

Viabilidade do uso da cafeína na memória de curta e longa duração em ratos wistar**Feasibility of caffeine use in short and long term memory in wistar rats**

DOI:10.34119/bjhrv3n2-113

Recebimento dos originais: 05/02/2019

Aceitação para publicação: 31/03/2020

Leomar dos Santos Silva

Graduando em Medicina

Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

E-mail: leomarss@unipam.edu.br

Debora Vieira

Doutora em Engenharia Biomédica

Universidade Federal de Uberlândia.

Mestre em Biologia Molecular e Funcional (Fisiologia) pela Universidade Estadual de Campinas. Orientador do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

E-mail: vieira.debora@gmail.com

Guilherme Nascimento Cunha

Doutor em Cirurgia Veterinária

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

Mestre em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Uberlândia. Orientador e docente do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

E-mail: gncunha@unipam.edu.br

RESUMO

A cafeína é umas das substâncias mais populares do mundo sendo consumida em uma diversa gama de alimentos, dentre eles, os mais populares são os refrigerantes e claro o café. O histórico de uso de bebidas que incluem a cafeína data do início da civilização humana com o fim de produzir o efeito de alerta, e esse hábito perdura na atualidade (SANTOS, 2013). A cafeína inibe o cansaço, no entanto, um recente estudo feito pela universidade John Hopkins nos Estados Unidos também indica a influência da cafeína na consolidação da memória de longo prazo. Foi objetivo desse trabalho comprovar os efeitos estimulantes da cafeína na memória por meio de um estudo prospectivo de análise experimental em ratos. Há benefícios no uso da cafeína para melhora das memórias de curta e longa duração. Os estudos com cafeína ainda são incipientes, e as evidências de melhora no processo de consolidação da memória carecem de maiores estudos.

Palavras-chave: Aprendizagem, Cafeína, Memória**ABSTRACT**

Caffeine is one of the most popular substances in the world being consumed in a diverse range of foods, among them, the most popular are soft drinks and of course coffee. The history of the use of beverages that include caffeine dates from the beginning of human civilization in order to produce the alert effect, and this habit continues today (SANTOS, 2013). Caffeine inhibits tiredness, however, a recent study made by John Hopkins University in the United States also

indicates the influence of caffeine on the consolidation of long-term memory. The objective of

this work was to prove the stimulating effects of caffeine on memory through a prospective study of experimental analysis in rats. There are benefits to using caffeine to improve short- and long-term memories. Studies with caffeine are still incipient, and evidence of improvement in the memory consolidation process needs further studies.

Keywords: Learning, Caffeine, Memory

1 INTRODUÇÃO

A cafeína é umas das substâncias mais populares do mundo sendo consumida em uma diversa gama de alimentos, dentre eles, os mais populares são os refrigerantes, e claro, o café. O histórico de uso de bebidas que incluem a cafeína data do início da civilização humana com o fim de produzir o efeito de alerta, e esse hábito perdura na atualidade (SANTOS, 2013).

A cafeína, pertencente à classe das xantinas, possui doses variadas em diversas bebidas cujo composto está presente em refrigerantes e chás, segundo dados da US Department of Agriculture Food Composition. Essa xantina é amplamente conhecida por seu poder estimulante devido o seu antagonismo a adenosina, cujos receptores presentes no Sistema Nervoso Central são responsáveis pela inibição de sinapses e, conseqüentemente, a sensação de cansaço (JESSE, 2016).

Um recente estudo feito pela Universidade John Hopkins por Borota (2014), indica a influência da cafeína na consolidação da memória de longo prazo. Tal influência tem sua relação ligada a hipótese de que com a redução dos fatores que levam ao menor estado de alerta, os níveis de atenção e a capacidade de percepção do indivíduo possam estar mais aguçados para assim assimilar melhor a informação recebida. No trabalho supracitado, ficou evidente, que as pessoas que ingeriram uma dose de cafeína após a memorização das figuras, tiveram melhores resultados no reconhecimento das mesmas a médio e longo prazo. Uma das hipóteses levantadas para esse efeito, em que um dos mecanismos de ação da cafeína resulta na inibição do ácido gama-amino-butírico (GABA), que é um dos principais neurotransmissores inibitórios do SNC (MOURA, 2018).

