

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS  
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA

INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A MEMÓRIA  
CRIAÇÃO DE UM TESTE NÃO-VERBAL PARA AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA RECENTE

RENATA MENEZES ROSAT

Orientador: Prof. Dr. Iván Antonio Izquierdo

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências  
Biológicas - Fisiologia, da Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em  
Ciências Biológicas, com ênfase em Fisiologia.

PORTO ALEGRE

1991

...Es la memoria un gran don,  
calidá muy meritoria;  
y aquellos que en esta historia  
sospechen que les doy palo,  
sepan que olvidar lo malo  
también es tener memoria.

Martin Fierro

Com todo o meu amor,

para o Jorge e para o João Lucas,

...minha família!

## AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Prof. Iván Antonio Izquierdo e Prof. Jorge Pinto Ribeiro, pelo estímulo, exemplo e amizade.

Ao "Grupo", pela convivência tão rica, não só em termos profissionais como também pessoais e sociais.

À Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Fisiologia da UFRGS, por ter oportunizado a realização desse trabalho.

Aos professores, funcionários, colegas, monitores, bolsistas e estagiários dos Departamentos de Bioquímica e de Fisiologia, Farmacologia e Biofísica, pelo apoio, carinho e afeto.

Ao Diretor do Hospital Geral de Porto Alegre (Hospital Militar), Major Ubiratan da Rocha Freitas, por ter concedido pacientes internados, os quais participaram como voluntários.

Ao 18º Batalhão de Infantaria Mecanizada de Porto Alegre, em especial ao Major Azambuja, Major Nogueira, Tenente Roberto de Aquino, Tenente Paulo Nunes, Tenente Daniel Rosa e Tenente Paulo Rosa, pela grande colaboração e apoio em conceder soldados para participarem como voluntários, sem os quais esse trabalho teria sido impossível.

Ao Laboratório de Pesquisa do Exercício da Escola Superior de Educação Física da UFRGS, pela utilização das salas de experimentação.

Ao Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

pela utilização do Laboratório de Ergometria Experimental.

Ao Prof. Frederico Kliemann, por ter concedido pacientes do Ambulatório de Neuro-Epilepsia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, para participarem do trabalho como voluntários.

Ao Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial ao Prof. Sérgio Machado por ter oportunizado a entrada no serviço, e a Dra. Heloísa Kupffer, pelo acompanhamento junto aos pacientes que participaram como voluntários.

Ao Instituto de Biociências, por ter concedido o micro-ônibus para o transporte dos indivíduos que participaram como voluntários.

Ao Colégio Batista, em especial à Prof. Klaudy Garros, por ter concedido alunos do 2º grau, para participarem como voluntários de um dos experimentos.

À Márcia Chaves, Fernando Narro, Lino Oliveira e Miriam Brunstein pela amizade e colaboração.

Ao João Batista e ao Marcos pelo auxílio na estatística.

A todos que participaram como voluntários, um agradecimento muito especial.

À Bia, pelo carinho, amizade e pela revisão e correção dos originais.

Ao CNPq, pela bolsa concedida.

Ao CNPq e FINEP, pelo auxílio financeiro à pesquisa.

Ao meu irmão Toninho, pelo "auxílio informatizado".

Aos meus pais, pelo seu amor e compreensão.

Ao Jorge e ao Joao Lucas, por terem tornado mais fácil a finalização desse trabalho.

## INDICE GERAL

Abreviaturas	xi
Índices de tabelas e de figuras	xii
Resumo	xv
Capítulo I: REVISÃO DA LITERATURA	01
O APRENDIZADO E A MEMÓRIA	02
1. Os processos da memória	04
1.1. O processo de seleção	04
1.2. O processo de consolidação	05
1.3. O processo de evocação	10
2. A dependência de estado	12
2.1. O papel da B-endorfina central na memória: uma dependência de estado fisiológica	13
2.2. Os mecanismos da dependência de estado	14
O ESTRESSE E O EXERCÍCIO FÍSICO	17
1. O estresse	17
2. O exercício físico	21
3. As alterações hormonais e neuro-humorais específicas do estresse e do exercício físico.	26
3.1. O ACTH e os opióides endógenos	27
3.1.1. A influência do estresse e do exercício físicos nos níveis plasmáticos e centrais de ACTH e opióides endógenos	33
3.2. As catecolaminas	41
3.2.1. A influência do exercício físico nos níveis plasmáticos e centrais das catecolaminas	43
3.3. A vasopressina	49

3.3.1. A influência do exercício físico nos níveis plasmáticos e centrais da vasopressina	51
<b>Capítulo II: OBJETIVOS</b>	<b>53</b>
<b>Capítulo III: MATERIAL &amp; METODOS</b>	<b>56</b>
1. Delineamento experimental	57
1.1. Experimentos referentes a criação de um teste não-verbal para a avaliação da memória recente	57
1.2. Experimentos relacionados ao estudo da influência do exercício físico sobre a memória	58
2. Amostra	61
2.1. Voluntários utilizados nos experimentos refer- entes a criação de um teste não-verbal para a avaliação da memória recente	61
2.2. Voluntários utilizados para o estudo da influ- ência do exercício físico sobre a memória	64
3. Protocolos de exercício físico	67
3.1. Local e condições específicas para realização dos exercícios físicos	67
3.2. Teste de esforço máximo	68
3.3. Exercício físico submáximo prolongado	70
3.4. Exercício físico intenso de curta duração	70
4. Testes de memória	71
4.1. Testes de memória remota	71
4.2. Teste de memória recente	75
4.3. Testes de memória imediata	76
5. Tratamento estatístico	81



Capítulo IV: RESULTADOS	83
1. CRIAÇÃO DE UM TESTE NÃO-VERBAL PARA AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA RECENTE	84
EXPERIMENTO I: Reprodutibilidade do teste de memória recente	85
EXPERIMENTO II: Resposta do teste de memória recente a diferenças de intervalo entre treino e teste	88
EXPERIMENTO III: Resposta do teste de memória recente a diferenças de faixa etária	92
EXPERIMENTO IV: Resposta do teste de memória recente a diferentes níveis de instrução	96
EXPERIMENTO V: Sensibilidade do teste de memória recente a diferenças na integridade de função da memória	99
2. INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A MEMÓRIA	103
EXPERIMENTO VI: Efeito de um exercício físico na evocação da memória remota	104
EXPERIMENTO VIa: Efeito de um exercício físico submáximo prolongado na evocação da memória remota	104
EXPERIMENTO VIb: Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na evocação da memória remota	109
EXPERIMENTO VII: Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na memória recente	110
EXPERIMENTO VIII: Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na memória imediata	115

Capítulo V: <b>DISCUSSÃO</b>	117
1. CRIAÇÃO DE UM TESTE NÃO-VERBAL PARA AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA RECENTE	118
2. INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A MEMÓRIA	124
Capítulo VI: <b>CONCLUSÕES</b>	141
Referências bibliográficas	144
Anexos	164

## ABREVIATURAS

ACTH	- adrenocorticotrofina
AMP	- adenosina-monofosfato
cm	- centímetro
CRH	- hormônio liberador de corticotrofina
DAMME	- D-ala-M <sup>et</sup> -encefalinaamida
EP	- erro padrão
GABA	- ácido gama-amino butírico
h	- hora
HPA	- hipotálamo-hipófise-adrenal
icv	- intra-cerebroventricular
ip	- intra-peritonal
kg	- quilograma
km	- quilômetro
leu-encefalina	- leucina-encefalina
met-encefalina	- metionina-encefalina
min	- minuto
ng	- nanograma
pg	- picograma
pm	- picomole
POMC	- pro-opiomelanocortina
SA	- simpato-adrenal
$\dot{V}O_2$	- consumo de oxigênio
$\dot{V}O_{2max}$	- consumo máximo de oxigênio
$\mu g$	- micrograma

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I.	<b>Protocolos de exercícios físicos submáximos, máximos e supramáximos utilizados por diferentes autores. As elevações hormonais (ACTH e B-endorfina) são causadas por exercícios submáximos intensos, máximos e supramáximos.</b> .....	35
Tabela II.	<b>Voluntários utilizados nos experimentos referentes a criação do teste de memória recente (TMR). Idade, expressa como média <math>\pm</math> EP (extremos), e nível de instrução.</b> .....	63
Tabela III.	<b>Diagnósticos clínicos e respectivo número de casos de pacientes não-amnésicos.</b> .....	65
Tabela IV.	<b>Voluntários que participaram dos experimentos referentes à influência do exercício físico na memória. Dados antropométricos, expressos em média <math>\pm</math> EP (extremos). Experimento VI - na evocação da memória remota, painel A; VII - na memória recente, Painel B; VIII - na memória imediata, Painel C.</b> .....	66
Tabela V.	<b>Escala de percepção de esforço de Borg.</b> .....	69
Tabela VI.	<b>Teste de memória remota de faces famosas (conjuntos 1 e 2).</b> .....	73
Tabela VII.	<b>Teste de memória remota de eventos importantes (conjuntos 1 e 2).</b> .....	74
Tabela VIII.	<b>Teste de memória imediata - "Span" de dígitos e de palavras (conjuntos 1 e 2).</b> .....	79
Tabela IX.	<b>Teste de memória imediata - Pequenas histórias (conjuntos 1 e 2).</b> .....	80
Tabela X.	<b>Média <math>\pm</math> EP dos escores de retenção dos dois conjuntos de testes de memória imediata.</b> .....	82
Tabela XI.	<b>Teste de esforço máximo. Frequência cardíaca (FC), em valores absolutos e percentuais em relação à máxima, e pressão arterial (PA) sistólica (PS) e diastólica (PD) de repouso e máxima, expressa como média <math>\pm</math> EP.</b> .....	107
Tabela XII.	<b>Efeito de um exercício físico submáximo prolongado na evocação da memória remota (exercício físico). Pressão arterial (PA) sistólica (PS) e diastólica (PD) e percepção subjetiva de esforço (Escala de Borg), referentes as frequências cardíacas (50, 70, 80, 85% da máxima), com as respectivas cargas de trabalho, expressa como média <math>\pm</math> EP.</b> .....	107

- Tabela XIII. **Efeito de um exercício físico na memória remota (desempenho nos testes de memória).** Média  $\pm$  EP dos escores de evocação nos testes de memória remota de faces famosas e eventos importantes de indivíduos submetidos anteriormente ou não a um exercício físico submáximo prolongado (n=25) ou a um exercício físico intenso de curta duração (n=16). ..... 108
- Tabela XVI. **Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na evocação da memória remota (exercício físico).** Frequência cardíaca (bpm), em valores absolutos e percentuais em relação à máxima, e pressão arterial (mmHg) sistólica (PS) e diastólica (PD), expressas como média  $\pm$  EP, obtidas no repouso e no final do exercício físico. .... 108
- Tabela XV. **Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na memória recente (exercício físico).** Frequência cardíaca (bpm), em valores absolutos e percentuais em relação à máxima, e pressão arterial (mmHg) sistólica (PS) e diastólica (PD), expressas como média  $\pm$  EP, obtidas no repouso e no exercício físico. Valores obtidos no grupo 1 (treino/exercício - teste); no grupo 2 (treino - exercício/teste); no grupo 3 (treino/exercício - exercício/teste) pós-treino e pré-teste. .... 112
- Tabela XVI. **Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na memória imediata (exercício físico).** Frequência cardíaca, em valores absolutos (bpm) e percentuais em relação à máxima, e pressão arterial (mmHg) sistólica (PS) e diastólica (PD), expressas como média  $\pm$  EP, obtidas no repouso e no exercício físico. .... 116
- Tabela XVII. **Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na memória imediata (desempenho nos testes de memória).** Média  $\pm$  EP dos escores de retenção dos testes de memória imediata (TMI) de indivíduos submetidos anteriormente a um exercício físico. .... 116

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	<b>Efeito de um exercício físico submáximo prolongado na evocação da memória remota.</b> Representação esquemática do desenho experimental. ....	60
Figura 2.	<b>Efeito de um exercício físico intenso duração na evocação da memória remota.</b> Representação esquemática do desenho experimental. ....	60
Figura 3.	<b>Efeito de um exercício físico intenso na memória recente.</b> Representação esquemática do desenho experimental. ....	62
Figura 4.	<b>Efeito de um exercício físico intenso na memória imediata.</b> Representação esquemática do desenho experimental. ....	62
Figura 5.	<b>Teste não-verbal criado para avaliar a memória recente.</b> Conjuntos 1 e 2 de sequências de 10 figuras e respectivos cartazes de 44 figuras. ....	77
Figura 6.	<b>Reprodutibilidade do teste de memória.</b> Média $\pm$ EP dos escores de retenção do teste de memória recente (TMR), obtidos em duas oportunidades (março e agosto de 1989), de indivíduos treinados e testados imediatamente (teste I) e 24 h após o treino (teste II). ...	87
Figura 7.	<b>Resposta do TMR a diferentes intervalos entre treino e teste.</b> Média $\pm$ EP dos escores de retenção no TMR de 14 indivíduos avaliados imediatamente (teste I) e 24 h e 48 h após (teste II) o treino. ....	91
Figura 8.	<b>Resposta do TMR a diferenças de faixa etária.</b> Média $\pm$ EP dos escores de retenção no TMR de indivíduos jovens e idosos, realizado imediatamente (teste I) e 24 h após (teste II) o treino. ....	95
Figura 9.	<b>Resposta do TMR a diferenças de nível de instrução.</b> Média $\pm$ EP dos escores de retenção no TMR de indivíduos de baixo e de alto nível de instrução, realizado imediatamente (teste I) e 24 h após (teste II) o treino. ....	98
Figura 10.	<b>Sensibilidade do TMR a diferenças na integridade da função da memória.</b> Média $\pm$ EP dos escores de retenção no TMR de indivíduos controle, de pacientes não-amnésicos e de pacientes amnésicos, realizado imediatamente (teste I) e 24 h após (teste II) o treino. ....	102

## RESUMO

O sistema nervoso é capaz de alterar seu padrão de respostas diante da ocorrência de alterações do meio. A essa propriedade dá-se o nome de plasticidade. O aprendizado e a memória incluem-se entre os fenômenos de plasticidade. O aprendizado como sendo a aquisição de novos padrões funcionais e a memória, como o armazenamento e evocação desses padrões. A memória, especificamente, pode ser classificada pelo tempo transcorrido entre a sua aquisição e o momento da evocação, em memória imediata, memória recente e memória remota. Os mecanismos de formação e acesso a memória incluem tres processos: a seleção de informações, a consolidação das mesmas após o processo inicial de aquisição e, por último, o processo que possibilita o acesso às informações armazenadas, chamado de evocação. Foram denominados sistemas moduladores aqueles envolvidos nos fenômenos de facilitação ou prejuízo da memória, os quais são sensíveis a tratamentos comportamentais e/ou farmacológicos aplicados pós-treino e/ou pré-teste. A teoria da dependência de estado postula que uma informação adquirida em um determinado contexto neuro-humoral será melhor evocada se, no período da evocação, o contexto neuro-humoral for semelhante ao que existia no momento da aquisição da informação.

Estímulos ambientais que provocam um desequilíbrio biológico são conhecidos como "estressores", enquanto que a resposta do organismo a esses estressores foi definida como "estresse". O estresse induz a alterações cardio-vasculares, metabólicas e imunológicas, além de modificações na atividade neuronal e comportamental. Na realidade, o organismo desenvolve reações de maneira a preservar o estado psicobiológico, e mecanismos de resistência, de resolução ou de impedimento do estímulo estressor são ativados. O exercício físico é uma forma peculiar de estresse, onde são necessários ajustes em praticamente todos sistemas do organismo. Esses ajustes são regulados basicamente pelo sistema nervoso e endócrino, os quais recebem estímulos químicos, térmicos e mecânicos associados à atividade neuro-muscular. Por conseguinte, sistemas hormonais e neuro-humorais são alterados em decorrência do estresse do esforço muscular, tanto a nível periférico como a nível central. Coincidentemente, muitos desses sistemas constituem os sistemas moduladores da memória.

Assim, o objetivo desse trabalho foi verificar se as alterações hormonais e neuro-humorais causadas pelo exercício físico eram capazes de influenciar a modulação da memória remota, recente e imediata. Foram utilizados dois protocolos de exercício físico em cicloergômetro. O primeiro era um exercício submáximo prolongado (60 min) e o segundo, um exercício intenso de curta duração (5 min). O primeiro protocolo foi utilizado 10 min antes dos testes de memória remota serem aplicados. No entanto, não foi observada qualquer diferença significativa no desempenho dos testes. O mesmo foi feito com o segundo protocolo. Também não se observou qualquer alteração nos resultados. Logo, sugere-se que as alterações hormonais/neuro-humorais causadas pelo exercício físico em cicloergômetro, seja ele submáximo prolongado ou intenso de

curta duração, não são capazes de influenciar na evocação da memória remota.

Verificou-se, a seguir, uma possível influência de um exercício físico intenso em cicloergômetro (segundo protocolo) sobre a memória recente. Com a utilização do exercício nos períodos pós-treino e pré-teste, criou-se uma situação hormonal e neuro-humoral peculiar, pois provavelmente as substâncias liberadas pelo exercício físico se adicionaram àquelas liberadas pelos processos moduladores da memória no momento do armazenamento/consolidação (pós-treino) e da evocação (pré-teste), o que, por sua vez, deve ter levado a uma situação de dependência de estado. Ou seja, a liberação de substâncias inerente ao exercício físico no momento pré-teste tornou-se imprescindível para que houvesse uma boa evocação. LOGO, sugere-se que a dependência de estado criada pelo exercício físico é semelhante àquela criada por tratamentos comportamentais e/ou farmacológicos estudada em animais de experimentação.

O teste de memória recente referido acima foi criado para esse trabalho e consistia de figuras de silhuetas de torres e igrejas. Assim, foram realizados cinco experimentos, onde se constatou a reprodutibilidade do teste, em um período de 5 meses, além da sua sensibilidade a diferenças de faixa etária, nível de instrução e integridade de função da memória. Ao mesmo tempo, não houve diferença no desempenho com intervalos entre treino e teste de 24 h e de 48 h. LOGO, o teste de memória recente desenvolvido nesse trabalho pode ser considerado útil para avaliar os efeitos de tratamentos comportamentais e/ou farmacológicos sobre a memória recente, desde que os grupos de indivíduos a serem testados sejam homogêneos em termos de faixa etária, nível de instrução e integridade de função da memória.

Por último, verificou-se a influência de um exercício físico intenso de curta duração (segundo protocolo) sobre a memória imediata. O exercício era realizado imediatamente antes de serem aplicados tres tipos de testes de memória imediata. Não foi observada qualquer alteração no desempenho desses testes. Esses resultados apontam para uma preponderância do contexto cognitivo no período imediatamente após a aquisição da informação, sobre uma possível alteração do contexto neuro-humoral e hormonal causada pela atividade física.



