groenewegen, H.J., Wright, C.I., Beijer, A.V., & Voorn, P. (1999). Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 49-63.

Harel, S., Shapira, Y., Hartzler, J., Teng, E.L., Quiligan, E., & Van Der Meulen, J.P. (1978). Neuromotor development in relation to birth weight in rabbits. *Biology Neonate*, 33, 1-7.

Huston, J.P. & Tomás, C. (1986). Subtelencephalic location of reinforcement e learning:

looking for the minimal necessary structures. *Behavioral Brain Research*, 22, 153-161.

Huston, J.P., Tomás, C. & Fix, T. (1985). Avoidance learning in rats devoid of telencephalon plus thalamus. *Behavioral Brain Research*, 17, 87- 99.

Jackson, G.M., Jackson, S.R., Harrison, J., Henderson, L., & Kennard, C. (1995). Serial reactions time learning and Parkinson's disease: Evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia*, 33, 577-593.

Knopman, D., & Nissen, M.J. (1991). Procedural learning is impaired in Huntington's disease: Evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia*, 29, 245-254.

Lam, C.H., Sethi, K.A. & Low, W.C. (2005). A morphometric, neuroanatomical, and behavioral study on the effects of geometric constraint on the growing brain: the methyl 2-cyanocrylate craniosynostosis model. *Journal of neurosurgery pediatrics*, 102(4), 396-402.

Lashley, K.S. (1929). O papel do cérebro nas atividades aprendidas. In: Garret, H.E. (1974). São Paulo: Companhia Editora Nacional.

Lynd-Balta, E., & Haber, S.N. (1994). The organization of midbrain projections to the ventral striatum in the primate. *Neuroscience*, 59, 609-623.

Mazakaris, N. K., Cybulska-Klosowicz, A., Grote, H., Pang, T. Van Dellen, A., Kossut, M., Blakemore, C., & Hannan, A. (2005) Deficits in Experience-Dependent Cortical Plasticity and Sensory-Discrimination Learning in Presymptomatic Huntington's Disease mice. *The Journal of Neuroscience*, 25(12), 3059-3066.

Mitchell, R.L., Barbano, T.E., Losken, H.W., Siegel, M.I. e Mooney, M.P. (2003). Early neuromotor behavior in craniosynostotic rabbits. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*,

V40 (5).

Ongur, D., & Price, J.L. (2000). Intrinsic and extrinsic connections of networks within the orbital and medial prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10. 206-219.

Reynolds, G.S. & Catania, A.C. (1974). Temporal discrimination in pigeons. In Lieberman, D.A. (1974). *Learning and the control of behavior. Some principles, theories and applications of classical and operant conditioning*. Holt Rinehart and Winston: New York.

Reynolds, G.S. (1968). *A primer of operant conditioning*. Glenview, IL: Scott, Foresman.

Rogers, F.T. (1922). Studies of brain stem. *Journal of Comparative Neurology*, 35; 21-51.

Schlund, M. W., & Pace, G. (2000). The effects of traumatic brain injury on reporting and responding to causal relations: An investigation of sensitivity to reinforcement contingencies. *Brain Injury*, 14, 573-583.

Schlund, M.W. (2002). Effects of acquired brain injury on adaptive choice and the role of reduced sensitivity to contingencies. *Brain Injury*, 16, 527-535.

Schlund, M.W., Cataldo, M.F. (2005). Integrating functional neuroimaging and human operant research: brain activation correlated with presentation of discriminative stimuli. *Journal of the Experimental Analysis of behavior*. 84, 505-519.

Schoenfeld, W.N. & Cole, B.K. (1972). *Stimulus Schedules: The T-t Systems*. New York: Harper e Row Publishers.

Shen K, Krakora SM, Cunningham M, Singh M, Wang X, Hu FZ, Post JC, Ehrlich GD (2009). Medical treatment of craniosynostosis: recombinant Noggin inhibits coronal suture closure in the rat craniosynostosis model. *HYPERLINK "http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291601-6343" Orthodontics &*

Craniofacial Research, **HYPERLINK** "[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ocr.2009.12.issue-3/issuetoc)

ocr.2009.12.issue-3/issuetoc" **HYPERLINK** "[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ocr.2009.12.issue-3/issuetoc)

[10.1111/ocr.2009.12.issue-3/issuetoc](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ocr.2009.12.issue-3/issuetoc)" **12(3)**, 254–262.

Skinner, B.F. (1953). *Ciência e Comportamento Humano*. Tradução: Todorov, J.C e Azzi, R. (2003). São Paulo: Martins Fontes.

Skinner, B.F. (1981). Selection by consequences. *Science*, 213, 501-504.

Staddon, J.E.R. (1972). *Temporal Control and the theory of reinforcement schedules*. In: Gilbert, R.M. & Millenson, J.R. (1972). Reinforcement – behavioral analyses. Cap 9. Academic Press: New York.

Stettner, L.J. & Schultz, W.J. (1967). Brain Lesions in Birds: Effects on discrimination acquisition and reversal. *Science*. V.155 (3770): Michigan.

Swenson, M., & Butters, N. (1996). Dissociations within nondeclarative memory in Huntington's disease. *Neuropsychology*, 10, 538-548.

Tomanari, G.Y., Amaral, V.L.A.R., Ramos, K.P., Sabino, N.M., Geremias, M.C.G., Sanches, L.C., & Albino, A.B. (2007). Parâmetros generalizados de operações de privação por restrições hídrica e alimentar em ratos machos Wistar. *Acta Comportamentalia*, 15, 131-145.

Tomanari, G.Y., Pine, A.S., & Silva, M.T.A. (2003). Ratos Wistar sob regimes rotineiros de privação hídrica e alimentar. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, 5(1), 57-71.

Wise, S.P., Murray, E. A., & Gerfew, C. R. (1996). The frontal córtex-basal ganglia system in primates. *Critical reviews in Neurobiology*, 10, 317-356.

Zeiler, M. (1977). Schedules of reinforcement: the controlling variables. In W. K. Honig e

J. E. R. Staddon (Eds.), Handbook of Operant Behavior. (pp. 201-232). New Jersey:

Prentice Hall.

- Xilasina - Agonista alfa adrenérgico usado como sedativo, analgésico e relaxante muscular em Medicina Veterinária.

- Quetamina - Derivado cicloexanona utilizado para a indução de anestesia.