O objetivo desse trabalho foi elucidar a influência da cafeína sobre a melhora no processo de consolidação da memória de curto e longo prazo em ratos Wistar.

2 METODOLOGIA

Foram utilizados ratos albinos, da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*) machos, pesando entre 180 a 200g, provenientes do Biotério do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM. Este possui sistema de dois corredores (limpo e sujo), entre as salas de

experimentação, com fluxo de pessoas e insumos definido (sentido único) protegidos com barreiras sanitárias (autoclave de barreira, sistema de filtração de ar, diferencial de pressão positiva, air-lock). A temperatura ambiente é controlada a $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Todo o sistema do biotério é ligado a um gerador, que garante a manutenção em caso de falta de energia elétrica. Possui um sistema de insuflação, exaustão e filtração do ar das salas, impedindo a dispersão da amônia no ambiente, realizando 15 a 20 trocas de ar/h e o ciclo de luz é automático sendo este de 12 horas. Os animais do experimento serão acondicionados em mini isoladores de polissulfona acomodando três rato/caixa, estando estas acopladas a um rack ventilado série ventilife (Alesco, São Paulo, Brasil). A cama utilizada será maravalha de pinus, com duas trocas semanais. A ração industrial autoclavável própria para espécie será disponibilizada *ad libitum*. A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Centro Universitário de Patos de Minas (CEUA) sob nº de protocolo 01/19.

Os animais foram divididos em quatro grupos, composto por seis ratos cada, sendo: Gcaf1- grupo cafeína 1, Gcaf2 - grupo cafeína 2 e Gcaf3 - grupo cafeína 3 e GC - grupo controle. Foi utilizada suplementação de cafeína, Anidra 99%, sigma (Integral Médica, Brasil, Embu-Guaçu/SP) dissolvido em água para os grupos experimentais (Gcaf1, Gcaf2 e Gcaf3) e água pura e filtrada para os animais do grupo GC.

Os animais dos grupos Gcaf1, Gcaf 2 e Gcaf3 foram tratados com cafeína na dose de 20, 40 e 50 mg/rato/dia, sendo a cafeína diluída em água na concentração de 0,5mg/mL, 1mg/mL e 2mg/mL, respectivamente, por duas semanas consecutivas.

Para a realização do experimento, os animais foram pesados e marcados na cauda com uma caneta neon para identificação dos grupos experimentais. Os mesmos foram manipulados com uma toalha e colocados no colo dos pesquisadores por um minuto e 30 segundos (00:01:30) para que se acostumem com a manipulador (*handling*). E logo, foram habituados à caixa de madeira, onde os testes se realizaram, sem qualquer estímulo durante 20 minutos. Os testes foram realizados sempre no período da tarde (13:00 – 18:00 h).

Os animais dos grupos experimentais e controle foram submetidos aos testes comportamentais por meio do Teste de Campo Aberto (TCA) e Memória de Reconhecimento de Objetos (ORT).

O TCA foi realizado para análise da atividade exploratória e locomotora dos animais bem como da memória não associativa de habituação (WASH, CUMMINS, 1976). Para sua realização foram apresentados objetos aos animais como estímulo para posterior

reconhecimento. Estes eram feitos de peças plásticas de encaixar (legos coloridos) (Gulliver, Brasil, São Paulo) e variavam de forma, cor e tamanho.

As peças foram fixadas no chão da caixa para evitar o deslocamento dos mesmos durante a movimentação dos animais. A caixa e os objetos utilizados nos testes foram desinfetados à cada experimentação entre um animal e outro, com álcool 70%, para retirar qualquer interferência olfatória.

O TCA iniciou-se após 24 horas do teste de habituação. Individualmente, os animais foram colocados na caixa, no quadrante esquerdo superior, para a fase de treino. Na caixa, encontravam-se dois objetos idênticos O1 e O2 (brinquedos lego) posicionados no quadrante inferior esquerdo e superior direito, com distância de 10 cm das laterais das paredes. Os animais permaneceram na caixa durante cinco minutos para realizar a exploração de cada objeto (O1 e O2). Esse tempo foi cronometrado para análise posterior do índice de reconhecimento (Figura 1).