**CAPÍTULO I: REVISÃO DA LITERATURA**

## O APRENDIZADO E A MEMÓRIA

Diferente de outros sistemas que funcionam de maneira invariante, como as máquinas e os computadores em geral, o sistema nervoso é o mais versátil sistema conhecido, graças à sua incomparável capacidade de alterar rapidamente o seu padrão de respostas diante da repetição de situações semelhantes ou da ocorrência de situações novas (231). Essa propriedade que o sistema nervoso tem de mudar seus padrões de funcionamento denomina-se plasticidade neural (24, 157, 231). Incluem-se entre os fenômenos de plasticidade os processos de aprendizado e memória. Infere-se como sendo aprendizado a aquisição de novos padrões funcionais a nível de sistema nervoso, como consequência da apresentação de uma situação nova ou repetida e expressa por mudanças de respostas do organismo. A capacidade que o organismo tem de armazenar e evocar esses novos padrões denomina-se memória (104, 107, 108).

A habilidade de aprender e lembrar de informações baseadas em experiências é essencial para a sobrevivência. Não é possível haver memória sem que haja aprendizado (231). O inverso também não deixa de ser verdadeiro. Não se teria como explicar as curvas crescentes de aprendizado sem considerar que, durante esse processo, inicia-se a memorização (24). A memória implica em mudança de comportamento do sistema e só pode ser avaliada através desta mudança. Portanto, a partir da evocação, mensurada através de alterações comportamentais ou do reconhecimento de palavras, faces, locais ou eventos, infere-se a existência dos processos de

aquisição e armazenamento (107,108). Contudo, nenhum desses processos seria possível sem que houvesse experiência. Pode se dizer, então, que as experiências são capazes de influenciar os padrões comportamentais.

Há varias maneiras de classificar os diferentes tipos de memória. Uma delas leva em consideração o tempo transcorrido entre sua aquisição e o momento da evocação (107,157,211). Na memória imediata, esse tempo é de segundos a minutos, na memória recente, de horas ou poucos dias, enquanto que a memória remota é aquela com um intervalo de tempo entre a aquisição e a evocação de semanas, meses ou anos. Não há evidências de que esses tipos de memória representem processos diferentes. É provável que a distinção se deva a influências sobre a evocação, de substâncias liberadas durante a aquisição. Assim, a memória imediata ocorre sob a influência direta dessas substâncias, enquanto que essa influência é menor quando se mede a memória recente e nula quando se mede a memória remota (107,157). Muitos testes de memória foram desenvolvidos com base nessa classificação (28,211). Hoje em dia, sua aplicação não se restringe apenas a finalidades experimentais, mas também a clínico-diagnósticas (27).

Ainda não se conhecem as verdadeiras bases biológicas de como a memória é adquirida, armazenada e evocada. O que se pode inferir é que esses processos são inerentes a muitas áreas ou subsistemas cerebrais, inclusive a nível subcortical. Atuam de forma disseminada e redundante, não sendo uma função exclusiva de alguma região (104). Mesmo assim, estudos com lesões sugerem que

subsistemas separados podem processar memórias diferentes (229).

## 1. Os processos da memória

Para se entender os mecanismos de formação e evocação das memórias, tres processos fundamentais serão descritos: a seleção das informações, a consolidação das mesmas após o processo inicial de aquisição e, por último, o processo que possibilita o acesso as informações armazenadas, chamado de evocação (104).

### 1.1. O processo de seleção

O cérebro seleciona e consolida um número muito menor de informações em comparação ao número de informações proveniente das experiências captadas pelos nossos sentidos. O hipocampo é uma das estruturas mais importantes no processo de seleção das informações a serem armazenadas (220). Por um lado, ele tem a função de informar a seus sítios de projeção que se trata de uma experiência ou ambiente novo (79). Por outro, o hipocampo ativa, através do fórnix, neurônios B-endorfinérgicos localizados no hipotálamo médio-basal que se projetam a núcleos vinculados a modulação dos processos da memória (181). Propõe-se que a B-endorfina, sendo um neuro-modulador inibitório, bloquearia duas importantes aferências do sistema septo-hipocampal: o sistema colinérgico proveniente do septo e o sistema noradrenérgico do locus ceruleus ao hipocampo (94,155). Assim, poder-se-ia lidar com poucas informações selecionadas, facilitando a análise da situação ambiental e a escolha da melhor estratégia para enfrentá-la.

Portanto, a ativação do sistema beta-endorfinérgico cerebral pela detecção da novidade exerce um papel modulador seletivo sobre a memória da informação. É provável que outros sistemas que possuem uma atividade inibitória, como o sistema GABAérgico, exerçam um papel no processo de seleção das informações a serem armazenadas (130,173).

### 1.2. O processo de consolidação

Não deixa de ser um paradoxo interessante o fato de que uma memória recentemente adquirida, ao mesmo tempo que é forte, porque reflete precisamente a experiência que a criou, também seja lábil, porque é suscetível a muitas influências disruptivas. Com o passar do tempo, se, por um lado, há um enfraquecimento da memória (perdem-se informações), por outro, cria-se uma maior resistência a essas influências disruptivas (171).

Na realidade, as memórias não são adquiridas de imediato, na sua forma definitiva. Seu registro não acaba logo no instante da aquisição, pela simples razão de que as experiências também não terminam (109,127). As memórias são facilmente alteradas, particularmente no período logo após a aquisição, quando existe uma maior suscetibilidade a influências tanto externas como internas (77,109,170). Essa suscetibilidade sugere a existência de um mecanismo que regula o armazenamento das informações (44,76,167,168,169).

Os primeiros a chamarem a atenção para a labilidade do período que se segue à aquisição foram Müller & Pilzecker em 1900 (98,109). Eles propuseram que o traço da memória necessitaria de um certo período para ser consolidado, passando de um estado lábil para um estado estável. A palavra consolidação foi utilizada no sentido de "fortalecer, tornar sólida a nova informação aprendida" (109). Posteriormente, a hipótese de consolidação da memória foi desenvolvida por outros autores (98,164,165,208,218,219,244). Eles observaram que, nesse período, as memórias são suscetíveis a influências de sistemas endógenos hormonais e neuro-humorais, responsáveis, pelo menos em parte, pelo fortalecimento do traço.

Por outro lado, evidências recentes sugerem que tratamentos administrados após a aquisição da informação não só podem ter uma ação de fortalecimento, mas também podem se adicionar à informação adquirida, transformando-a (98,125,153,219). Sendo assim, outras informações, tanto de cunho cognitivo (110,111,152), quanto farmacológico (substâncias endógenas ou drogas -109), podem se incorporar à informação original, formando, então, um registro de memória diferente daquele que o momento inicial da experiência por si deixaria. Portanto, o termo consolidação abrange não só a idéia de fortalecimento do traço de memória, como também o conceito de incorporação de várias informações, tanto farmacológicas como cognitivas, em um só registro de memória (105,111,114,127). Atualmente, tem-se um considerável número de evidências sobre o papel modulatório das respostas neuroendócrinas na memória, também chamadas de pós-efeitos dos estímulos provenientes da experiência (109,132,167,

168).

Foram denominados "sistemas moduladores" aqueles envolvidos nos fenômenos de facilitação ou prejuízo da memória, os quais são sensíveis a tratamentos comportamentais ou farmacológicos aplicados imediatamente após a aquisição ou no período que antecede a evocação (108,109,167,168). Esses tratamentos ocasionam alterações na biossíntese, secreção e/ou metabolismo de sistemas centrais, possivelmente interagindo a nível de amígdala (106,149,171). São eles: sistema noradrenérgico, do locus ceruleus a amígdala (74); sistema B-endorfinérgico, do hipotálamo ao septo, amígdala e locus ceruleus (96,98,165); sistema colinérgico, do núcleo basalis de Meynert à amígdala e do septo ao hipocampo (7,15,38,95,100).

Evidências recentes mostram que outros sistemas cerebrais, inclusive de maior abrangência em termos quantitativos, também exercem um papel fisiológico nos processos moduladores da memória. São eles: o sistema glutamatérgico (151) e o sistema GABAérgico (173). Este último, por sua vez, é modulado alostericamente por benzodiazepínicos endógenos, os quais facilitam a transmissão do GABA (35,112,113,119,192,193,194,223).

A nível periférico, estão envolvidos os hormônios liberados em resposta ao estresse: adrenalina, adrenocorticotrofina (ACTH) e vasopressina (37,44,45,50,70,75,165,174). Os efeitos de tais hormônios também são mediados por neurônios noradrenérgicos na amígdala (99,149,166,171). Sabe-se que a administração

periférica de doses baixas de adrenalina ou ACTH é seguida de uma depleção moderada de noradrenalina central e causa facilitação da memória em animais (104,108). Já, a administração de doses mais altas é seguida de uma depleção muito maior e causa amnésia (74). Esses achados sugerem a existência de um nível ótimo de liberação noradrenérgica para o processamento da memória. Entretanto, ainda não são conhecidas as vias reflexas através das quais se dá essa relação periférica-central. Sabe-se apenas que as vias incluem a formação reticular mesencefálica (108).

O estudo dos processos moduladores da memória com animais de laboratório envolve a aquisição de comportamentos não naturais ou a supressão de respostas inatas (107,108,109). Denomina-se "tarefa" o procedimento comportamental que envolve a colocação do animal em determinado ambiente, expondo-o a estímulos específicos para produzir a emissão ou supressão da resposta desejada. A primeira exposição a determinada tarefa é chamada de "sessão de treino", e a reexposição a essa tarefa é chamada "sessão de teste". A partir da evocação, medida pelo desempenho na sessão de teste, infere-se a memória do animal para a tarefa em estudo.

Pode-se dizer que tratamentos aplicados após o treino (ditos pós-treino) que facilitam a memória influem no processo de consolidação, fortalecendo o traço. Já, os tratamentos pós-treino que causam amnésia afetam o processo de consolidação influenciando o funcionamento de sistemas moduladores inibitórios, como o sistema GABAérgico (130,173) ou agindo através da incorporação de



informação farmacológica ou comportamental a cada tarefa (109). Neste último caso, os mesmos tratamentos utilizados no período que antecede ao teste (ditos pré-testes) são capazes de reverter a amnésia (98). A evocação é insuficiente se esses tratamentos estiverem ausentes no momento do teste (ver "Dependência de estado", página 12). Os sistemas moduladores da memória podem atuar independentemente ou interagir uns com os outros; têm uma ação tempo-dependente e possuem uma curva dose-efeito em U-invertido (com exceção da B-endorfina), em que doses baixas a moderadas facilitam a consolidação e doses altas resultam em um efeito depressor, mas que pode ser revertido se as substâncias utilizadas no período pós-treino são também administradas pré-teste (164,167, 168).

Uma outra classe de opióides, as encefalinas, também tem uma influência, na maioria das vezes, inibitória sobre a memória (160). Entretanto, seu mecanismo de ação ainda não é bem conhecido e não se sabe se essas substâncias possuem alguma função fisiológica sobre o comportamento. Estudos demonstram que o local de ação das encefalinas pode ser tanto central como periférico, inclusive sugerindo uma ação paralela e independente nos dois compartimentos (160).

É bastante provável que os mecanismos de aprendizado e memória também sejam afetados por processos não-específicos que ocorrem concomitantemente e de forma inseparável aos primeiros (77,98). Estes refletiriam o grau de estresse ou alerta associado à experiência (76,124,165). O sistema difuso de projeção de

neurônios noradrenérgicos parece especialmente adequado para atuar de maneira a reforçar informações que possuam um caráter significativo, como experiências emocionalmente importantes (88). Poder-se-ia dizer que a modulação da memória depende, em parte, da importância da experiência vivenciada pelo indivíduo, refletida por suas conseqüências neuro-humorais e hormonais (171). É bastante conhecido o efeito facilitador da memória por drogas estimulantes do sistema nervoso central, como a anfetamina, nicotina, estriquinina e outros, que provavelmente atuam amplificando o estado de alerta inerente aos processos de aprendizado (101,109)..

### 1.3. O processo de evocação

Provavelmente, para preservar o bom funcionamento do pensamento e mesmo das emoções, mais esquecemos do que lembramos. Entretanto, quando lembramos, não evocamos as informações isoladas, mas em forma de blocos ou arquivos que se formam basicamente durante e após cada experiência, amalgamando várias memórias simultâneas e consecutivas (127,157,182). Esses registros se originam justamente da peculiaridade que tem cada memória isolada de incorporar informação adicional (127).

No momento em que há a evocação de informações ou de arquivos de memória, imagina-se que ocorra um processo de reconstrução dos mesmos, repetindo quase que integralmente o momento de sua construção, quando a memória foi adquirida, armazenada e consolidada (127,167,168). É razoável pensar, então,

que as memórias não são evocadas espontaneamente. Na realidade, é necessário um conjunto de estímulos, geralmente semelhantes à experiência, de caráter cognitivo ou neuro-humoral e hormonal e que funcionam como dicas, para que se torne possível a evocação da informação armazenada (103,104,109,127). Nesse momento, os sistemas moduladores também causam alterações, mas de menor proporção, quando comparadas com aquelas do período de aquisição da informação (109).

No processo de evocação é possível que também haja uma estratégia de lembrança, em termos de seleção da informação a ser evocada, distinguindo os sinais importantes e inibindo os não importantes. Dependendo, então, do objetivo da tarefa, há uma seleção dos componentes sensoriais ou lógicos do material armazenado, os quais passam a ser encaixados em sistemas apropriados. Essa abordagem dos mecanismos de memória, mostra que, longe de ser simples e passivo, o processo de evocação é de natureza complexa e ativa (154).

A exposição a uma parte da informação facilita a evocação do todo (127,213,219). Essa idéia nos remete ao fenômeno de "priming". Este consiste na apresentação de uma parte da configuração de determinado material verbal ou não-verbal, sendo que essa apresentação, por si só, possibilita o indivíduo a lembrar do restante da informação (236,238). Ter fragmentos da informação a nível consciente facilita a "reconsolidação" (219) ou a "reconstrução" (127) e, conseqüentemente, o acesso à memória. Um aspecto interessante em humanos é que, tal como o "priming", a

novidade, talvez como consequência de uma possível liberação de B-endorfina, melhora o desempenho da memória não só de indivíduos hígidos (171) como também de pacientes com amnésia severa, levando-o a níveis normais ou quase normais (28,157). Isto sugere que a síndrome amnésica humana decorre, em parte, de uma falha de um ou mais sistemas neuro-humorais e/ou hormonais responsáveis pela evocação, já que a utilização de artifícios, no caso, a novidade, é capaz de resgatar o material armazenado (102,157,235).

## 2. A dependência de estado

Uma informação adquirida em um determinado contexto neuro-humoral será melhor evocada se, no período da evocação, o contexto neuro-humoral for semelhante ao que existia no momento da aquisição da informação (98). É o que se denomina de "Dependência de estado". Isto não implica necessariamente em liberação simétrica do hormônio ou neuromodulador em relação aos períodos da aquisição e evocação (98,188). Este é um conceito puramente farmacológico, mas sugere a existência de sistemas fisiológicos responsáveis pelo estabelecimento e expressão desse fenômeno (188). Diferentemente do fenômeno de "priming", as substâncias farmacológicas que criam uma dependência de estado não são capazes, por si só, de evocar a informação armazenada. Apenas facilitam sua evocação (109).

A primeira postulação formal da hipótese da dependência de estado endógena foi feita por Zornetzer em 1978 (244):

"Na formação normal da memória, o padrão

específico de alerta no cérebro, no momento da aprendizagem, pode se tornar um componente integral da informação armazenada. A representação neural desse padrão específico de alerta pode depender do padrão de atividade gerada pelos sistemas colinérgicos, catecolaminérgicos e serotoninérgicos do tronco cerebral. É esse estado de padrão cerebral existente no momento da formação da memória que deve ser reproduzido, pelo menos aproximadamente, no momento da evocação, de maneira que a informação armazenada seja elaborada."

A teoria da dependência de estado foi postulada a partir de constatações mais antigas de Overton, Kety e Spear, nas décadas de 60 e 70 (98). Mais tarde, Izquierdo, em 1980, e Riccio & Concannon, em 1981, adicionaram a B-endorfina e o ACTH, respectivamente, à lista de substâncias propostas por Zornetzer (98,208,244).

2.1. O papel da B-endorfina central na memória: uma dependência de estado fisiológica

Muitos achados levaram Zornetzer (244) a postular um papel fisiológico para os processos de dependência de estado endógena causados por alterações no nível de atividade de sistemas de neurotransmissores, no processamento da memória normal. Estudos recentes evidenciaram que hormônios e neurotransmissores liberados depois do treino podem induzir o fenômeno de dependência de estado e que isto, de fato, desempenha um papel fundamental na regulação dos processos da memória (115,116,117).

Há evidências de que a dependência de estado estabelecida no período pós-treino pela B-endorfina seja um fenômeno

fisiológico. No rato (120,121,128,230) e, provavelmente, em humanos (27,28,171), as experiências novas são seguidas pela liberação de B-endorfina cerebral, evidenciada por uma depleção de seus níveis (126). O contexto neuro-humoral determinado pela liberação de B-endorfina se incorpora ao contexto induzido pela aquisição de informações no treino (97). A administração no período pré-teste de B-endorfina (124) ou de drogas (122) que levam à sua liberação (altas doses de adrenalina, ACTH e outros) ou a exposição a uma outra novidade (28,171) melhoram a evocação. A presença de B-endorfina na hora do teste facilita a recuperação de parte da informação adquirida (126). Assim, sugere-se que a ativação do sistema B-endorfínico pela novidade determina a evocabilidade fisiológica daquilo que foi aprendido (97).

É importante salientar que a depleção da B-endorfina cerebral não ocorre em resposta à dor ou ao estresse, mas sim, por uma resposta à novidade (97,126). Esse mecanismo só poderá ser expressado novamente 6 h após o treino, quando os níveis centrais de B-endorfina se recuperam aos valores normais (123). Antes desse período, a evocação depende de pelo menos dois mecanismos. Um neural que atua sobre a evocação imediata e um neuro-humoral, dependente de adrenalina, ACTH e provavelmente de outras substâncias, responsável pelo efeito facilitador da memória (123).

## 2.2. Os mecanismos da dependência de estado

Os hormônios do estresse (adrenalina, ACTH e vasopressina), quando liberados ou administrados pós-treino em doses ou

concentrações moderadas, facilitam a consolidação (76,118). Em doses ou concentrações maiores, essas substâncias, assim como a B-endorfina, incorporam-se como informação farmacológica aos estímulos da própria tarefa recém aprendida (115,116,117). Nesse último caso, seu efeito pós-treino é amnésico, mas essa amnésia é revertida por uma nova administração desses hormônios no momento do teste (98,115,116,117,123).

Uma questão a ser esclarecida é se realmente seria o efeito do próprio hormônio que se incorpora à informação, criando uma dependência de estado, ou se há liberação de B-endorfina como consequência da presença dessas substâncias, criando uma dependência de estado não aos hormônios do estresse em si, mas sim, à B-endorfina. Sabe-se que altas doses de adrenalina, ACTH e possivelmente de vasopressina liberam B-endorfina cerebral (59,122).

Izquierdo e McGaugh (122) demonstraram que as duas alternativas não se excluem. No que se refere à dependência de estado à adrenalina, foi observado que seu efeito amnésico pós-treino é revertido pela administração da mesma droga, no período pré-teste, 3 h após a aquisição, tempo em que o sistema B-endorfinérgico ainda não está restabelecido. Já, a favor da possibilidade da adrenalina liberar B-endorfina e, como consequência dessa liberação, criar uma dependência de estado, foi visto que o efeito anti-amnésico pré-teste da adrenalina, do ACTH e também da vasopressina (26) é revertido por antagonistas opióides, naloxone e naltrexone, sugerindo que esse mecanismo é modulado por

um sistema opióide (26,122). Esses achados sugerem que a dependência de estado parece ser induzida não só por B-endorfina, mas também pelos próprios hormônios do estresse.

Ainda não foi estabelecido, contudo, se a dependência de estado causada pelos hormônios do estresse (adrenalina, ACTH ou vasopressina) é considerada fisiológica ou ocorre somente quando as substâncias são administradas em doses altas (109). Sabe-se apenas que esses hormônios são liberados em resposta ao estresse ou alerta inerente a cada situação aprendida e não em resposta à novidade (98,167,168,170).



## O ESTRESSE E O EXERCÍCIO FÍSICO

### 1. O estresse

O distúrbio da homeostase do organismo por fatores externos e os seus conseqüentes mecanismos de defesa (189) têm despertado interesse desde antes da década de 30, com os estudos de Selye, Cannon, Mason e outros (6,49,189,199). A resposta do organismo a estímulos ambientais depende, em grande parte, das conseqüências potenciais desses estímulos no seu bem estar. Se tais estímulos desafiam o equilíbrio biológico, mecanismos adaptativos, como ajustes fisiológicos e comportamentais, devem ser ativados de maneira a restituir o estado original (5). Os estímulos que provocam esse desequilíbrio ficaram conhecidos como "estressores", enquanto que a resposta do organismo a estes estressores foi definida por Selye como "estresse" (49). Entretanto, apesar dos anos de pesquisa e do termo ter aceitação universal, o estresse ainda não foi compreendido na sua totalidade, tanto no que se refere as suas alterações neuroquímicas e hormonais, quanto no que tange à determinação do próprio conceito (49).

Selye (5,6,49), em 1936, observou que animais expostos a uma grande variedade de agentes ou tratamentos nocivos desenvolviam um padrão de certa forma estereotipado de distúrbios fisiológicos, que designou como "Síndrome Geral de Adaptação". Na época, Selye enfatizou a natureza não-específica dessa resposta. Hoje em dia, propõe-se uma resposta hormonal estresse-específica, já que as reações do organismo não são uniformes frente as diversas situa-

ções em que a demanda é elevada (199). As alterações estudadas por Selye foram baseadas no aumento da atividade adreno-cortical. Contudo, no homem, apesar da maioria das condições de estresse provocar uma elevação dos níveis de corticóides circulantes, há situações consideradas estressantes em que tais elevações não ocorrem (49,199,204). Assim, conceituar estresse apenas salientando a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) torna-se insuficiente. Isto não impede que a medida dos níveis plasmáticos de glicocorticóides seja considerada um dos parâmetros mais adequados para quantificar o estresse (199).

Anteriormente a Selye, no ano de 1911, Cannon e De la Paz demonstraram que a medula adrenal responde a fatores psicológicos. Eles observaram que essa estrutura funcionava em conjunto com o sistema nervoso simpático, de maneira que ambos eram ativados em situações de emergência. Em 1928, Cannon atribuiu ao sistema nervoso simpático a função de preparar o animal para a fuga ou para o ataque. Mais tarde, Mason demonstrou que a resposta ao estresse também era causada por um alerta emocional, acompanhado de uma ativação integrada do sistema psiconeuroendócrino (189).

O estresse induz a uma ampla variedade de respostas, incluindo alterações cardiovasculares, metabólicas e imunológicas (19), como também modificações na atividade neuronal e comportamental (189,204). Essas alterações, em parte, têm como base o aumento da atividade secretória de várias glândulas endócrinas, como a hipófise, o córtex e medula da suprarrenal (163). Dessa maneira, o estresse atua de forma a preservar o estado psicobioló-

gico, induzindo reações de resistência, de resolução ou de impedimento do estímulo estressor. Se esses mecanismos não são corretamente acionados, pode resultar em uma condição de estresse crônico e, por conseguinte, em um estado de doença do organismo (189). O estresse crônico está envolvido na gênese de diferentes estados patológicos, desde distúrbios físicos até desordens neuropsiquiátricas (204). Na verdade, a diversidade dos efeitos do estresse é uma indicação de sua importância como estímulo fisiológico (204).

Entre as várias respostas a elevadas demandas físicas e/ou psíquicas, pode-se salientar a ativação do sistema HPA e do sistema simpato-adrenomedular (SA), a relação entre ambos e os correlatos centrais e periféricos desta ativação (5,6,49). Contudo, não está claro se para toda situação de estresse existe uma resposta padronizada de ambos os sistemas (49). O que se sabe é que a ativação dos dois sistemas HPA e SA, é interdependente, complementar e redundante (49). É bem documentado o efeito ativador dos glicocorticóides sobre as catecolaminas na medula adrenal, especialmente sobre a ativação da feniletanolamino N-metiltransferase, a enzima responsável pela produção de adrenalina a partir de noradrenalina (6,49). Em geral, os glicocorticóides parecem modular as alterações em receptores ou suas ligações em efetores intracelulares. Também foi visto que a síntese de catecolaminas é estimulada por ACTH e que o inverso é verdadeiro (6). Contudo, sabe-se que a noradrenalina tem um efeito inibitório sobre o hormônio liberador de corticotrofina (CRH - 6). Maickel, em 1967, observou que certos tipos de adaptação do sistema catecolaminérgico requerem a presença de níveis elevados de glicocorticóides

(49). É importante salientar que as alterações fisiológicas do estresse não se restringem aos sistemas descritos acima, mas também envolvem alterações de outros hormônios, como a prolactina, o hormônio do crescimento e a vasopressina.

O cérebro, por sua vez, é um órgão de grande importância quanto a capacidade de resistir ao estresse (49). Apesar da idéia de que ele funciona independentemente, na atualidade sabe-se que hormônios secretados na periferia têm efeito a nível cerebral e, por conseguinte, sobre o comportamento. Peptídeos administrados periféricamente tem acesso direto ao cérebro através do sistema porta-hipofisário, na eminência média, na área postrema, no 4º ventrículo e no órgão subfornical, lugares onde não existe barreira hemato-encefálica. Paralelamente, esses mesmos peptídeos existem a nível central, de forma independente, assim como também há um sistema catecolaminérgico central (5,49).

De um ponto de vista fisiológico, o cérebro responde a uma situação estressante através de alterações neuroquímicas diversas. Pode-se dizer que essas alterações são específicas para o tipo de estresse, com exceção das alterações neuro-humorais relativas ao estado de alerta, que se caracterizam por uma reação inespecífica do sistema nervoso central, concomitante a todo processo de estimulação do mesmo. Após o registro do estímulo, diz-se que o cérebro apresenta contra-respostas, isto é, aquelas destinadas a neutralizar o estressor. Há ainda respostas adaptativas, envolvendo a aquisição e a habituação à situação vigente e as respostas de regulação hormonal que ocorrem concomitante a todo

esse processo (49).

## 2. O exercício físico

O exercício muscular envolve tanto a intrincada coordenação neuromuscular dos movimentos corpóreos, como os muitos ajustes complexos de metabolismo, respiração e circulação, abrangendo praticamente todo o organismo. Para assegurar rapidez e precisão nos ajustes decorrentes das necessidades orgânicas, uma multiplicidade de mecanismos está envolvida na regulação de cada um desses sistemas. Essas regulações compreendem tanto o sistema nervoso como o endócrino. Estes, por sua vez, são ativados através de estímulos químicos, térmicos e mecânicos associados com a própria atividade neuromuscular. Assim, um indivíduo em exercício tem que suprir os seus músculos com material metabólico proveniente dos pulmões, fígado e intestino, através do sistema circulatório, e manter a homeostase química, transportando os metabólitos do trabalho para os pulmões, rins e pele para a excreção (210).

Força muscular pode ser definida como a força ou tensão que um grupo muscular consegue exercer contra uma resistência, em esforço máximo (62). Entre os tipos básicos de contração muscular, existe a contração isotônica e a contração isométrica. Na contração isotônica, também chamada de concêntrica ou dinâmica, o músculo se encurta com tensão variável ao deslocar uma carga constante. Essa tensão depende do comprimento do músculo, do ângulo de tração do músculo sobre o esqueleto e da velocidade do encurtamento da fibra. Na contração isométrica ou estática, desenvolve-se

tensão, porém não existe mudança no comprimento do músculo. A razão do não encurtamento do músculo reside no fato de que a resistência externa contra qual o músculo está exercendo pressão é maior que a tensão máxima (tensão interna) que o músculo consegue gerar (62).

A fonte energética de uso imediato para a realização de toda atividade dos seres humanos, assim como da maioria dos outros sistemas biológicos, provém da desintegração de um único composto químico, a adenosina trifosfato (ATP). A produção metabólica de ATP pelo músculo ou por outras células resulta da energia liberada através da desintegração dos alimentos e de outros compostos e consiste numa série de reações químicas tanto anaeróbicas (sem a participação de oxigênio) quanto aeróbicas (com a participação de oxigênio). O fato do ATP ser fornecido anaeróbica ou aerobicamente aos músculos depende da intensidade e duração da atividade realizada (42).

O exercício físico pode ser classificado pela sua intensidade (leve, moderado e intenso) ou duração (prolongado ou de curta duração) (210). Contudo, todos esses grupos inserem-se em uma classificação mais abrangente, baseada na ativação metabólica a partir do esforço realizado. Classifica-se um exercício como "aeróbico", quando a maior parte do substrato energético utilizado durante o trabalho físico passa por um processo oxidativo para que haja liberação de energia, ou "anaeróbico", quando há pouca participação do oxigênio no metabolismo energético (206,207).

As respostas metabólicas e ventilatórias tem sido classicamente usadas como um índice de capacidade para o exercício prolongado e como um ponto de referência do esforço físico realizado (205). De acordo com a terminologia proposta por Kindermann em 1979 (9,205,206,207), em relação à resposta do lactato a exercícios progressivos, o "limiar aeróbico" corresponde ao ponto acima do qual o lactato se eleva sistematicamente além dos valores basais, juntamente com um aumento da ventilação, de maneira desproporcional ao consumo de oxigênio. O "limiar anaeróbico", por sua vez, é identificado como a segunda quebra da resposta do lactato ao exercício físico progressivo, também acompanhado de um aumento da ventilação, só que desta vez desproporcional à taxa de elevação de gás carbônico. Acima desse limiar, ocorre um acúmulo de lactato, indicando que o seu aparecimento é maior do que sua taxa de remoção e a contribuição da glicólise anaeróbica é apreciável (206,207).

O gasto energético de uma atividade física também pode ser mensurado indiretamente pelo consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ) (42,210). Nesse caso, refere-se ao esforço físico como submáximo, máximo e supramáximo. É submáximo quando não é atingido o consumo máximo de oxigênio ( $\dot{V}O_{2max}$ ), e máximo quando atinge esse limiar e supramaximo quando o ultrapassa. O  $\dot{V}O_{2max}$  de um indivíduo refere-se a seu nível máximo de liberação aeróbica de energia para o trabalho. Pode ser definido como a taxa máxima com que o oxigênio é consumido. Também é chamada de "potência aeróbica máxima". O  $\dot{V}O_{2max}$  é alcançado no segundo ou terceiro minuto de um exercício intenso envolvendo grandes grupos musculares, no qual as necessi-

dades energéticas de trabalho excedem sua capacidade máxima de metabolismo aeróbico (210). Durante o trabalho submáximo, a intensidade constante do  $\dot{V}O_2$  é proporcional à intensidade de trabalho (42,210). A razão constante de  $\dot{V}O_2$  durante um trabalho submáximo é suficiente para fornecer, através da oxidação, a energia do metabolismo basal e mais toda a energia necessária para executar a atividade (210). A única deficiência no suprimento de oxigênio para esse tipo de trabalho é o "déficit de oxigênio" que ocorre nos primeiros minutos (42,210).

É importante salientar a relação existente entre os diferentes momentos de um exercício físico referentes ao limiar aeróbico e ao  $\dot{V}O_{2max}$ . Em indivíduos não treinados, o limiar aeróbico ocorre em torno de 55% do  $\dot{V}O_{2max}$ , enquanto que, em atletas treinados aerobicamente, aquele surge por volta de 70% do  $\dot{V}O_{2max}$ , atingindo níveis de 85% em atletas altamente treinados (210). Verifica-se também que, mesmo após ter-se ultrapassado o limiar anaeróbico, por um certo período de tempo, o exercício físico ainda é considerado submáximo em relação ao  $\dot{V}O_{2max}$ . Margaria, em 1964 e Seeherman e colaboradores, em 1981, sugerem, inclusive, que a glicólise anaeróbica contribui significativamente para o sistema energético somente em intensidades acima do  $\dot{V}O_{2max}$  (206).

Normalmente, mede-se o custo energético de uma atividade física pelo  $\dot{V}O_2$  (42,210) ou pela verificação da curva de lactato (9,207). Porém, outros métodos também são capazes de refletir o custo energético, entre eles a frequência cardíaca, desde que as cargas sejam submáximas em relação ao  $\dot{V}O_{2max}$  e inferiores ao



limiar anaeróbico (205). Essa variável se relaciona linearmente com o trabalho ou com a potência realizada e com a quantidade de oxigênio consumido por minuto. Observa-se, entretanto, que esse aumento pode diminuir imediatamente antes de ser alcançado um nível de esforço correspondente aos valores máximos citados acima. Estudos recentes (205) propõem, inclusive, que o limiar anaeróbico seja estimado pela identificação da intensidade do exercício físico em que há uma quebra da linearidade da resposta da frequência cardíaca. Contudo, ainda é necessário maiores investigações para confirmar esse achado.

Na transição do repouso ao esforço intenso, a frequência cardíaca aumenta rapidamente, atingindo níveis de 160 a 180 batimentos por minuto. Em períodos curtos de exercício quase máximo, a frequência cardíaca é capaz de se elevar a níveis de 200 batimentos por minuto em indivíduos jovens. A aceleração da frequência cardíaca, em uma primeira fase, deve-se à supressão da ativação vagal. Com a manutenção do exercício, a estimulação simpática se encarrega de manter a aceleração. O aumento inicial da frequência cardíaca pode decorrer de um comando central ou de um mecanismo reflexo dos mecanorreceptores da musculatura ativa. Mais tarde, a ativação reflexa da frequência deve-se tanto ao aumento do tônus simpático como a supressão da estimulação vagal, associados a elevação das catecolaminas circulantes (210).

A recuperação após um exercício tem como finalidade restaurar os músculos e o restante do corpo para sua condição pré-exercício. Esse processo inclui a reposição das reservas energéti-

cas que foram depletadas, assim como a remoção do lactato que se acumulou durante o exercício, processos esses que exigem energia (42,210). A restauração das reservas de fosfagênio leva apenas poucos minutos, enquanto que a restauração total das reservas musculares e hepáticas de glicogênio leva um dia ou mais. Um indivíduo que tem uma dieta rica em glicídeos é capaz de recuperar suas reservas de glicogênio em um período em torno de 24 h. Ao contrário, se a dieta for rica em lipídeos e proteínas, esse período passa a ser de cinco dias (33). Apenas pequenas quantidades de glicogênio muscular e hepático são restauradas dentro do período imediato de recuperação (primeiras duas horas), após um exercício máximo de qualquer tipo. A energia para a restauração do glicogênio muscular e hepático provém da combustão oxidativa de substratos energéticos do sistema aeróbico (33).

### 3. As alterações hormonais e neuro-humorais específicas do estresse e, em especial, do exercício físico

Serão feitas referências a certos sistemas hormonais e neuro-humorais que apresentam alterações decorrentes do estresse e, em especial, do exercício físico e que, a princípio, podem influenciar os processos moduladores da memória. São eles: ACTH e opióides endógenos (B-endorfina e encefalinas), catecolaminas e vasopressina. Na descrição, terá mais ênfase as alterações plasmáticas dos opióides endógenos e dos hormônios do estresse (catecolaminas, ACTH, vasopressina) e as alterações centrais dos opióides endógenos e catecolaminas.

### 3.1. O ACTH e os opióides endógenos

O ACTH e os opióides endógenos atuam como hormônios e/ou neuromoduladores (10,82,93,176,178,197), com importante participação nos mecanismos adaptativos do organismo. Provavelmente essas substâncias influenciam processos fisiológicos e comportamentais de forma seletiva, frente a condições ambientais específicas, como as que envolvem estresse extremo (81,84,160,201).

Existem tres classes de opióides endógenos que se diferenciam pela sua origem genética - endorfinas, encefalinas e dinorfinas (2,81,91,93,160,241), cada uma se originando a partir de um precursor diferente. A pró-opiomelanocortina (POMC) e a molécula precursora da B-lipotrofina (sem ação opióide) que, por sua vez, dá origem a molécula de B-endorfina (B-lipotrofina) (91,93,135). O mesmo pró-hormônio dá origem ao ACTH (51,176). A metionina-encefalina (met-encefalina) e a leucina-encefalina (leu-encefalina) se originam, numa proporção de 4:1 respectivamente, de uma molécula precursora diferente, a pró-encefalina. Por fim, as dinorfinas e as neo-endorfinas se originam da pró-dinorfina (2,81,91,93,155,240,241). A leu-encefalina também pode se originar desse precursor. A clivagem das moléculas precursoras em seus diferentes produtos é controlada geneticamente, de acordo com diversos fatores, entre eles, anatômicos e fisiológicos (2,93).

A B-lipotrofina e a B-endorfina são secretadas pela hipófise anterior e liberadas na circulação sangüínea, numa proporção aproximada de 60 e 40%, respectivamente (2,81,91,93,232),

tanto em humanos como em outros animais (10,40,65,66,69,92,225). O ACTH e a B-endorfina são secretados de forma simultânea toda vez que há um estímulo estressante (23,55,63,84,178). Apesar de ser proposta uma liberação equimolar de ACTH e B-endorfina, de Souza e Van Loon (43) observaram que isto não acontece. A liberação desses hormônios é, na verdade, paralela mas não equimolar (43,189).