Foi avaliado como comportamento exploratório do animal: a) cheirou o objeto, b) movimentou as vibrissas, c) tocou, d) mordeu o objeto e e) levantou-se sobre os membros pélvicos (*Rearing*). Não foram considerados como exploração o animal que subiu e permaneceu parado sobre o objeto, tentou retirar o mesmo do lugar, arranhando e descolando a fita adesiva que o prende ao piso do campo aberto ou ficou olhando, estático, o objeto sem a movimentação das vibrissas.

Quanto ao 2º teste (ORT), este foi avaliado o reconhecimento de novos objetos (ENNACEUR, DELACOUR, 1988). O procedimento experimental foi composto por duas fases de teste. A primeira fase deu-se 1,5 horas (90 minutos) após o término do TCA, avaliando a memória de curta duração. Os animais foram recolocados na caixa, com dois objetos, um idêntico utilizado no treinamento (O1) e outro diferente (A1), porém na mesma posição da sessão treino (Figura 1).

Já a segunda fase ocorreu 24 horas após o TCA, analisando a memória de longa duração. O animal voltou a ser colocado na arena da caixa, com uma nova dupla de objetos, um que ele já estaria familiarizado (O1) e outro totalmente distinto (B1) dos anteriores. Em ambas as fases o tempo para explorar a caixa e o objeto foi de cinco minutos (Figura 1) (IZQUIERO, 2006). Ambos os testes comportamentais foram realizados em uma caixa de madeira aberta na parte superior com dimensões de 40 x 40 cm, delimitada com quatro paredes de 20 cm de altura. O piso da caixa apresentou-se dividido em 16 quadrados iguais marcados por linhas pretas (GAVIOLI et al., 2007).

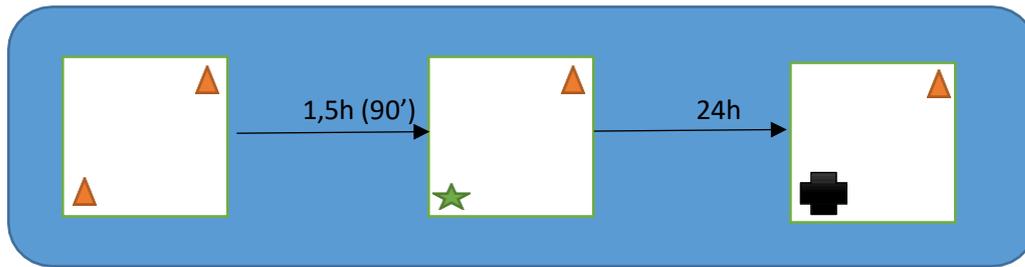


Figura1: Representação do experimento de reconhecimento de novos objetos

Os dados referentes ao teste de reconhecimento de objetos foram expressos através da estatística descritiva pela mediana (amplitude interquartil). Os tempos do índice de reconhecimento de objetos entre os grupos foram avaliados no teste estatísticos não paramétricos e ou paramétricos de acordo com a normalidade dos dados. As diferenças entre os índices de reconhecimento das sessões de treino e teste dentro do mesmo grupo foram determinadas, utilizando o teste de Wilcoxon ou teste T. Para compararmos os dados obtidos entre os grupos a análise da variância será utilizada através do teste ANOVA. Em todas as comparações o $p < 0,05$ será considerado para indicar diferenças significativas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados de todas as variáveis analisadas pelo teste TCA, o qual comparou o interesse do animal entre os objetos O1 e O2 encontram-se descritas nas Tabelas 1.

Notou-se que as variáveis “Movimentar Vibrissas, Tocar Objeto, Morder e Rearing” não demonstraram diferença estatística ($p > 0,05$). No entanto, o item “Cheirar” revelou diferença ($p < 0,05$) em relação apenas ao subgrupo Gcaf3, o qual ingeriram 50mg/animal/dia de cafeína. Nos grupos Gcaf1 e Gcaf2 as médias de ingestão foram respectivamente de 20mg/dia/animal e 40mg/dia/animal.