A liberação de ACTH, B-lipotrofina e B-endorfina é estimulada através da ação de vários peptídeos hipotalâmicos, entre eles o CRH que age a nível dos corticotrofos da hipófise anterior (71,84). Estudos "in vitro" e "in vivo" indicam que essa liberação é controlada por mecanismos regulatórios complexos. Múltiplos fatores (CRH, vasopressina, catecolaminas, colecistoquinina e outros) atuam sozinhos ou em combinação, dependendo inclusive do tipo de estresse experimentado pelo indivíduo (6,204). É também importante salientar a diversidade de sistemas de segundos mensageiros nos corticotrofos, demonstrando a existência de uma ampla variedade de mecanismos para assegurar a secreção de ACTH e B-endorfina. Essa variedade é fundamental, já que tais células apresentam uma dessensibilização aos múltiplos fatores que estimulam sua atividade, tornando-se insensíveis a um ou outro estímulo citado, mas nunca a todos em um mesmo momento. Sendo a resposta ao estresse essencial para a sobrevivência, a manutenção da responsividade dessas células, através de múltiplos mecanismos, representa uma característica molecular inerente que vai de encontro com a importância destes hormônios nos mecanismos do estresse (209).

A princípio, qualquer estímulo que modula a liberação de ACTH irá também influenciar a liberação de B-lipotrofina e B-endorfina plasmática. Observa-se uma diminuição nos níveis séricos desse opióide após a administração de dexametasona, e um aumento em resposta a adrenalectomia ou a hipoglicemia induzida por insulina (81,84). Esses exemplos ilustram o envolvimento da B-endorfina na resposta de defesa ao estresse e sua relação fisiológica com o ACTH (40,66,225,232). Existem evidências, contudo, de que a placenta (203,225,241) pode secretar apenas B-endorfina, mas não ACTH no final da gestação e no parto, sendo estas as únicas situações em que os níveis plasmáticos de ACTH e de B-endorfina estão dissociados (225). Essa dissociação é explicada pelo fato de que, nesse caso, suas concentrações plasmáticas não dependem de liberação hipofisária de ambas substâncias a qual, como já descrito, é sempre concomitante (225).

Lim & Funder (150) sugerem, a partir de estudos com ratos, que a B-endorfina e o ACTH apresentam uma liberação bifásica. Parte é secretada inicialmente de maneira mais rápida, seguida por uma liberação mais tardia, lenta e prolongada. Tanto em ratos (242) como em humanos (63), a secreção de ACTH apresenta um pico plasmático 3 a 5 min após o início do estresse, apesar de que isto nem sempre acontece. Sua secreção é regulada por retroalimentação negativa através da liberação dos glicocorticóides secretados pela glândula suprarrenal (84,150,203,232,241).

A B-endorfina está presente no líquido cefalorraquidiano (135). Como essa molécula pouco atravessa a barreira hemato-

encefálica, parece razoável sugerir que haja secreção do peptídeo nesse compartimento (135,225). Assim, encontram-se pelo menos dois locais de síntese de B-endorfina, independentes da liberação hipofisária para a periferia: o núcleo arqueado do hipotálamo medial e o núcleo do trato solitário (2,81,91,93,225). Seus axônios são projetados, via septo, para a substância cinzenta peri-aquedutal e áreas periventriculares vizinhas, como o próprio hipotálamo, assim como para a área pré-óptica e a amígdala, tálamo, estriado (176). A B-endorfina é encontrada também em outros locais do organismo, além do sistema nervoso central, como no trato gastro-intestinal, rim, medula adrenal, leucócitos, tireóide e pulmão (19,81,203,241). A identificação de dois compartimentos para a B-endorfina, um periférico e outro central, leva-nos a crer que esse peptídeo possui múltiplas ações (40,63).

O ACTH, por sua vez, está presente a nível central, em circuitos peptidérgicos, como por exemplo, nos corpos celulares no núcleo arqueado do hipotálamo e com terminais em estruturas do sistema límbico e do tronco cerebral (155). É também encontrado no líquido cefalorraquidiano em concentrações diferentes daquelas observadas a nível plasmático (135).

As encefalinas também são encontradas a nível periférico e central (2,91,93). A origem das encefalinas circulantes se dá, não só a partir da medula adrenal, de onde são co-secretadas de células cromafins com as catecolaminas (55,81,225), mas também do sistema nervoso simpático, neurônios e células secretoras do intestino, pâncreas, corpos carotídeos, entre outros (2,81,91,92,

93,189,225). O processamento da molécula precursora das encefalinas na medula adrenal é incompleto (93,241), originando formas intermediárias (peptídeos E e F). Enquanto os níveis líquóricos são pequenos, sua distribuição no sistema nervoso central é bastante disseminada, a sua maioria em interneurônios do hipotálamo medial, amígdala, núcleo accumbens, substância cinzenta mesencefálica, gânglios basais e substância gelatinosa da medula espinhal, sugerindo uma função neurotransmissora (225,240). Em trabalhos feitos por Martinez e colaboradores (158,159,160), é descrito que a ação das encefalinas ocorre a nível de receptores não só centrais como também periféricos.

As dinorfinas parecem ter um papel mais central (225). No hipotálamo, em células magnocelulares, parecem modular a secreção de vasopressina e CRH (2,91,93,176,225). Entretanto, as dinorfinas também são encontradas no lobo anterior da hipófise, onde são secretadas a nível sistêmico.

É importante se observar que as alterações nas taxas hormonais plasmáticas, tanto de ACTH (139,150,203) como de B-endorfina (139,147,150,156,175,217), dependem de um ritmo circadiano. Em humanos, essas substâncias apresentam um pico pela manhã, que pode inclusive mascarar uma possível elevação causada por um estresse, como por exemplo o exercício físico. Já, por volta das 16 h, esses hormônios têm suas taxas mais baixas (66, 221,226). Alguns autores sugerem que a variabilidade existente nos níveis, no decorrer das 24 h, tem como base biológica a situação dos receptores hipofisários para CRH e das enzimas do metabolismo

do AMP cíclico (139). Também são observados níveis mais elevados desses hormônios no período após as refeições (139,226).

Muitas funções tem sido atribuídas ao ACTH e aos opióides endógenos (52,80,90,156,222,224,239). Além da função primordial de estimular a glândula adrenal a produzir glicocorticóides e mineralocorticóides (53,221), o ACTH também possui um papel direto no metabolismo, sendo capaz de provocar um rápido aumento da lipólise, pela ativação da adenilciclase e, conseqüentemente, da lipase adipolítica (66). Além disto, esse hormônio participa dos processos de motivação e alerta do sistema nervoso central (4). As tres classes de opióides, atuando em diferentes receptores, certamente possuem funções distintas (3,215,225). Entretanto, sob condições basais, os opióides endógenos parecem ter pouca importância na modulação de variáveis opióides-sensíveis. Já, em relação a resposta ao estresse, os opióides endógenos apresentam uma importância central, pois, nesta situação, existe uma ativação generalizada desses sistemas (176,190,230).

Entre os diversos campos em que se postula uma participação opióide, estão: percepção da dor, alteração do estado de ânimo, aprendizado e memória, influência nas respostas endócrinas e na atividade locomotora, regulação da ventilação, da pressão arterial, da temperatura e do controle do apetite (23,30,52,54,80,140,150,176). Estudos recentes demonstram, entretanto, que a influência dos peptídeos opióides nos diversos sistemas parece ser seletiva, em situações específicas, influenciando na resposta de defesa a condições estressantes (4). É provável que os opióides



endógenos modulem, pelo menos em parte, a reação comportamental/a-fetiva aos estímulos estressantes, enquanto que o ACTH estaria envolvido na percepção objetiva desses estímulos e na preparação da resposta de defesa (4,140).

### 3.1.1. A influência do exercício físico nos níveis plasmáticos e centrais de opióides endógenos e ACTH

A maioria dos processos citados acima pode estar direta ou indiretamente relacionada com o estresse e o exercício físico. Por conseguinte, é razoável que muitas pesquisas sejam feitas na área da fisiologia do exercício em busca das prováveis relações existentes entre aquelas e os opióides endógenos e o ACTH (52,80,225). Como esses hormônios são liberados da hipófise de forma paralela, controlados pelos mesmos mecanismos regulatórios e influenciados praticamente pelos mesmos estímulos, as questões relativas a elevação dos níveis circulantes desses hormônios serão, nesse trabalho, abordadas em conjunto.

A partir de inúmeras investigações, verificou-se que existe uma elevação de ACTH e B-endorfina na circulação em consequência a diferentes tipos de estresse, como aumento da temperatura, exercícios executados com apenas uma perna e o próprio estresse psicológico, como acontece no período que antecede competições esportivas (23,51,53,64,65,66,92,144,175,190). Estudos recentes têm demonstrado que o exercício físico é um potente estímulo para a elevação dos níveis circulantes de ACTH e de B-endorfina, tanto em indivíduos não treinados como em atletas de

elite (133,175). Essa elevação é de duas a dez vezes os níveis basais, existindo uma variabilidade na resposta, tanto intra (147,216) como inter-indivíduos (48,92,147,215,222). Também é descrita uma diferença quanto ao sexo, sendo que os homens apresentam uma maior elevação nas taxas dessas substâncias, quando comparados com as mulheres (69,144,215). Essa variação nem sempre é verificada (201,216).

A elevação da B-endorfina e do ACTH plasmático pode ser melhor correlacionada com a intensidade do que com a duração do exercício físico (13,48,53,66,221,224). Esta correlação, entretanto, não é linear, ou seja, apresenta uma elevação curvilínea ou exponencial (172,202), pois somente exercícios mais intensos causam elevações hormonais importantes. Vários autores (44,53,56,80,201,202), utilizando protocolos de exercício de intensidade leve, observaram que a B-endorfina e o ACTH plasmático não sofriam nenhuma alteração. Já, exercícios físicos de intensidade máxima e supramáxima causam uma elevação de 2 a 10 vezes os níveis basais dessas substâncias (ver exemplos na Tabela I). Não se pode deixar de se considerar que talvez parte da quantidade de B-endorfina e de ACTH liberados tenha o estresse emocional, determinado pela competição ou pelo perigo, como causa de sua elevação plasmática (23,65,66,190,215). Um marcante aumento antecipatório dos níveis hormonais é visto imediatamente antes do início de um exercício, apesar deste não ser mais observado no momento em que o indivíduo se adapta a esse tipo de estresse (23,89).

Mesmo durante 5 a 15 min após o término do exercício,

Tabela I. Protocolos de exercícios físicos submáximos, máximos e supramáximos utilizados por diferentes autores. As elevações hormonais (ACTH e B-endorfina) são causadas por exercícios submáximos intensos, máximos e supramáximos.

---

Exercícios físicos

---

Submáximos (leve a moderados)

- 1) 20 min de corrida em esteira a 65% do  $\dot{V}O_{2max}$  (53);
- 2) 20 min em cicloergômetro a 40% do  $\dot{V}O_{2max}$  (80);
- 3) Corrida de campo a 12 km/h (201);
- 5) 30 min de corrida em esteira a 80% da frequência cardíaca máxima (144).

Submáximos (intensos)

- 1) 20 min em cicloergômetro a 70% do  $\dot{V}O_{2max}$  (65);
- 2) 20 min de corrida em esteira a 80% da frequência cardíaca máxima (69);
- 3) 8,2 km de corrida de campo a 85% do  $\dot{V}O_{2max}$  (133);
- 4) 20 min de exercício progressivo em cicloergômetro a 60% do  $\dot{V}O_{2max}$  (221);
- 5) Uma hora de exercício progressivo em cicloergômetro a 85% da frequência cardíaca máxima (23);
- 6) Uma hora de corrida em esteira em um protocolo de exercício progressivo a 60, 70 e 80% do  $\dot{V}O_{2max}$  (92).

Máximos

- 1) 21 km/h de corrida em esteira, considerado um exercício anaeróbico (201);
- 2) 30 min de exercício progressivo em cicloergômetro até 100% do  $\dot{V}O_{2max}$  (221);
- 3) 3 min de corrida em esteira a 100% do  $\dot{V}O_{2max}$  (56);
- 4) 20 min de corrida em esteira a 90 e 100% do  $\dot{V}O_{2max}$  (202).

Supra-máximos

- 1) 2 min de corrida em esteira a 110% do  $\dot{V}O_{2max}$  (56);
  - 2) 1 min em cicloergômetro a 120% do  $\dot{V}O_{2max}$  (21).
-

os níveis de B-endorfina e ACTH continuam a se elevar e, após uma hora, ainda pode se detectar taxas acima dos níveis basais (73, 215). O retorno dos níveis às taxas normais depende de vários fatores. É proporcional ao condicionamento físico do indivíduo e inversamente proporcional a intensidade do esforço isotônico exercido (53). Indivíduos com um débito cardíaco maior, como no caso de atletas, apresentam um retorno mais rápido aos níveis hormonais basais, pois a taxa de desaparecimento dos hormônios se encontra mais acelerada (56).

Um menor número de trabalhos foi feito em relação a resposta das encefalinas ao exercício físico. Howlett e colaboradores (92) observaram uma elevação dessas substâncias, utilizando um protocolo progressivo submáximo em esteira ergométrica. Valores máximos de encefalinas foram atingidos antes do término do exercício. Essa resposta foi abolida com 8 semanas de treinamento aeróbico. Corroborando esses achados, tanto Farrel e colaboradores (55), utilizando indivíduos treinados, quanto Grossman e colaboradores (47), com indivíduos ativos mas não-atletas, não observaram qualquer alteração nos níveis de encefalinas, após um período de exercício físico. Com esses resultados, conclui-se que o exercício físico pode ser considerado um estímulo fisiológico para a elevação dos níveis de encefalinas periféricas, e que, assim como a B-endorfina, as encefalinas tem um papel na adaptação do organismo ao estresse do exercício, com a particularidade de que sua resposta é abolida após um período de treinamento (92,222).

Farrell e colaboradores (52), em 1983, após medirem a

imunorreatividade para leu-encefalina de 14 atletas, antes e depois de uma corrida de 10 milhas, concluíram que não existe qualquer alteração uniforme desse opióide resultante de um exercício competitivo. Entretanto, os níveis circulantes de leu-encefalina no período pos-exercício se correlacionavam com a intensidade do esforço físico realizado.

Jaskowski e colaboradores (134), por sua vez, sugeriram que o sistema enzimático responsável pela hidrólise de encefálinas presentes no sangue se encontra em um ritmo mais lento, por influência de fatores característicos dessa situação (como a elevação das catecolaminas plasmáticas). Assim, as encefalinas seriam mantidas ativas por mais tempo, permitindo a permanência dos efeitos do opióide, mesmo com uma menor secreção hormonal.

Apesar do conhecimento da função opióide periférica se acumular bem mais rapidamente, é no sistema nervoso central que ela é melhor caracterizada. Entretanto, poucos trabalhos foram feitos para examinar a atividade central opióide no exercício. A maioria desses estudos mostra que, apesar de resultados paradoxais, realmente existe uma alteração central em função do estresse do esforço físico. Contudo, ainda há dificuldades na interpretação desses resultados, pelas diferenças nos protocolos experimentais, além da própria diferença entre as espécies utilizadas.

Alguns trabalhos mostram que diversas tarefas aversivas são capazes de alterar o conteúdo central do ACTH e da B-endorfina. Uma evidência indireta é quanto a analgesia induzida pelo

estresse que sugere a participação de um sistema opióide central, já que pode ser antagonizada por naloxone, um antagonista opióide (140,150,176). Também foi descrito um aumento da ocupação de receptores opióides por ligantes endógenos em diferentes situações de estresse (140,150). Alterações regionais (hipotálamo, septo e substância cinzenta periaquedutal) ou globais nos níveis cerebrais de opióides têm sido relatadas após a exposição a vários estressores, como choque nas patas e elevação da temperatura (176). Entretanto, os resultados são controversos, pois é descrito tanto uma elevação como uma diminuição do conteúdo desses hormônios. É também descrito um aumento da ocupação de receptores opióides após estresse psicológico (4).

Diversos trabalhos observaram que, com exercício físico agudo, há um aumento da liberação de opióides em diferentes regiões cerebrais (66,215,230). Pert & Bowie (52) verificaram que ratos que corriam ou nadavam apresentavam um aumento na ocupação dos receptores pelos opióides endógenos. Blake e colaboradores (10) também verificaram que uma hora de exercício físico em esteira, até a exaustão, foi capaz de causar um aumento de B-endorfina no núcleo acumbens e de leu-encefalina na região tegmental ventral. Os autores sugerem que essas alterações refletem uma função moduladora dos opióides sobre a liberação de hormônios hipotálâmicos, através de vias multissinápticas. Barta & Yashpal, em 1981 (162), observaram que ratos que nadavam em água fria, após serem submetidos a um programa de treinamento, não só apresentavam uma elevação dos níveis plasmáticos de B-endorfina, como também um aumento dos níveis de opióides em estruturas centrais, como a

amígdala e hipocampo, regiões em que há grandes quantidades de receptores opióides. Sforzo e colaboradores (215), por sua vez, observaram uma diminuição na ligação do peptídeo com o receptor em cinco regiões cerebrais, após ratos nadarem em água morna, sugerindo uma diminuição da função dos opióides endógenos em situações como esta. Metzger & Stein (175) não evidenciaram nenhuma alteração em regiões como córtex, hipotálamo e hipófise de cérebros de ratos, após submeterem os animais a um programa de treinamento anaeróbico. Um único trabalho foi feito com humanos por Wagner em 1986 (215). Um exercício em esteira levou a um aumento na ligação de B-endorfina ao receptor, observado em tomografia com emissão de pósitrons, mais uma vez sugerindo um aumento da função opióide com o exercício.

Um ponto fundamental a ser discutido é a possível relação da B-endorfina e das encefalinas liberadas periféricamente com as regiões centrais, onde estão localizados receptores e onde essas substâncias poderiam atuar. Existiria alguma conexão entre os compartimentos periférico e central? Esta é uma questão complexa em que considerações em detalhes estão além do objetivo desse trabalho. Entretanto, algumas possibilidades serão abordadas.

A B-endorfina secretada na circulação pela hipófise anterior, em resposta ao exercício, penetra muito pouco a barreira hemato-encefálica e, conseqüentemente, uma pequena quantidade desse peptídeo chega ao sistema nervoso central (162,230). Apesar disto, efeitos centrais dessa substância podem ser possíveis se ela é liberada na micro-circulação hipofisária, a qual se comunica

com o hipotálamo pelo sistema porta (162,201). Sabe-se que receptores opióides na eminência média do hipotálamo, local onde não há barreira hemato-encefálica, são ativados, com conseqüente inibição do hormônio liberador de hormônio luteal (10,92). Provavelmente, esta seja uma das funções dos opióides liberados a nível plasmático, contribuindo para a existência de distúrbios menstruais e ovulatórios bastante comuns em atletas maratonistas (10,92,225, 241).

Uma outra possibilidade é a existência de brechas na barreira hemato-encefálica, que ocorrem como conseqüência do estresse. Bergland e colaboradores (162) observaram que ratos injetados com azul tripan e submetidos à natação forçada até a exaustão apresentavam um tingimento difuso cerebral, enquanto o mesmo não acontecia com os controles. O autor sugere que exista algum mecanismo, pelo qual o exercício facilitaria a entrada de substâncias que, de outra forma, seriam excluídas (162). Izquierdo (99) também sugere que, em circunstâncias em que o eixo hipófise-adrenal se encontra em hiperatividade, como no estresse, a permeabilidade da barreira hemato-encefálica a peptídeos e outras moléculas grandes pode aumentar bastante.

Uma terceira possibilidade seria a existência de um tipo de conexão temporal entre a elevação plasmática de B-endorfina, induzida pelo exercício, e a ativação concomitante dos sistemas endorfínico e encefalinérgico do sistema nervoso central. Poucas evidências existem em favor dessa hipótese. Entretanto, Barta e Yashpal (162) notaram que, paralelo ao aumento de B-endor-



fina plasmática, haveria uma elevação na ligação de opióides em receptores centrais, localizados na amígdala e no hipotálamo. Apesar dos resultados refletirem a taxa de concentração e não a de renovação, esse aumento paralelo entre os dois compartimentos em resposta ao estresse sugere que os níveis plasmáticos de B-endorfina elevados constituem um marcador de um estado de alerta do sistema nervoso central, mesmo não havendo conexão direta entre os dois compartimentos.

### 3.2. As catecolaminas

Há cerca de duas décadas, somente a acetilcolina tinha seu lugar comprovado como neurotransmissor do sistema nervoso central. Pouco a pouco, uma série crescente de substâncias tem-se qualificado como neurotransmissores ou neuromoduladores centrais (78). Entre estes, encontram-se as catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina) que, juntamente com a serotonina e a histamina, constituem o grupo das aminas biogênicas (78,138,146).

As catecolaminas têm sido implicadas em uma grande variedade de funções, incluindo sono e vigília, afeto, memória, liberação de hormônios hipofisários e na maior parte dos mecanismos homeostáticos essenciais, como, por exemplo, a regulação da temperatura, pressão arterial, ingestão de líquidos e alimentos, além do importante papel em mecanismos vegetativos (68,136,138,214). No sistema nervoso central, a noradrenalina tem uma ação excitatória. Já, a nível de sistema nervoso periférico, essa substância também pode ter uma ação variável, excitando alguns tecidos.

dos e inibindo outros (78). As aminas, podem ocorrer em varicosidades que não são terminais sinápticos típicos, pois não se relacionam estritamente com uma membrana pós-sináptica, agindo mais como um modulador do que como um neurotransmissor clássico (78, 179). Dessa forma, elas são liberadas no espaço extracelular, atingindo concentrações suficientes para atuar a certa distância em receptores situados em vários neurônios (78, 179).

A distribuição das catecolaminas no sistema nervoso central não é homogênea (78) e seu número de fibras também não é muito grande (138, 146). Seus corpos celulares são encontrados fundamentalmente em uma discreta região localizada na ponte, chamada "locus ceruleus" (78, 146). Daí partem as fibras que se distribuem de maneira a suprir quase que todas áreas do sistema nervoso central (78, 138, 146).

No sistema nervoso periférico, a noradrenalina é o transmissor liberado a partir de fibras pós-ganglionares do sistema simpático (72, 138, 146, 179). São considerados índices de atividade simpática a elevação das concentrações plasmáticas de noradrenalina, a constrição da vasculatura visceral, além da elevação da frequência cardíaca, desde que o tônus vagal não esteja mais presente. Além disso, as células granulosas cromafins da medula suprarrenal são secretoras de adrenalina e noradrenalina, numa proporção de 4:1 (138, 179). Aí, as catecolaminas são consideradas hormônios, pois são lançadas na corrente sanguínea, atingindo órgãos ou tecidos não inervados pelo sistema nervoso vegetativo (72).

A adrenalina, especificamente, tem como função atuar nos processos de estresse, principalmente em relação à atividade cardíaca e metabólica (72). Sua secreção é coordenada com a produção de cortisol, via eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (72). Apesar de sua importância, a medula adrenal não é essencial para a sobrevivência. Após adrenalectomia, apenas a administração de glicocorticóides se torna indispensável. A carência de catecolaminas é contrabalançada pelo próprio sistema nervoso simpático que passa a liberar uma maior quantidade das mesmas (72,179).

As estimativas da taxa de renovação de noradrenalina revelam uma curva de desaparecimento bifásico, na qual há uma fase rápida inicial, com uma meia-vida de 3 a 4 h, seguida por uma fase lenta, com uma meia-vida de 17 a 18 h. Essas observações sugerem uma síntese e uma utilização rápida por parte do estoque, havendo uma outra porção metabolicamente menos ativa (146).

### 3.2.1. A influência do exercício físico nos níveis plasmáticos e centrais das catecolaminas

Sabe-se que o organismo, face a uma situação como o exercício físico, necessita se ajustar a nível de sistemas cardiovascular, respiratório, metabólico, entre outros, tendo as catecolaminas um papel crucial nesse processo (40,66,180,227). A atividade física ativa o sistema nervoso simpático de forma proporcional à intensidade, duração e carga do exercício físico (65,195,226,227), dependendo também das condições físicas do indivíduo e das condições ambientais (40,55,66,67,198). É importante

salientar que as alterações hormonais e metabólicas durante o exercício físico prolongado submáximo são extremamente dependentes da intensidade do exercício, mesmo quando a intensidade está abaixo do limiar aeróbico (180).

Os estímulos que possivelmente contribuem para o aumento de adrenalina e noradrenalina plasmáticas durante o exercício incluem hipoglicemia, desidratação, hipoxia, alteração da temperatura corporal e a própria percepção do esforço (65,198).

Tanto a noradrenalina como a adrenalina plasmática se elevam durante o exercício físico. Pode-se dizer que a primeira se correlaciona mais com variáveis hemodinâmicas e de necessidade de oxigênio e a segunda, com a atividade simpática e com os níveis glicêmicos. A noradrenalina não é influenciada pelos níveis de glicose sanguínea (29). Os níveis de noradrenalina plasmática se elevam mesmo com exercício de intensidade leve a moderada (57,142, 227). Entretanto, um exercício de intensidade máxima é capaz de promover elevações de até seis vezes em relação as concentrações basais (20,227). Já, as concentrações de adrenalina somente se alteram na presença de exercícios físicos mais intensos (65,89,227). Quando a carga de trabalho aumenta de maneira progressiva, a elevação da adrenalina plasmática se dá mais tardiamente, na maior parte das vezes quando ocorre uma maior contribuição do metabolismo anaeróbico. Isso explica, em parte, porque a resposta noradrenérgica é mais rápida do que a adrenérgica, quando um exercício físico é realizado (65).

Não está bem esclarecido sobre a origem exata das altas concentrações plasmáticas das catecolaminas, em termos de locais específicos de liberação e de recaptação durante o exercício físico (55,195,226). Sabe-se que o sistema nervoso simpático não é ativado de forma homogênea em todos os órgãos (186). A noradrenalina plasmática se eleva primariamente a partir da liberação das inervações simpáticas das diferentes regiões, enquanto as concentrações locais são bem maiores (86). A noradrenalina é liberada dos terminais simpáticos do sistema cardiovascular, inclusive do coração, apesar deste não ser o local principal de liberação. Contudo, a maior parte da adrenalina é recaptada por esse órgão (29). Atualmente, imagina-se que a noradrenalina circulante também tenha origem nas terminações simpáticas em vasos de locais não ativos, já que sua concentração aumenta proporcionalmente a intensidade da vasoconstrição nessas regiões (226). Warren e colaboradores (234) sugerem que a recaptação da adrenalina durante o exercício está diminuída, pois o fígado, principal local do metabolismo adrenérgico, tem o fluxo sanguíneo bastante reduzido. O mesmo pode se dizer para a noradrenalina (29).

Diversos fatores influem na atividade simpática, inclusive a própria posição do corpo. Uma atividade na posição ortostática leva a uma maior ativação do sistema simpático, quando comparada com a posição supina (65). Apesar disso, Guazennec e colaboradores (83) observaram que o esforço físico da natação levou a uma maior elevação da concentração das catecolaminas circulantes, quando comparado com o esforço físico da corrida em esteira, para um mesmo  $\dot{V}O_2$ . A liberação de noradrenalina também é

mais ampla em exercícios com maior componente estático, em relação a exercícios físicos dinâmicos, como corrida, natação e ciclismo (65). A idade é um fator importante. Os níveis plasmáticos de noradrenalina basal se elevam com a idade (29,66,226). Entretanto, os jovens apresentam níveis máximos de noradrenalina mais altos do que indivíduos idosos (29). Quanto a adrenalina, exercícios físicos com cargas idênticas causam elevação nos níveis plasmáticos de maneira semelhante, tanto em jovens quanto em idosos (114). Um trabalho físico utilizando um grupo de músculos pequenos é capaz de causar um maior aumento nas concentrações séricas de catecolaminas, quando comparado com um exercício que utiliza grandes grupos musculares, mesmo sendo atingido um consumo de oxigênio semelhante em ambas situações (65). É relatado um aumento da resposta das catecolaminas ao exercício físico submáximo após a administração do antagonista opióide, naloxone (80), sugerindo que o sistema opióide endógeno modula a resposta catecolaminérgica em situações de estresse.

A ativação do sistema nervoso simpático determina a mobilização de substrato energético, promovendo glicogenólise e lipólise. As catecolaminas são consideradas as substâncias lipolíticas mais importantes (180,227). Quanto a glicogenólise, as catecolaminas são apenas em parte responsáveis por sua estimulação, pois animais simpatectomizados e adrenalectomizados continuam apresentando glicogenólise hepática e muscular durante o exercício físico, demonstrando que outros mecanismos estão envolvidos nesse processo (226). Pode-se dizer que a glicemia é inversamente proporcional à atividade simpática, principalmente em relação à

adrenalina (29) e que, durante o exercício, essa atividade simpato-adrenal é modulada por centros glico-sensíveis no sistema nervoso central e no pâncreas (65,68).

Apesar das catecolaminas terem um papel importante no metabolismo energético durante o exercício, é a sua influência no sistema cardiovascular que predomina (226). Essas substâncias promovem inotropismo e críotropismo positivo, além de redistribuição do fluxo sanguíneo, aumentando o fluxo da musculatura ativa. A elevação da frequência cardíaca é proporcional ao aumento dos níveis séricos da noradrenalina, com exceção do aumento inicial que se deve ao desaparecimento do tônus vagal (29,195,196). Entretanto, não se pode dizer o mesmo quanto ao período pós-exercício. Há uma dissociação entre a frequência cardíaca e os níveis de noradrenalina, durante o período de recuperação do exercício (86,195).

Alguns trabalhos foram feitos para determinar as bases neuroquímicas que acompanham as alterações fisiológicas durante o exercício físico em animais. É descrito que o exercício físico agudo leva a um aumento da taxa de renovação e da concentração de noradrenalina a nível central (18,111). Brown & Huss (18) e Brown e colaboradores (17) observaram que as concentrações de noradrenalina cerebral de ratos adultos se elevam após 8 semanas de treinamento. Esses achados se correlacionam com a demanda sobre o sistema nervoso simpático pelo exercício físico, indicando um papel da noradrenalina no controle da função simpática a nível central. Ao se observar o efeito de diferentes tipos de estresse

agudos, como choque nas patas ou imobilização, verifica-se que há uma maior depleção do conteúdo de catecolaminas cerebrais (149,161) e aumento na taxa de renovação (228).

Além dos estímulos fisiológicos, o contexto emocional também tem grande influência na atividade catecolaminérgica (47,177,191). De acordo com a literatura mais antiga, haveria uma relação entre adrenalina e medo e entre noradrenalina e raiva. Mais recentemente, Frankenhaeuser (47) sugere que os níveis plasmáticos de adrenalina se elevam em circunstâncias de novidade, antecipação e situações emocionais em geral, enquanto os níveis de noradrenalina aumentam durante a atividade física. Confirmando essas hipóteses, Dimsdale & Moss (47) observaram uma dissociação entre a liberação de adrenalina e de noradrenalina. A primeira é liberada de maneira mais intensa quando os indivíduos tinham que falar em público e a segunda, quando os indivíduos subiam escadas (atividade física). Pequignot e colaboradores (191) também observaram que o padrão adrenérgico é muito diferente entre os indivíduos e que está relacionado com os aspectos emocionais. Em sujeitos mais emotivos, onde a razão de noradrenalina e adrenalina é menor que um no repouso, a expectativa do trabalho muscular pode promover uma diferença na resposta catecolaminérgica. A noradrenalina não foi afetada pela ansiedade do indivíduo, enquanto que a adrenalina atingiu níveis quase que máximos já nos primeiros minutos do exercício. Por outro lado, alguns estudos (177) sugerem que o exercício físico promove uma melhora do humor através da restauração dos níveis cerebrais de catecolaminas. Esses exemplos ilustram a relação das catecolaminas com o estresse físico e emo-



cional (29,65,66,227).

Durante os primeiros 3 min após o exercício, tanto a adrenalina como a noradrenalina plasmática continuam a se elevar acima dos níveis observados em exercício de intensidade máxima (46). As concentrações noradrenérgicas aumentam dez vezes e as adrenérgicas, tres vezes acima dos níveis basais. A queda da pressão sistólica, logo após o término do exercício máximo, apresenta uma correlação inversa significativa com o aumento da noradrenalina circulante, para um mesmo intervalo de tempo. Assim, a elevação maciça catecolaminérgica, no período de recuperação, pode ser vista como um reflexo do esforço do organismo em manter a pressão arterial em níveis semelhantes àqueles do final do exercício máximo (46). Também, nesse período, foi observada uma dissociação entre a frequência cardíaca e a noradrenalina plasmática (66,86). A frequência cardíaca cai imediatamente após o término do exercício físico, o que não acontece com a noradrenalina, sugerindo que a primeira não depende apenas da atividade simpática (66), mas também da parassimpática (86).

### 3.3. A vasopressina

O hipotálamo consiste em menos de 1% do volume total do cérebro e, mesmo assim, contém um grande número de circuitos neuronais complexos, relacionados a regulação da homeostase (138). Para isto, recebe informações do meio interno e opera nesse meio através do controle do sistema endócrino, sistema vegetativo e sistemas neurais ligados a motivação e iniciativa (138,240). Na

região lateral do hipotálamo, está localizado o núcleo supra-óptico em que células do tipo magnocelular, com projeções axonais para a hipófise posterior, secretam o hormônio vasopressina (138,240). A vasopressina também é secretada em menor quantidade pelo núcleo paraventricular, no hipotálamo medial (138,240). Esse hormônio é sintetizado no corpo celular e empacotado em vesículas neurosecretoras, as quais são transportadas em direção às terminações axonais, onde são armazenadas e liberadas na presença de estímulo adequado (138). Após ser processada, a vasopressina permanece ligada (ligação covalente) a uma porção do próprio precursor, denominada neurofisina (138). Após a secreção por exocitose, o hormônio é rapidamente dissociado da neurofisina. Assim, a vasopressina é secretada na circulação do infundíbulo e da hipófise posterior (58,71). Em contraste com a atividade de outros neurônios dessa região do hipotálamo, os neurônios secretores de vasopressina são espontaneamente ativos, mantendo uma concentração basal constante do hormônio na circulação (16). Além das clássicas projeções axonais à neurohipófise, o hipotálamo envia axônios contendo vasopressina para a amígdala, locus ceruleus, núcleo solitário, complexo dorsal vagal e medula espinhal (138).

A ação mais importante da vasopressina é a conservação do líquido corporal através da promoção da reabsorção de água livre de soluto nos túbulos coletores dos rins. Sua liberação é controlada por entradas neuronais tanto de origem periférica, como também hipotalâmica. Barorreceptores localizados nos vasos sanguíneos e termorreceptores na pele enviam impulsos ao hipotálamo, de acordo com as condições do meio interno e externo, respectivamente

(16,72,138). O próprio hipotálamo possui osmoreceptores que respondem a variações da osmolaridade. Assim, em situações em que há uma queda da pressão arterial ou um aumento da osmolaridade observa-se uma elevação nos níveis séricos do hormônio. Situações de estresse, dor, exercício físico e hipoglicemia também estimulam a liberação de vasopressina (138). Agonistas colinérgicos, beta-adrenérgicos, angiotensina e prostaglandinas servem como estímulos para sua secreção. Já, o álcool, agonistas alfa-adrenérgicos e glicocorticóides são estímulos inibitórios (138). Em concentrações mais elevadas, a vasopressina possui um efeito vasoconstritor, de onde se origina o seu nome (138).

### 3.3.1. Influência do exercício físico nos níveis plasmáticos da vasopressina

Uma elevação plasmática de vasopressina e seu conseqüente efeito anti-diurético tem sido postulada na vigência de um exercício físico, já que é observado um aumento no volume plasmático nessa situação (65,233).

A resposta do hormônio anti-diurético ao exercício físico depende não só da intensidade do esforço como também da duração e tipo de atividade. Baylis & Heath (8) verificaram que quadruplicaram seus níveis após 5 minutos de exercício intenso em cicloergômetro. Conventino e colaboradores (31) notaram um aumento progressivo da vasopressina sérica durante 6 min de um exercício supramáximo.

A elevação da vasopressina plasmática durante o exercício físico é mediada por uma variedade de fatores. Esse hormônio parece ser regulado primariamente por um aumento na osmolaridade plasmática, mediada por alterações nas concentrações de angiotensina II circulante e no estado de hidratação. Apesar de se esperar que a elevação da pressão arterial seja capaz de suprimir a liberação de vasopressina, não se pode desconsiderar uma queda do volume sanguíneo, observada durante o exercício físico, como fator importante para a sua liberação. Além disso, fatores psíquicos e estimulação nervosa periférica, ambos alterados no exercício físico, podem contribuir para a elevação da vasopressina plasmática. Finalmente, uma diminuição do metabolismo, como resultado da diminuição do fluxo sanguíneo renal e hepático, pode ter um papel importante na elevação da vasopressina, comum em situações de esforço muscular intenso (233).

É provável que também exista uma interação entre a vasopressina e outros hormônios, como por exemplo, os opióides endógenos. Grossman e colaboradores (225) observaram que a administração de DAMME, um análogo da met-enkefalina, em indivíduos em exercício físico causava uma inibição da liberação da vasopressina, sugerindo um efeito inibitório dos opióides na hipófise posterior, semelhante ao efeito sobre as catecolaminas.