Segundo Malheiros (2017), a memória de reconhecimento pode ser testada em roedores usando tarefas de reconhecimento de objetos que são baseadas na tendência espontânea que os roedores apresentam de explorar objetos novos quando os animais se lembram dos objetos aos quais eles foram previamente expostos.

Tais fatos ficam evidentes quando ao analisar os dados acima expostos, em que os animais independentes da dose de tratamento a qual estão expostos não demonstraram maior interesse em um objeto em detrimento de outro, uma vez que O1 e O2 são objetos idênticos.

Fato este observado por diversos autores em diferentes experimentos (MEURER, 2017; SANTOS, 2017; MALHEIROS, 2017; PINTO, 2019).

Tabela 1: Grau de normalidade, média, mediana e valor de p das variáveis “Cheirar, Movimentar Vibrissas, Tocar Objeto, Morder e Rearing” durante a realização do Teste Comportamental de Habituação (TCA) em ratos Wistar dos grupos GC, Gcaf1, Gcaf2, Gcaf3 no tempo 0, após duas semanas de tratamento, Patos de Minas, MG, 2020.

Cheirar							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	O2	O1	O2		
Gcaf1	Aceita	5,67	6,67	-	-	T - Pareado	0,175
Gcaf2	Rejeitada	-	-	4	4	Wilcoxon	1,000
Gcaf3	Aceita	6,00	4,33	-	-	T - Pareado	0,042
GC	Aceita	5,50	5,67	-	-	T - Pareado	0,793
Movimentar Vibrissas							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	O2	O1	O2		
Gcaf1	Aceita	3,17	5,50	-	-	T - Pareado	0,216
Gcaf2	Aceita	2,83	3,67	-	-	T - Pareado	0,363
Gcaf3	Rejeitada	-	-	2,5	2,0	Wilcoxon	0,357
GC	Aceita	3,33	3,17	-	-	T - Pareado	0,862
Tocar Objeto							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	O2	O1	O2		
Gcaf1	Aceita	3,00	2,67	-	-	T Pareado	0,721
Gcaf2	Aceita	1,33	0,67	-	-	T Pareado	0,102
Gcaf3	Aceita	2,50	1,67	-	-	T Pareado	0,224
GC	Aceita	1,17	1,67	-	-	T Pareado	0,456
Morder Objeto							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	O2	O1	O2		
Gcaf1	Rejeitada	-	-	1	1	Wilcoxon	1,000
Gcaf2	Rejeitada	-	-	0	0,5	Wilcoxon	0,257
Gcaf3	Aceita	2,50	1,50	-	-	T Pareado	0,377
GC	Rejeitada	-	-	0	0,5	Wilcoxon	1,000
Rearing							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	O2	O1	O2		
Gcaf1	Rejeitada	-	-	0	0	Wilcoxon	1,000
Gcaf2	Rejeitada	-	-	1,5	0	Wilcoxon	0,063
Gcaf3	Rejeitada	-	-	0	0	Wilcoxon	1,000
GC	Rejeitada	-	-	1	0,5	Wilcoxon	0,317

Interessante destacar que os animais do Gcaf3 apresentaram diferença de interesse entre os objetos O1 e O2, na variável “Cheirar”, quando isso não devia acontecer. Isso ocorreu provavelmente a alguma falha no processo de limpeza dos objetos usados, entre os testes dos ratos do grupo Gcaf3, com permanência de resíduos biológicos no objeto O1 utilizado. Este fato resultou maior média de cheiradas nesse item em relação as outras variáveis uma vez que conforme Martins Netto (2018), olfato é o principal órgão sensorial de ratos.

Outro fato, é que não foi possível determinar a diferença estatística da variável “Rearing”, em que consiste no ato dos ratos ficarem sobre os membros pélvicos. Este fato deveu-se por falta dos animais expressarem o “Rearing”, não havendo assim dados suficientes para comparação. A razão da maioria dos valores coletados ter sido zero (Tabela 1) deve-se conforme Martins Netto (2018), ao fato de que tal ato seja utilizado para analisar objetos fora do alcance dos animais. Em contra partida, o “Rearing” foi observado durante a avaliação das bordas superiores das paredes da caixa onde os experimentos foram realizados.