## CAPÍTULO II: OBJETIVOS

Como foi visto no capítulo de revisão da literatura, os processos moduladores da memória envolvem vários sistemas hormonais e neuro-humorais que também participam dos mecanismos ativados nas situações de estresse, em particular, no exercício físico. Entretanto, a memória é um processo eminentemente central, enquanto que as alterações hormonais e neuro-humorais causadas pelo exercício físico são predominantemente periféricas. Assim, poderia-se, a princípio, questionar a existência de alguma relação entre esses dois fenômenos. Porém, sabe-se que o exercício também é capaz de alterar processos centrais, como o humor e a percepção da dor (47,133,162,177,191,200,230).

Muitos trabalhos demonstram que o exercício físico influencia o estado de ânimo de indivíduos normais (55,133,177,200,222,230) e eleva a auto-estima (177) de pacientes depressivos (177,186). Alguns autores também observaram que indivíduos, como por exemplo maratonistas, que praticam certos exercícios durante longos períodos, apresentam características como euforia e aumento do limiar para dor (87,133,137,217). Foi sugerido, então, que haveria não só um substrato psicológico, mas também fisiológico (177) para explicar esse fenômeno. Uma possível explicação para essas alterações envolveria uma elevação dos níveis de B-endorfina plasmática (80,90,133,152,239) ou mesmo outras alterações centrais, relacionadas ou não com as alterações periféricas (51,177). Morgan (177), inclusive, sugere que as monoaminas cerebrais, como as catecolaminas e a serotonina, também podem estar envolvidas nesses processos.

Assim, os objetivos desse trabalho foram verificar se:

a) um exercício físico submáximo prolongado em cicloergômetro, com duração de uma hora, era capaz de influenciar a evocação da memória remota;

b) um exercício físico intenso de curta duração (5 min) em cicloergômetro, era capaz de influenciar a evocação:

- da memória remota;
- da memória recente;
- da memória imediata.

Entretanto, a primeira parte dessa dissertação consiste em um estudo que envolveu 5 experimentos e teve como objetivo validar o teste não-verbal criado para a avaliação da memória recente. Tais experimentos compreendem:

- a) reprodutibilidade do teste de memória recente;
- b) resposta do teste de memória recente a diferenças de intervalo entre treino e teste;
- c) resposta do teste de memória recente a diferenças de faixa etária;
- d) resposta do teste de memória recente a diferenças nos níveis de instrução;
- e) sensibilidade do teste de memória recente a diferenças na integridade da função de memória.

### CAPÍTULO III: MATERIAL E MÉTODOS



## 1. Delineamento experimental

1.1. Experimentos referentes a primeira parte da dissertação - "Criação de um teste não-verbal para avaliação da memória recente".

**Experimento I - Reprodutibilidade do teste de memória:** foram comparados os desempenhos no teste de memória recente de um grupo de 12 indivíduos, que se submeteram ao teste em duas oportunidades (em março e em agosto de 1989), a fim de se verificar sua reprodutibilidade.

**Experimento II - Resposta do teste de memória a diferenças de intervalo entre treino e teste:** foram comparados os resultados de um grupo de 14 indivíduos, submetidos ao teste de memória recente por duas vezes: em uma ocasião, o intervalo entre treino e teste era de 24 h e na outra, de 48 h.

**Experimento III - Resposta do teste de memória a diferenças de faixa etária:** foram comparados os desempenhos no teste de memória recente entre dois grupos (cada um com 14 indivíduos) com diferentes faixas etárias. O grupo de indivíduos jovens tinha uma média de  $22,4 \pm 1,0$  anos e o grupo de indivíduos idosos,  $68,4 \pm 1,7$  anos.

**Experimento IV - Resposta do teste de memória a diferenças de nível de instrução:** foram comparados os desempenhos entre dois grupos (14 em cada um) com diferentes níveis de

instrução. Um grupo tinha um nível de instrução considerado baixo (8º grau incompleto) e o outro tinha um nível considerado alto (pós-graduação).

**Experimento V - Sensibilidade do teste quanto a diferenças na integridade da função da memória:** foram comparados os desempenhos no teste de memória recente de tres grupos de 12 indivíduos cada. Um grupo controle (indivíduos hígidos), um segundo grupo de indivíduos com patologias diversas, mas não amnésicas e um terceiro grupo de pacientes portadores de patologias amnésicas.

1.2. Experimentos referentes a segunda parte da dissertação - "Influência do exercício físico sobre a memória".

**Experimento VI - Efeito de um exercício físico sobre a evocação da memória remota**

**Experimento VIa - Efeito de um exercício físico submáximo prolongado na evocação da memória remota:** foram utilizados 25 indivíduos. No primeiro dia em que o indivíduo comparecia ao laboratório, obtinha-se a frequência cardíaca máxima, a partir do teste de esforço máximo, e realizava-se sua ambientação ao local e um exame clínico. As atividades nos segundo e terceiro dia eram alternadas aleatoriamente. Em um dos dias, o indivíduo realizava os testes de memória remota de faces famosas e de eventos importantes. No outro, o voluntário era submetido a um exercício físico submáximo prolongado com duração de 60 min,

repousava por 10 min em posição supina e, então, era submetido aos testes de memória remota, como demonstrado na Figura 1.

**Experimento VIb - Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na evocação da memória remota:** nesse experimento, participaram 16 voluntários. No primeiro dia em que o indivíduo comparecia ao laboratório, tinham-se como objetivos sua ambientação e a realização de um exame clínico. As atividades do segundo e terceiro dia eram alternadas de forma aleatória. Em um dos dias, o voluntário realizava os testes de memória remota. No outro, o indivíduo era submetido a um exercício físico intenso de curta duração, por um período de 5 min. Imediatamente após, eram aplicados os testes de memória remota, como demonstrado na Figura 2.

**Experimento VII - Efeito de um exercício físico intenso de curta duração sobre a memória recente:** quarenta e cinco indivíduos compareciam por tres vezes no laboratório. No primeiro dia, tinham-se como objetivos a ambientação e a realização do exame clínico. No segundo e terceiro dia, com 48 h de intervalo entre um e outro, os indivíduos eram submetidos ao teste de memória recente (treino e teste). Os 45 voluntários foram subdivididos em tres grupos. O primeiro grupo realizava o exercício físico intenso de curta duração (5 min), após o treino. O segundo grupo era submetido ao exercício antes do teste, e o terceiro, realizava o exercício tanto após o treino como antes do teste. Também foram utilizados 30, dos mesmos 45 voluntários, como grupo controle. Estes eram submetidos apenas as sessões de treino

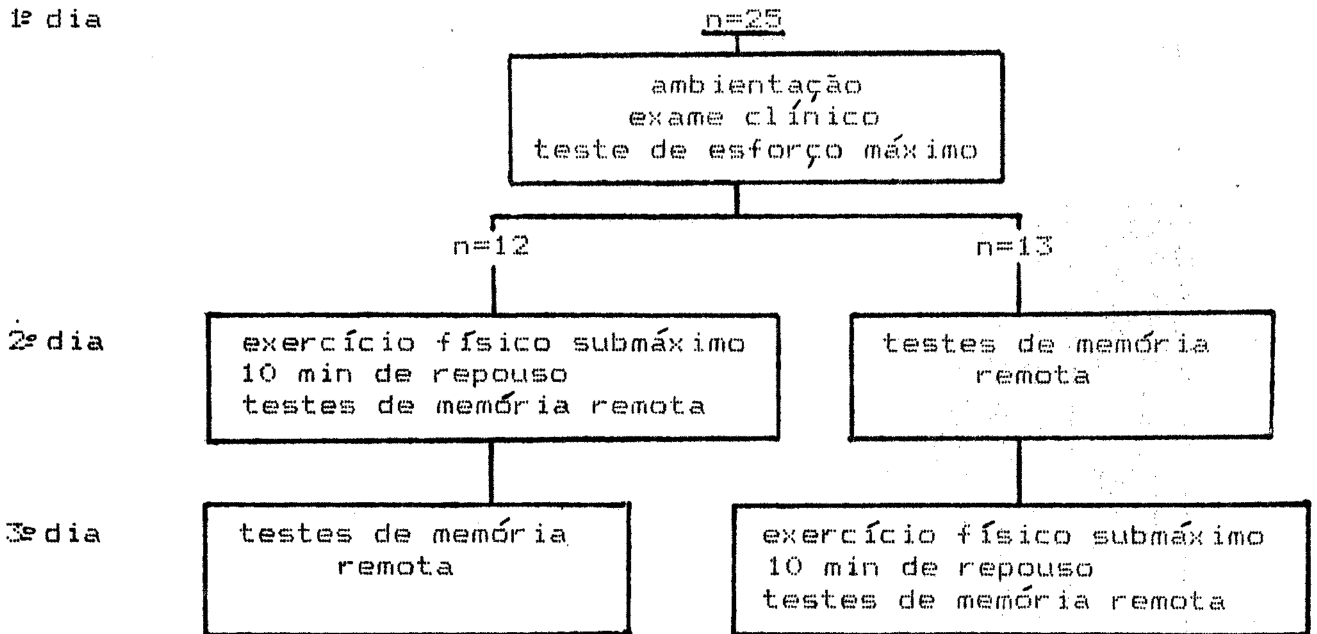


Figura 1. Efeito de um exercício físico submáximo prolongado na evocação da memória remota. Representação esquemática do desenho experimental.

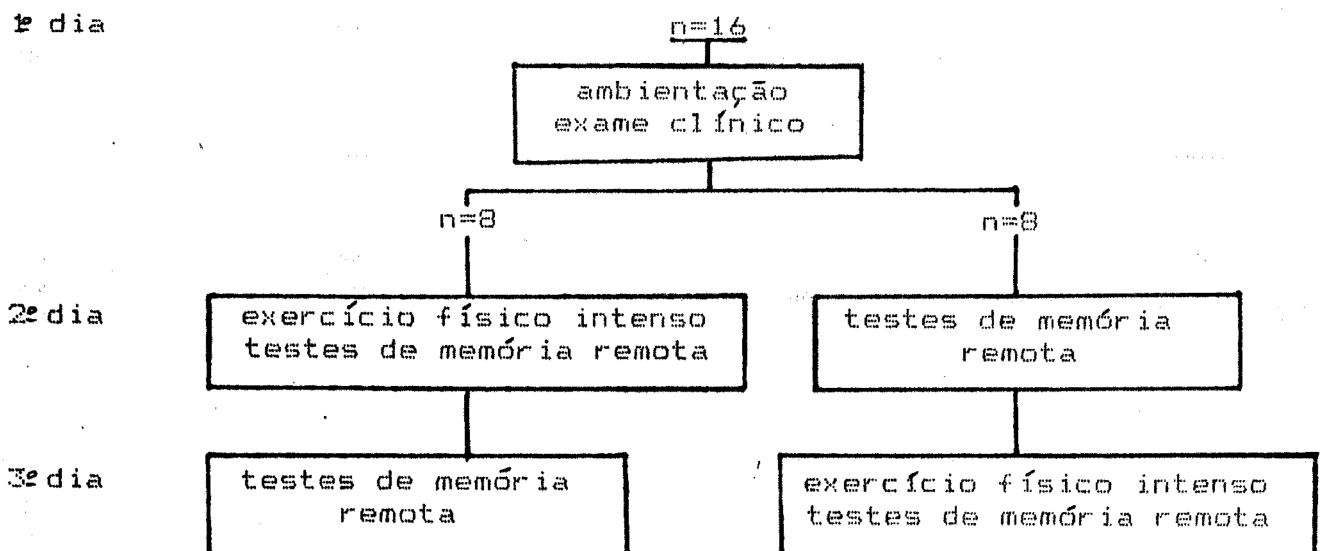


Figura 2. Efeito de um exercício físico intenso na evocação da memória remota. Representação esquemática do desenho experimental.

e teste, como mostra a Figura 3.

**Experimento VIII - Efeito de um exercício físico intenso de curta duração sobre a memória imediata:** doze indivíduos participaram desse experimento. Após o primeiro dia em que o indivíduo se ambientava ao local de trabalho, no segundo e terceiro dia, ele era submetido a tres testes de memória imediata. Em um desses dias, o voluntário realizava o exercício físico intenso de curta duração imediatamente antes dos testes de memória, como demonstrado na Figura 4.

## 2. Amostra

2.1. Voluntários utilizados nos experimentos referentes a criação de um teste não-verbal para a avaliação da memória recente

Cento e quatorze indivíduos, de ambos os sexos, participaram voluntariamente desses experimentos, após serem informados que estavam participando de um trabalho de pesquisa que envolvia a avaliação da memória (Tabela II). Os indivíduos foram divididos em grupos representativos de diferentes populações, de acordo com: faixa etária - 12 indivíduos jovens e 12 idosos; nível de instrução - 14 indivíduos de alto nível de instrução (pós-graduação) e 14 de baixo nível de instrução (2º grau incompleto); integridade da função de memória - 12 indivíduos hígidos, não hospitalizados (controle), 12 pacientes não-amnésicos e 12 pacientes amnésicos. Em cada grupo de pacientes não-amnésicos e

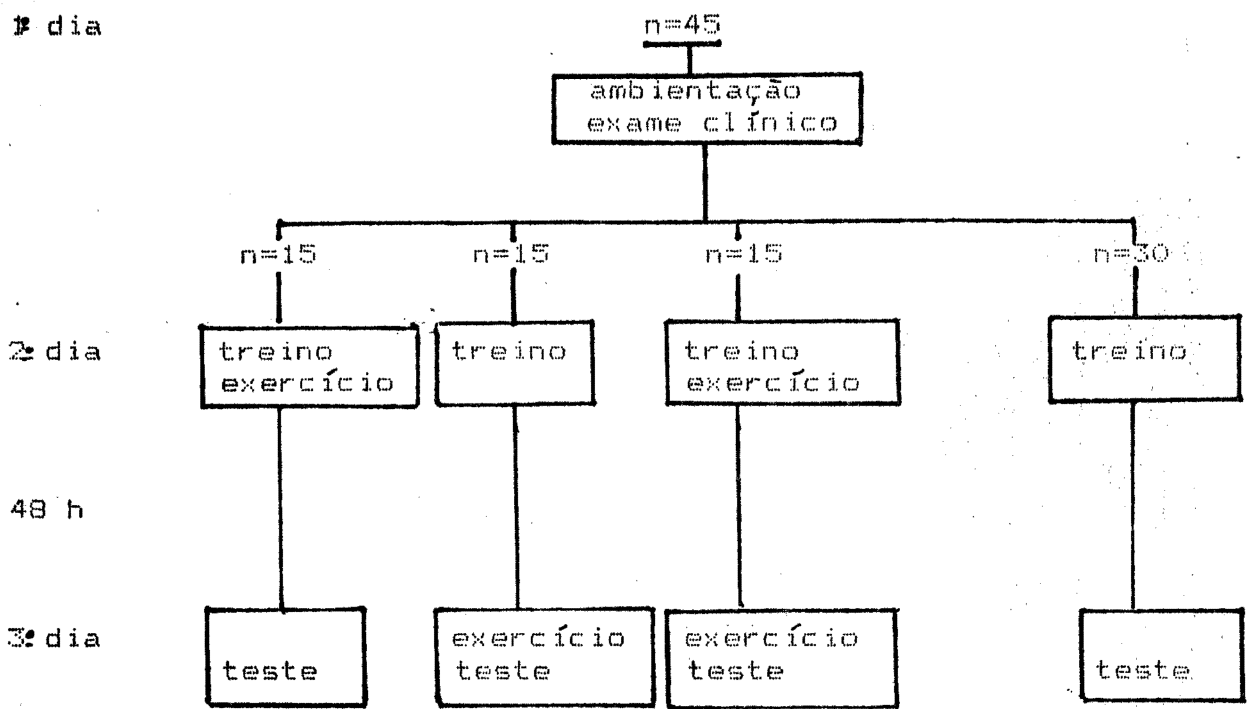


Figura 3. Efeito de um exercício intenso na memória recente. Representação esquemática do desenho experimental.

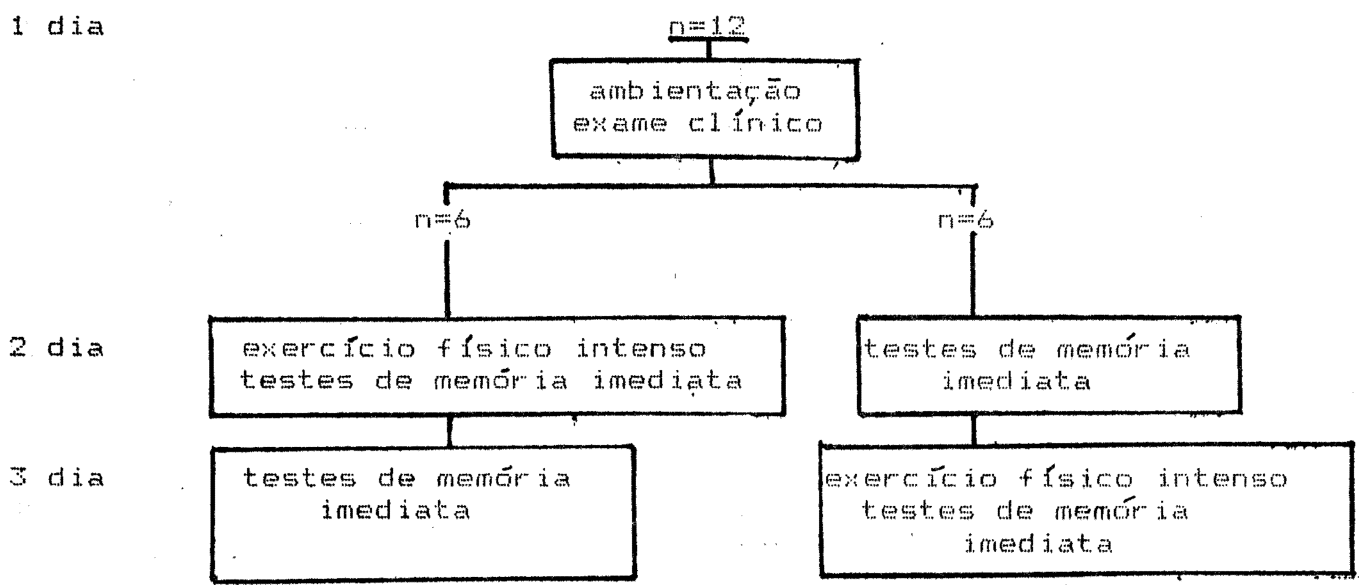


Figura 4. Efeito de um exercício físico intenso na memória imediata. Representação esquemática do desenho experimental.

Tabela II. Voluntários utilizados nos experimentos referentes a criação do teste de memória recente (TMR). Idade, expressa como média  $\pm$  EP (extremos), e nível de instrução.

	n	idade	instrução
EXPERIMENTO I - Reprodutibilidade			
	12	36,6 $\pm$ 3,9 (24-74)	3º grau e pós-graduação
EXPERIMENTO II - Resposta do TMR a diferenças de intervalo entre treino e teste			
	14	17,4 $\pm$ 0,1 (17-18)	2º grau
EXPERIMENTO III - Resposta do TMR a diferenças de faixa etária			
jovens	12	22,4 $\pm$ 1,0 (18-28)	2º e 3º graus
idosos	12	68,4 $\pm$ 1,7 (60-75)	2º e 3º graus
EXPERIMENTO IV - Resposta do TMR a diferenças de nível de instrução			
alta	14	31,5 $\pm$ 2,0 (22-47)	pós-graduação
baixa	14	29,2 $\pm$ 3,8 (18-56)	1º grau incompleto
EXPERIMENTO V - Sensibilidade do TMR a diferenças na integridade da função de memória			
controle	12	58,1 $\pm$ 4,4 (34-75)	1º e 2º graus
nao-amnésicos	12	51,2 $\pm$ 5,1 (23-81)	1º e 2º graus
amnésicos	12	53,8 $\pm$ 5,5 (32-81)	1º e 2º graus

amnésicos, 9 indivíduos estavam internados em hospitais de Porto Alegre e 3 eram pacientes ambulatoriais. Os diagnósticos clínicos desses pacientes estão descritos na Tabela III e os casos clínicos dos pacientes amnésicos estão sumarizados no Anexo 1. Também foi utilizado um grupo de 14 voluntários hígidos para avaliar se, ao alterar o intervalo entre treino e teste, haveria alterações nos resultados do teste de memória. Por último, foram testados e retestados um grupo de 12 indivíduos para que a reprodutibilidade do teste de memória fosse comprovada.

## 2.2. Voluntários utilizados para o estudo da influência do exercício físico sobre a memória

Nesse estudo participaram voluntariamente 98 indivíduos do sexo masculino, com nível de instrução médio a superior, sendo que 73 eram soldados da 3ª Companhia do 18º Batalhão de Infantaria Mecanizada de Porto Alegre que cursavam o 2º grau, e 25 eram estudantes de graduação e pós-graduação de universidades de Porto Alegre. Esses últimos, de instrução mais alta, participaram de um só experimento (experimento VIa -ver Tabela IV). Com exceção de dois atletas, nenhum outro indivíduo estava envolvido em programas de treinamento físico-desportivo. Os voluntários foram submetidos a uma avaliação clínica com o objetivo de determinar a sua higidez. Suas características antropométricas podem ser observadas na Tabela IV.

Os indivíduos foram previamente informados que iriam participar de um experimento envolvendo a relação entre exercício



**Tabela III. Diagnósticos clínicos e respectivo número de casos de pacientes não-amnésicos e amnésicos.**

---

Patologias não-amnésicas

Neoplasia pulmonar	1
Neuropatia periférica	1
Oclusão arterial de membro inferior	1
Pneumonia	2
Espondilite anquilosante	1
Doença afetiva	2
Fratura de membro inferior	1
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1
Doença pélvica inflamatória	1
Trombose venosa de membro inferior	1

Patologias amnésicas

Síndrome depressiva	3
Síndrome cerebral orgânica	4
Alcoolismo (Korsakoff)	1
Acidente vascular cerebral	1
Isquemia cerebral transitória	1
Doença arteriosclerótica	1
Hematoma subdural frontal	1
Deficiência mental	1

---

Tabela IV. Voluntários que participaram dos experimentos referentes a influência do exercício físico na memória. Dados antropométricos, expressos em média  $\pm$  EP (extremos). Experimentos VI - na evocação da memória remota, painel A; VII - na memória recente, Painel B; VIII - na memória imediata, Painel C.

Painel A

	Experimento VI	
	a) exercício submáximo	b) exercício intenso
n	25	16
idade (anos)	24,0 $\pm$ 0,8 (17-31)	18,6 $\pm$ 0,1 (18-19)
peso (kg)	70,5 $\pm$ 7,5	63,8 $\pm$ 1,3
altura (cm)	175,0 $\pm$ 8,0	172,0 $\pm$ 1,0

Painel B

	Experimento VII		
	grupo 1	grupo 2	grupo 3
n	15	15	15
idade (18-19 anos)	18,2 $\pm$ 0,1	18,2 $\pm$ 0,1	18,2 $\pm$ 0,1
peso (kg)	64,9 $\pm$ 1,3	64,1 $\pm$ 2,2	64,3 $\pm$ 1,4
altura (cm)	172,0 $\pm$ 1,0	173,0 $\pm$ 2,0	170,0 $\pm$ 1,0

Painel C

Experimento VIII	
n	12
idade (anos)	18,2 $\pm$ 0,1 (18-19)
peso (kg)	61,0 $\pm$ 2,4
altura (cm)	170,0 $\pm$ 2,0

físico e testes de memória, dos eventuais riscos que estariam expostos durante a sua participação e de que poderiam desistir em qualquer momento, se assim o desejassem. Após considerarem-se suficientemente esclarecidos acerca de sua participação, assinaram um termo de consentimento, conforme modelo anexo (Anexo 2).

Antes do início do trabalho experimental propriamente dito, os indivíduos visitaram o laboratório, com o objetivo de se ambientarem ao local, aos testes de memória, ao cicloergômetro e aos experimentadores, já que é de consenso na literatura que situações novas são estímulos importantes à atividade neuro-humoral e endócrina (48,120,124,177).

### 3. Protocolos de exercício físico

#### 3.1. Local e condições específicas para realização dos exercícios físicos

O teste de esforço máximo e o exercício submáximo prolongado foram realizados no Laboratório de Ergometria Experimental do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram executados aproximadamente na mesma hora do dia (entre 9:00 e 12:00 h), para minimizar a interferência de variações cíclicas hormonais (36,60,61,224).

O exercício físico intenso de curta duração era realizado em uma sala do Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX) da Escola Superior de Educação Física da Universidade

Federal do Rio Grande do Sul. A temperatura das salas era mantida em torno de 22 graus centígrados, por aparelho de ar condicionado e o indivíduo trajava apenas calção e calçados adequados.

### 3.2. Teste de esforço máximo

Para a realização do teste de esforço máximo, o indivíduo era inicialmente monitorizado, utilizando o registro do eletrocardiograma, através da derivação bipolar CM5: eletrodo positivo sobre a porção superior do esterno, eletrodo negativo no quinto espaço intercostal esquerdo, na linha axilar anterior, e eletrodo neutro no quinto espaço intercostal direito, na linha axilar anterior. O teste de esforço máximo era realizado em cicloergômetro de frenagem mecânica Monark e a altura do banco era regulada para a altura de cada indivíduo. O protocolo consistia em pedalar, num ritmo de 60 rpm contra uma carga inicial de 30 watts, que era aumentada progressivamente de 30 em 30 watts, a intervalos fixos de tres min. No repouso e imediatamente antes de cada aumento na carga, era medida a pressão arterial, registrado o eletrocardiograma e solicitado ao indivíduo que indicasse, na Escala de Borg (12,205 - Tabela V), o nível de percepção de esforço realizado. O teste era considerado concluído quando o indivíduo não conseguia mais manter o ritmo de 60 rpm. Nesse momento, o nível de percepção de esforço, a pressão arterial e o eletrocardiograma eram novamente registrados e a frequência cardíaca máxima era determinada a partir deste último.

Tabela V. Escala de percepção de esforço de Borg.

---

6	
7	muito, muito fácil
8	
9	muito fácil
10	
11	relativamente fácil
12	
13	um pouco difícil
14	
15	difícil
16	
17	muito difícil
18	
19	muito, muito difícil
20	

---

### 3.3. Exercício físico submáximo prolongado

Durante os 60 min de exercício em cicloergômetro que precediam os testes de memória remota, o indivíduo pedalava contra cargas capazes de elevar e manter a frequência cardíaca em 50, 70, 80 e 85% da máxima obtida no teste de esforço máximo, durante os intervalos de 0 a 20 min, 20 a 40 min, 40 a 50 min e 50 a 60 min, respectivamente. Esse protocolo foi escolhido por causar um aumento da concentração plasmática não só de B-endorfina, mas também de ACTH, catecolaminas e vasopressina (20,23,47,48,92,133,233).

A frequência cardíaca, a pressão arterial e o nível de percepção de esforço de Borg eram periodicamente registrados e, quando necessário, a carga era ajustada para manter a frequência cardíaca dentro do valor estipulado para o intervalo específico. Durante o exercício, era permitida a ingestão de água "ad libitum" à temperatura ambiente. Após o exercício, o indivíduo descansava em posição supina, por dez min, antes de ser submetido aos testes de memória remota.

### 3.4. Exercício físico intenso de curta duração

Consistia em pedalar, por 5 min, em cicloergômetro Collins de frenagem eletromagnética, com carga de 3 watts por kg de peso corporal, em um ritmo de 80 rpm. A altura do banco era regulada para a estatura de cada indivíduo. Esse exercício, cujo protocolo foi baseado e adaptado de Hagberg e colaboradores (86),

tinha como objetivo o aumento da concentração de hormônios plasmáticos, como as catecolaminas, B-endorfina, ACTH e vasopressina (47,48,133,233). O voluntário era monitorizado para registro do eletrocardiograma, utilizando a derivação bipolar CM5, como descrito acima. A frequência cardíaca e a pressão arterial eram devidamente controladas tanto no momento anterior (repouso relativo), como no final do exercício físico.

#### 4. Testes de memória

##### 4.1. Local de realização dos testes de memória

Quando o voluntário era submetido ao exercício físico submáximo prolongado, os testes de memória eram aplicados no Laboratório de Ergometria Experimental do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 10 min após o término do exercício. Quando o voluntário era submetido ao exercício físico intenso de curta duração, os testes de memória eram aplicados na sala de experimentação do LAPEX, antes mesmo de descer do cicloergômetro. Quando o indivíduo era apenas submetido aos testes de memória, era utilizado uma sala da enfermaria do 18º Batalhão de Infantaria Mecanizada.

##### 4.2. Testes de memória remota

O indivíduo era testado em duas tarefas, cuja validação foi realizada por Chaves e Izquierdo (28). Tais tarefas envolviam a evocação de informações adquiridas em anos anteriores:

(93) teste de reconhecimento de faces famosas e (140) teste de evocação do ano em que ocorreram certos eventos importantes. Tanto as faces como os eventos foram amplamente divulgados pelos meios de comunicação durante o período de 1978 a 1988. Nas Tabelas VI e VII, encontram-se listados os conjuntos de faces e eventos utilizados.

No teste das faces famosas, eram apresentadas fotografias de pessoas, recortadas de revistas de ampla divulgação local (27,28). A cada indivíduo foi apresentado um conjunto de dez faces, uma de cada vez, selecionadas previamente de um catálogo de 100 faces. Quando o indivíduo era submetido pela segunda vez ao teste, era apresentado um novo conjunto de faces diferentes das apresentadas anteriormente. Foi dado um tempo de um minuto para o reconhecimento de cada face, de modo que a duração total do teste fosse de, no máximo, dez min. O desempenho, que tinha um escore máximo de 20 pontos, foi avaliado da seguinte forma: atribuíram-se 2 pontos às respostas corretas (ex.: Chico Buarque); 1 ponto as respostas parcialmente corretas (ex.: "é um cantor, mas não lembro o nome."); zero ponto as respostas erradas ou as questões não respondidas.

Os eventos também foram apresentados em grupos de dez, um de cada vez, selecionados a partir de um catálogo de 100 eventos. Um novo conjunto de fatos foi apresentado quando da repetição do teste, e um minuto foi o tempo concedido para que o voluntário respondesse. O desempenho nesse teste, que tinha o escore máximo de 30 pontos, foi avaliado da seguinte forma:



Tabela VI. Teste de memória remota de faces famosas (conjuntos 1 e 2).

---

Conjunto 1

Dina Sfat, artista  
Dílson Funaro, político  
Ernesto Geisel, político  
Renato, jogador de futebol  
Glória Pires, artista  
João Paulo II, Papa  
Alfred Hitchcock, cineasta  
Antônio Brito, jornalista  
Margaret Thatcher, líder britânica  
Morais Moreira, cantor

Conjunto 2

Aureliano Chaves, político  
Moreira Franco, político  
Madonna, artista  
Fernando Lyra, político  
Mikhail Gorbachov, líder russo  
Antônio Ermírio de Moraes, empresário  
Catherine Deneuve, artista  
Raul Alfonsín, líder argentino  
Bia Seidl, artista  
Jorge Amado, escritor

---

Tabela VII. Teste de memória remota de eventos importantes (conjuntos 1 e 2).

---

Conjunto 1

Copa do Mundo na Argentina - 1978  
Vinda do Papa ao Brasil e a Porto Alegre - 1980  
Guerra das Malvinas - 1982  
Grêmio (futebol), campeão do Brasil - 1982  
Enchente no Rio Grande do Sul/Santa Catarina - 1983  
Morte de Clara Nunes - 1983  
Fechamento do Correio do Povo - 1984  
Olimpíadas de Los Angeles - 1984  
Plano Cruzado - 1986  
Último ano bissexto - 1988

Conjunto 2

Internacional, tri-campeão brasileiro - 1979  
Olimpíadas de Moscou - 1980  
Morte de Elis Regina - 1982  
Itália, campeã do mundo de futebol - 1982  
Grêmio (futebol), campeão do mundo - 1983  
Abertura da Rede Manchete de Televisão - 1983  
Campanha das eleições diretas - 1984  
Morte de Tancredo Neves - 1985  
Últimas olimpíadas - 1988  
Término do mandato de Ronald Reagan - 1988

---

atribuíram-se 3 pontos às respostas corretas; 2 pontos às respostas com erro de mais ou menos um ano; 1 ponto às respostas de até cinco anos de erro e zero ponto quando as respostas continham erros de mais de cinco anos ou as questões não respondidas. Os escores dos testes de faces famosas e de eventos importantes, tomados como medida de memória, são referidos na tabela como escore de retenção.

#### 4.3. Teste de memória recente

O indivíduo era submetido a um teste de memória não-verbal, criado nesse trabalho, que consistia no reconhecimento de figuras (silhuetas de torres e igrejas) de cor preta desenhadas em pequenos cartões brancos (3,0 X 2,0 cm). Dez figuras eram mostradas, uma de cada vez, por um tempo de 5 segundos. Quarenta e oito h após, testava-se a evocação através do reconhecimento daquelas mesmas figuras em um cartaz (28,0 X 20,0 cm) que continha 44 desenhos (Figura 5). O indivíduo tinha, então, um período de um minuto para marcar as figuras com argolas de plástico de 1,5 cm de diâmetro. Esse teste foi referido no texto como teste de memória recente. Chamou-se de "sessão de treino" ou apenas "treino" o momento da apresentação das dez figuras ao indivíduo e, de "sessão de teste" ou apenas "teste" o momento da evocação, através do reconhecimento das figuras no cartaz.

Nos experimentos de I a V, havia duas sessões de teste. Uma sessão imediatamente após o treino, que foi chamada de "teste I" e outra sessão, 24 ou 48 h após o treino que foi chamada

de "teste II".

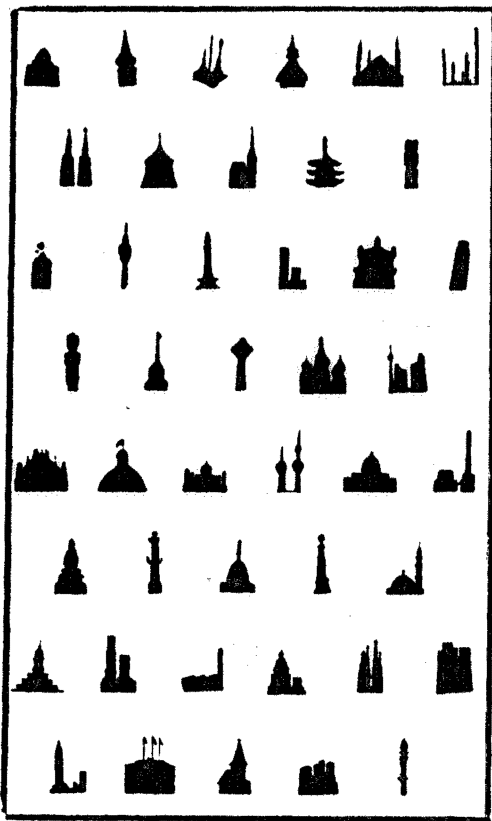
Foi tomado como medida de memória o número de figuras que o indivíduo conseguia lembrar corretamente sobre um máximo de dez, quando testado imediatamente, 24 ou 48 h após o treino. Essa medida foi referida nas figuras como escore de retenção.

Foram utilizadas duas seqüências aleatórias de dez figuras, de modo a possibilitar o uso do teste de memória recente por duas vezes, quando necessário (Figura 5). Quando a seqüência 1 era usada, testava-se a evocação utilizando o cartaz 1. Da mesma maneira, quando era usada a seqüência 2, testava-se com o cartaz 2. As figuras nos cartazes 1 e 2 foram posicionadas de maneira diferente, para que a evocação não fosse facilitada pela disposição das mesmas.

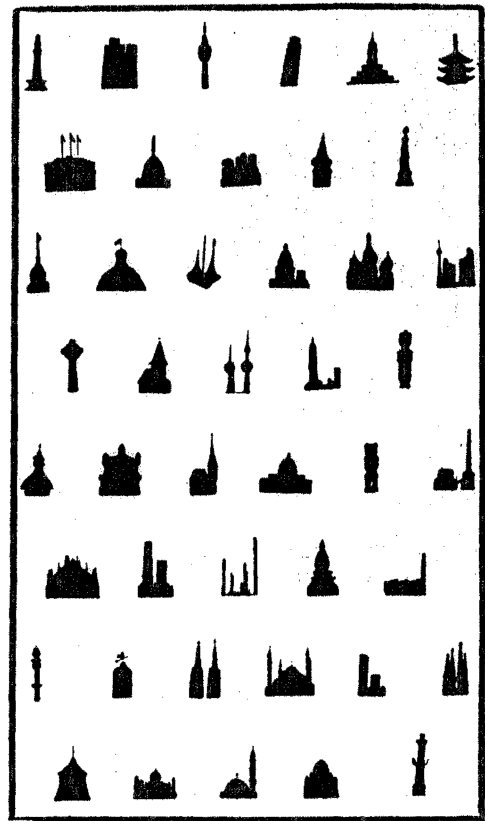
#### 4.4. Teste de memória imediata

Foram utilizados dois conjuntos de tres testes de memória imediata: o "span" de dígitos, o "span" de palavras e uma pequena história. O protocolo foi baseado e adaptado a partir da Escala de Memória de Wechsler (237).