Quanto as variáveis presentes no teste ORT, estas tiveram sua avaliação realizada em dois momentos distintos: após 1,5 e 24 horas do TCA (Tabela 2).

Assim, referente ao teste ORT de 90 minutos observou-se que a variável “cheirar” apresentou diferença estatística ($p < 0,05$) em todos os grupos quanto ao interesse entre os objetos O1 e A1. Entretanto, para as demais variáveis “movimentar vibrissas, tocar e morder” apenas o grupo Gcaf2 apresentou diferença estatística significativa ($p < 0,05$).

Estes achados devem-se, como citado anteriormente, ao fato de que o olfato é o principal órgão dos sentidos dos roedores para identificação do ambiente, o que reforça os dados do presente estudo. As demais variáveis relacionam-se com o interesse de exploração e interação com novos objetos, ou seja, é necessário maior grau de dissociação entre o objeto novo e o antigo para que o animal demonstre maior interesse em reconhecer o novo objeto. Fazendo das demais variáveis, mais específicas para o teste de memorização do que a variável cheirar (MARTINS NETTO, 2018).

Nesse sentido é válido destacar que para a variável “Cheirar”, a qual apresenta melhor sensibilidade, apresentaram número de interações maiores com os objetos recentemente colocados na caixa ($p < 0,05$) entre todos os grupos, incluindo GC. O que sugere que todos os animais memorizaram o objeto ao qual anteriormente haviam sido habituados.

No entanto, é importante destacar que para as variáveis “Movimentar Vibrissas, Morder e Tocar” apenas o grupo Gcaf2, ao qual foi administrado 40 mg/animal/dia, apresentou diferença estatística ($p < 0,05$). Este fato sugere que ao exemplo do que ocorre com diversas outras drogas, a cafeína pode apresentar melhor resultado na memorização apenas em uma faixa terapêutica (SIMONETTI et al; 2019). Interessante destacar que esta dose administrada implica na potencialização dos mecanismos de memorização (BOROTA, 2014).

Tabela 2: Grau de normalidade, média, mediana e valor de p das variáveis “Cheirar, Movimentar Vibrissas, Tocar Objeto, Morder e Rearing” durante a realização do Teste de Reconhecimento de Objetos (ORT) em ratos Wistar dos grupos GC, Gcaf1, Gcaf2, Gcaf3 no tempo 1,5 horas (90 minutos) após o tempo 0, Patos de Minas, MG, 2020.

Cheirar							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	A1	O1	A1		
Gcaf1	Aceita	3,50	4,33	-	-	T - Pareado	0,039
Gcaf2	Aceita	3,00	5,83	-	-	T - Pareado	0,026
Gcaf3	Aceita	2,17	5,17	-	-	T - Pareado	0,012
GC	Aceita	2,17	3,67	-	-		0,017
Movimentar Vibrissas							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	A1	O1	A1		
Gcaf1	Aceita	2,50	2,17	-	-	T - Pareado	0,679
Gcaf2	Aceita	1,67	5,33	-	-	T - Pareado	0,006
Gcaf3	Rejeitada			1,5	3	Wilcoxon	0,068
GC	Aceita	2,83	1,83	-	-	T - Pareado	0,076
Tocar Objeto							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	A1	O1	A1		
Gcaf1	Rejeitada	-	-	0	1	Wilcoxon	0,414
Gcaf2	Rejeitada	-	-	1	5	Wilcoxon	0,027
Gcaf3	Aceita	3,00	4,83	-	-	T Pareado	0,218
GC	Rejeitada	-	-	0,5	1	Wilcoxon	0,317
Morder Objeto							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	A1	O1	A1		
Gcaf1	Rejeitada	-	-	0	0	Wilcoxon	0,655
Gcaf2	Rejeitada	-	-	0,5	3,5	Wilcoxon	0,042
Gcaf3	Aceita	3,67	4,33	-	-	T Pareado	0,543
GC	Rejeitada	-	-	0	0	Wilcoxon	1,000
Rearing							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	A1	O1	A1		
Gcaf1	Rejeitada	-	-	0	0	Wilcoxon	1,000
Gcaf2	Rejeitada	-	-	0	0	Wilcoxon	1,000
Gcaf3	Rejeitada	-	-	0	0	Wilcoxon	1,000
GC	Aceita	1,33	1,00	-	-	T Pareado	0,530

Referente aos resultados do teste ORT após 24 horas, as variáveis “Cheirar e Tocar Objeto” não apresentaram diferença estatística ($p > 0,05$) para os grupos GC, Gcaf1 e Gcaf3. No entanto, foi observado diferença ($p < 0,05$) em relação ao Gcaf2 o qual os animais ingeriram 40mg/animal/dia de cafeína, o que vai de encontro às evidências apresentadas no teste ORT de 90 minutos (Tabela 3).

Tabela 3: Grau de normalidade, média, mediana e valor de p das variáveis “Cheirar, Movimentar Vibrissas, Tocar Objeto, Morder e Rearing” durante a realização do Teste de Reconhecimento de Objetos (ORT) em ratos Wistar dos grupos GC, Gcaf1, Gcaf2, Gcaf3 no tempo 24 horas após o tempo 0, Patos de Minas, MG, 2020.

Cheirar							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	B1	O1	B1		
Gcaf1	Aceita	3,67	3,33	-	-	T - Pareado	0,099
Gcaf2	Aceita	2,33	5,17	-	-	T - Pareado	0,026
Gcaf3	Aceita	3,83	4,17	-	-	T - Pareado	0,638
GC	Aceita	3,17	4,00	-	-	T - Pareado	0,486
Movimentar Vibrissas							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	B1	O1	B1		
Gcaf1	Rejeitada	-	-	0	1	Wilcoxon	0,157
Gcaf2	Aceita	1,50	3,50	-	-	T - Pareado	0,111
Gcaf3	Rejeitada	-	-	2	2,5	Wilcoxon	0,581
GC	Aceita	3,17	3,00	-	-	T - Pareado	0,822
Tocar Objeto							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	B1	O1	B1		
Gcaf1	Rejeitada	-	-	1	0,5	Wilcoxon	0,739
Gcaf2	Rejeitada	-	-	1	2,5	Wilcoxon	0,039
Gcaf3	Aceita	3,50	2,17	-	-	T Pareado	0,121
GC	Aceita	1,33	1,50	-	-	T Pareado	0,793
Morder Objeto							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	B1	O1	B1		
Gcaf1	Rejeitada	-	-	0,5	0	Wilcoxon	0,414
Gcaf2	Aceita	0,83	2,50	-	-	T Pareado	0,259
Gcaf3	Aceita	4,33	2,50	-	-	T Pareado	0,186
GC	Rejeitada	-	-	0,5	0,5	Wilcoxon	1,000
Rearing							
Grupos	Normalidade	Média		Mediana		Teste	P - Valor
		O1	B1	O1	B1		
Gcaf1	Rejeitada	-	-	0	0	Wilcoxon	1,000
Gcaf2	Rejeitada	-	-	0	0,5	Wilcoxon	0,257
Gcaf3	Rejeitada	-	-	0	0	Wilcoxon	1,000
GC	Rejeitada	-	-	0,5	0	Wilcoxon	0,157

As demais variáveis “Movimentar as Vibrissas, Morder Objeto e Rearing” não apresentaram diferenças significativas ($p > 0,05$), devido provavelmente ao fato de que a memória testada no teste ORT de 24 horas é a de longa duração. Essa memória é a de mais difícil consolidação em razão de processos que apagam do cérebro as informações que não são consideradas relevantes segundo Jesse (2016). Neste sentido, o fato dessas variáveis não apresentarem diferença estatística significativa é esperado, por depender diretamente do número de interações/interesse do rato com os objetos apresentados no dia anterior.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que há benefícios no uso da cafeína para melhora das memórias de curta e longa duração. Os testes de ORT de 1,5 e 24 horas mostraram indícios de que há melhores resultados em uma faixa terapêutica de 40 mg/animal/dia. Os estudos com cafeína ainda são incipientes, e as evidências de melhora no processo de consolidação da memória carecem de maiores estudos.

REFERÊNCIAS

- BEAR MF, CONNORS BW, PARADISO MA. Neurociências: Desvendando o sistema nervoso. 3. ed. Porto Alegre: artmed; 2008. 606p.
- BOROTA D, et al. Post-study caffeine administration enhances memory consolidation in humans. *Nature America*. 2014 Feb;10.103 8/n n.3623.
- CAZARIM MS, UETA J. Café: uma bebida rica em substâncias com efeitos clínicos importantes, em especial a cafeína. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2014;35(3):363-370.
- ENNACEUR A, DELACOUR J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res*. 1988 Nov 1;31(1):47-59.
- FLANDRIN, J. L.; MONTANARI, M. História da Alimentação. São Paulo, Estação Liberdade, 1998. 621 p.
- GAVIOLI, E. C; et al. Altered anxiety-related behavior in nociceptin/orphanin FQ receptor gene knockout mice. Department of Experimental and Clinical Medicine, Section of Pharmacology and Neuroscience Center, University of Ferrara. Ferrara, Italy. *Peptides*, 2007.
- GREEN, J. D.. The hippocampus. *Physiol. Rev.*, 44: 561-608, 1964.
- IZQUIERDO, L, et al. Construction and reconstruction of memories. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 21: 9-25, 1988a.
- IZQUIERDO, I; et al. Short and long-term memory are differentially affected by metabolic inhibitors given into hippocampus and entorhinal cortex. *Neurobiol Learn mem*. v.73, p.141-149, 2006.
- JESSE, Ana Claudia et al. EFEITO DA CAFEÍNA SOBRE A CONSOLIDAÇÃO TARDIA DA MEMÓRIA DE MEDO EM RATOS. 2016.
- KANDEL ER, et al. Princípios de neurociências. 5. ed. Porto Alegre: artmed; 2014. 261p.
- LA VECCHIA C. Coffee, liver enzymes, cirrhosis and liver cancer. *J Hepatol*. 2005 Apr;42(4):444-6.

- LARSSON SC, WOLK A. Coffee Consumption and Risk of Liver Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):1740–5.
- LAURA A. Determinação de Cafeína em bebidas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Campinas-SP 2012 Maio.
- MALHEIROS, Maria Augustta Sobral de França et al. Avaliação da contribuição do contexto social na memória similar à episódica em ratos Wistar. 2017.
- MARTINS NETTO, Paulo Henrique. Estudo funcional de novas classes de células sensoriais olfativas. 2018. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Campinas, SP.
- MEURER, Ywlliane da Silva Rodrigues. Influência da exposição neonatal à fluoxetina sobre o comportamento e expressão neuroquímica de parvalbumina em ratos Wistar machos e fêmeas, juvenis e adultos. 2017. 165f. Tese (Doutorado em Psicobiologia) - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017.
- MOURA, Luiza Alves. Consumo de energético e suas interferências no sono: mitos e realidade. 2018. 46 f., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia)-Universidade de Brasília, Brasília, 2018.
- PINTO, Ana Isabel Leone. Efeito do exercício físico sem carga e com carga na memória de curto prazo e de longo prazo de reconhecimento de objetos. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina de Itajubá. 2019.
- SANTOS LN. Café e Cafeína: Uma abordagem contextualizada e interdisciplinar. Brasília-DF 2013
- SANTOS, Murilo Americo De Paiva. Influência Do Sexo E Do Ciclo Estral Sobre O Efeito Agudo Do Etanol Na Memória E Ansiedade Em Ratos. 2017.
- SIMONETTI, Sérgio Henrique et al. Preditores clínicos intervenientes na adesão de usuários de anticoagulante orais. *Enfermagem em Foco*, v. 10, n. 1, 2019.
- TAVARES C, SAKATA RK. Cafeína para o tratamento de Dor. *Rev Bras Anesthesiol* 2012;62:3:387-401.
- VEDOVELLI, Kelem. Efeitos do ambiente enriquecido nos níveis centrais e periférico de BDNF e sua relação com o desempenho na tarefa de reconhecimento de objetos em ratos. 2011. 53 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
- WALSH, R. N., CUMMINS, R. A. 1976. The open-field test: a critical review. *Psychological Bulletin*, 83, 482-504.