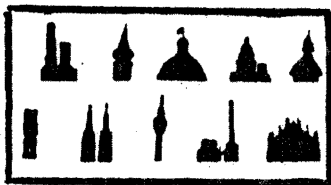
- "Span" de dígitos: o indivíduo tinha que repetir seqüências de dígitos ditadas pelo experimentador. As duas primeiras seqüências tinham tres dígitos. Era acrescentado mais um dígito a cada duas seqüências, de forma que o voluntário devia repetir seqüências cada vez maiores. O teste terminava no momento



cartaz 1

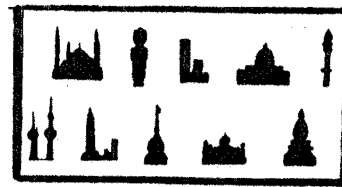


cartaz 2



Sequência 1

CONJUNTO 1



Sequência 2

CONJUNTO 2

Figura 5. Teste não-verbal criado para avaliar a memória recente. Conjuntos 1 e 2 de sequências de 10 figuras e respectivos cartazes de 44 figuras.

em que o voluntário não conseguia repetir a sequência de forma correta. O escore do teste era o número de dígitos da última sequência lembrada corretamente pelo voluntário.

- "Span" de palavras: eram ditadas ao voluntário dez palavras de objetos variados. Imediatamente após, aquele deveria repetir quantas palavras pudesse lembrar, não necessitando ser na mesma ordem. O escore do teste era o número de palavras lembradas.

- Pequena história: constava de onze informações e era contada pelo experimentador. Imediatamente após o relato, o voluntário deveria repetir todas as informações que ouviu, não necessitando usar as mesmas palavras ou citar as informações na mesma sequência. O desempenho desse teste era calculado a partir do número de informações que o voluntário conseguia lembrar sobre um máximo de onze.

Os escores tomados como medida de memória são referidos na tabela como escore de retenção. Os dois conjuntos de testes de memória imediata (dois "spans" de dígitos, dois "spans" de palavras e duas pequenas histórias) estão descritos nas Tabelas VIII e IX.

Para se ter noção do desempenho de uma população característica de nossa região nos testes de memória imediata, os dois conjuntos de testes foram submetidos a testagem. Utilizaram-se 2 grupos de 20 indivíduos cada, com idade de  $22,3 \pm 1,0$  e  $23,6 \pm 2,0$  anos e com um nível de instrução que variava desde a

Tabela VIII. Testes de memória imediata - "Span" de dígitos e de palavras (conjuntos 1 e 2).

-----  
 Conjunto 1:  
 -----

-----  
 Conjunto 2:  
 -----

"Span" de dígitos

1. 5 8 2  
 6 9 4

1. 4 7 2  
 9 5 3

2. 6 3 4 9  
 7 2 8 6

2. 5 1 8 0  
 9 4 7 3

3. 4 2 7 3 1  
 7 5 8 3 6

3. 8 5 0 4 2  
 1 6 3 7 9

4. 6 1 9 4 7 3  
 3 9 2 4 8 7

4. 5 3 8 0 7 2  
 4 9 6 8 0 1

5. 5 9 1 7 4 2 8  
 4 1 7 9 3 8 6

5. 4 2 9 5 3 8 0  
 5 2 4 1 6 9 7

6. 5 8 1 9 2 6 4 7  
 3 8 2 9 5 1 7 4

6. 8 3 1 6 0 5 2 4  
 1 3 7 4 6 9 5 2

7. 2 7 5 8 6 2 5 8 4  
 7 1 3 9 4 2 5 6 8

7. 6 0 3 7 5 8 4 9 1  
 4 7 0 5 9 8 2 6 3

"Span" de palavras

1. Homem
2. Carro
3. Flor
4. Livro
5. Casa
6. Panela
7. Rua
8. Jardim
9. Cadeira
10. Estrela

1. Vaca
  2. Moto
  3. Folha
  4. Estrada
  5. Abrigo
  6. Colher
  7. Lua
  8. Caderno
  9. Cerca
  10. Sofá
-

Tabela IX. Teste de memória imediata - Pequenas histórias (conjuntos 1 e 2).

---

Pequenas histórias

---

História 1

1. Ana é uma empregada doméstica.
2. Tem 23 anos
3. e tres filhos.
4. Há trinta dias
5. foi despedida do emprego.
6. O aluguel está atrasado dois meses
7. e Ana não consegue outro emprego.
8. Alguns amigos,
9. comovidos com sua situação,
10. fizeram um sorteio de uma caixa de bombons
11. para angariar fundos.

História 2

1. João faz carretos.
  2. Tem duas caminhonetas
  3. e um empregado chamado Luís.
  4. Há uma semana,
  5. Um de seus veículos foi batido.
  6. Quem o guiava era o empregado.
  7. Apesar de Luís negar ter sido culpado,
  8. João acaba de receber um telefonema
  9. do advogado do outro motorista,
  10. pedindo que comparecesse no DETRAN
  11. para resolver o problema.
-



primeira série do 1º grau até a pós-graduação.

Os dois conjuntos de testes de memória imediata foram testados separadamente, para averiguar-se uma possível diferença entre ambos quanto ao grau de dificuldade. Contudo, não houve diferença significativa. Os resultados se encontram na Tabela X.

#### 5. Tratamento estatístico

Os dados descritivos são expressos como média  $\pm$  erro padrão (EP). As comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste t de Student para amostras dependentes ou independentes, por uma análise de variância de uma via e por uma análise de variância de tres vias, seguida do teste de comparações múltiplas de Duncan ou do teste F para efeitos simples, quando indicado. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para um nível de probabilidade de 0,05 (11,72).

Tabela X. Média  $\pm$  EP dos escores de retenção dos dois conjuntos de testes de memória imediata.

Testes de memória imediata	conjunto 01	conjunto 02
"Span" de dígitos	5,4 $\pm$ 0,2	5,8 $\pm$ 0,2
"Span" de palavras	6,6 $\pm$ 0,3	5,8 $\pm$ 0,3
Pequena história	7,3 $\pm$ 0,5	6,8 $\pm$ 0,5

Não há diferença significativa entre os grupos pelo teste t de Student para amostras dependentes.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

## 1. CRIAÇÃO DE UM TESTE NÃO-VERBAL PARA A AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA RECENTE

Com a criação de um teste não-verbal para a avaliação da memória recente, os primeiros cinco experimentos foram realizados para testar sua reprodutibilidade, sua resposta a diferenças de intervalos entre treino e teste, a diferenças de faixa etária e níveis de instrução, além de sua sensibilidade a diferenças na integridade da função da memória. O teste de memória era aplicado como descrito em Material e Métodos, sendo que a evocação era avaliada imediatamente (teste I) e 24 h após (teste II) a apresentação das 10 figuras. No experimento II, o teste também foi realizado imediatamente e 48 h após. Esse teste não-verbal é referido no texto, nas figuras e nas tabelas como teste de memória recente.

EXPERIMENTO I: REPRODUTIBILIDADE DO TESTE DE MEMÓRIA  
RECENTE.

Um grupo de 12 indivíduos, com idade de  $36,6 \pm 3,9$  anos (entre 24 e 74 anos) e nível de instrução alto (pós-graduação), foi testado e retestado após um período de 5 meses, a fim de se verificar a reprodutibilidade do teste de memória recente. Conforme demonstrado na Figura 6, na primeira oportunidade, o grupo de indivíduos obteve um escore de  $7,5 \pm 0,4$  no teste I e  $5,9 \pm 0,4$  no teste II. Na segunda oportunidade, cinco meses após, o mesmo grupo de indivíduos obteve um escore de  $7,3 \pm 0,4$  no teste I e  $6,0 \pm 0,4$  no teste II.

Sendo assim, não há diferença significativa entre o desempenho nos testes I e nos testes II, ao se comparar os escores da primeira oportunidade (março de 1989) com os da segunda (agosto de 1989), por uma análise de variância de tres entradas,  $F(1,11)=0,013$ ,  $p > 0,9$ . Há, no entanto, uma redução significativa do desempenho do teste II em relação ao teste I, nas duas oportunidades (março e agosto), por uma análise de variância de tres entradas,  $F(1,11)=15,95$ ,  $p < 0,0003$ .

A partir desses resultados, sugere-se que o teste de memória recente tem uma boa reprodutibilidade, isto é, pode-se repetí-lo pelo menos por duas vezes, dentro de um período de 5 meses em uma certa população, obtendo-se um desempenho semelhante.

# Reprodutibilidade

## Teste de memória recente (TMR)

Escores do TMR

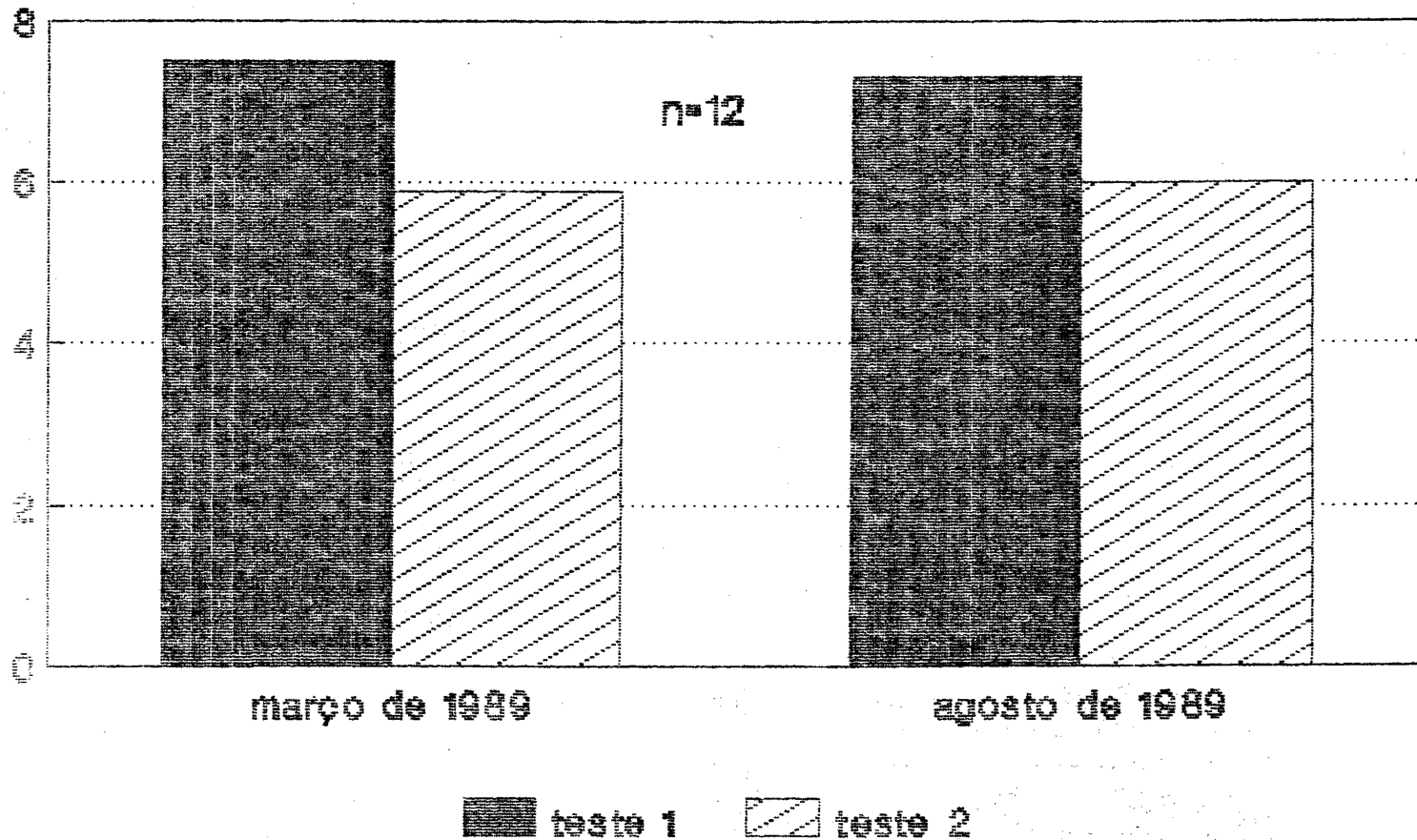


Figura 6: **Reprodutibilidade do teste de memória recente.** Média  $\pm$  EP dos escores de retenção do TMR, obtidos em duas oportunidades (março e agosto de 1989), de indivíduos treinados e testados imediatamente (teste I) e 24 h após o treino (teste II).

Não há diferença significativa entre os resultados do teste de memória recente ao comparar o desempenho obtido em março e em agosto de 1989, por uma análise de variância de tres vias,  $F(1,11)=0,013$ ,  $p > 0,9$ .

EXPERIMENTO II: RESPOSTA DO TESTE DE MEMÓRIA RECENTE A  
DIFERENÇAS DE INTERVALO ENTRE TREINO E  
TESTE

Foram utilizados 14 indivíduos, com idade de  $17,4 \pm 0,1$  anos (17 a 18 anos) e nível de instrução médio (3ª série do 2º grau). O teste de memória recente foi aplicado em duas oportunidades, utilizando-se as duas seqüências, como descrito em Material e Métodos. De maneira aleatória, em uma das vezes, o intervalo entre o treino e o teste era de 24 h e, na outra, era de 48 h. Como demonstra a Figura 7, na oportunidade em que os indivíduos foram testados 24 h após o treino, obtiveram um resultado de  $6,6 \pm 0,4$  no teste I e  $4,8 \pm 0,4$  no teste II. Quando esse mesmo grupo foi testado com 48 h de intervalo entre treino e teste, os resultados foram de  $6,7 \pm 0,5$  no teste I e  $5,2 \pm 0,5$  no teste II.

Observa-se que não há diferença significativa entre o desempenho nos testes I e nos testes II, quando se compara os resultados do teste de memória realizado com 24 h e com 48 h de intervalo entre treino e teste, por uma análise de variância de tres entradas,  $F(1,13)=1,0148$ ,  $p > 0,3$ . No entanto, existe uma diferença entre os desempenhos dos testes I em comparação com os testes II, sendo que esses últimos apresentam escores significativamente inferiores, por uma análise de variância de tres entradas,  $F(1,13)=33,548$ ,  $p < 0,0001$ .

Assim, pode-se sugerir que o teste de memória recente pode ser utilizado com intervalos entre treino e teste variando



entre 24 e 48 h, sem que haja alterações no seu padrão de desempenho. Essa constatação é importante, pois o teste de memória recente foi utilizado em outro experimento desse trabalho (Experimento VII) com 48 h de intervalo entre treino e teste. Já, nos experimentos referentes a criação do teste de memória recente, o intervalo foi de 24h.

# Intervalo treino/teste

## Teste de memória recente (TMR)

Escore do TMR

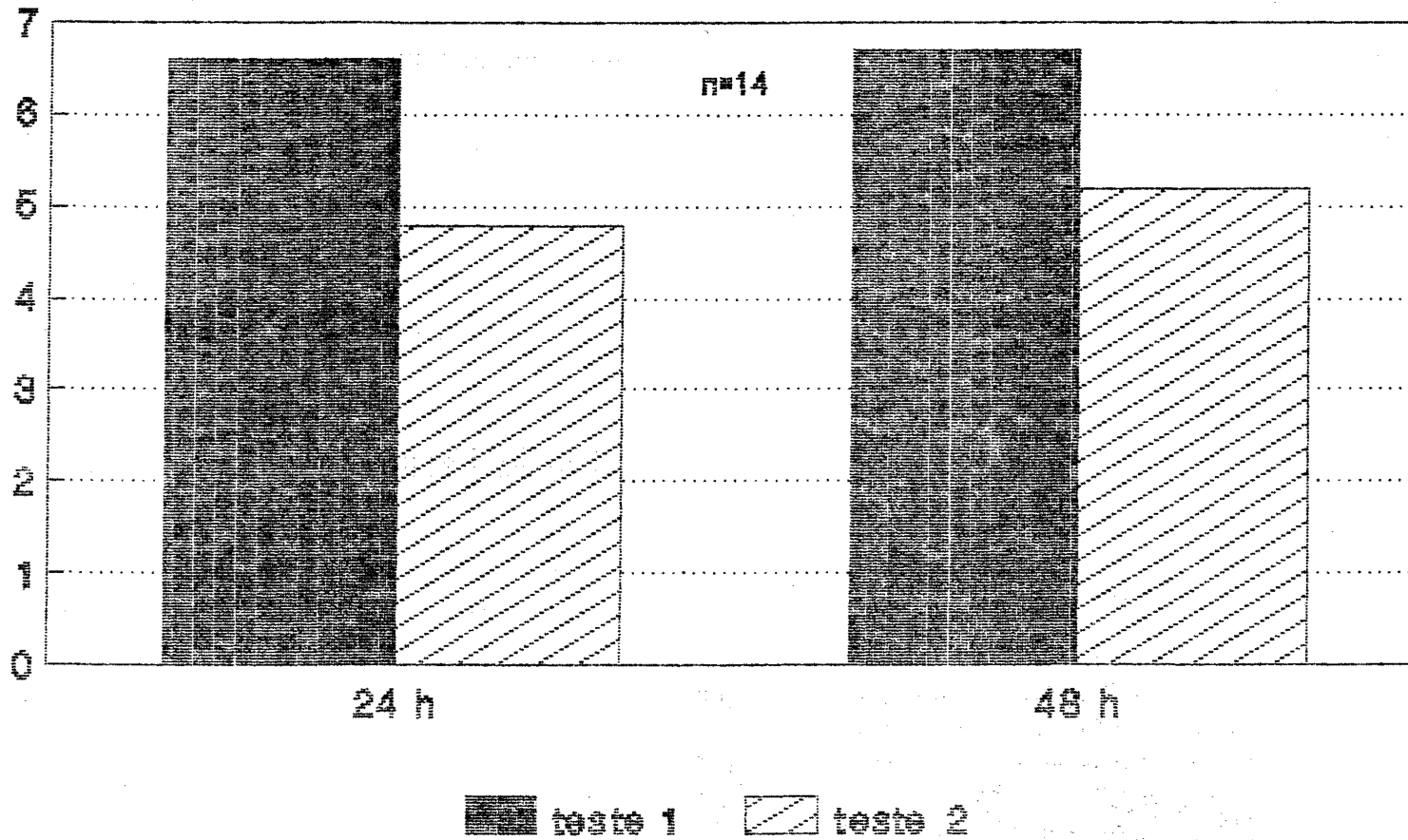




Figura 7. **Resposta do TMR a diferentes intervalos entre treino e teste.** Média  $\pm$  EP dos escores de retenção no TMR de 14 indivíduos avaliados imediatamente (teste I) e 24 h e 48 h após (teste II) o treino.

Não há diferença significativa entre os resultados do teste de memória recente realizado com 24 h ou 48 h de intervalo entre treino e teste, por uma análise de variância de tres vias,  $F(1,13)=1,0148$ ,  $p > 0,3$ .

### EXPERIMENTO III: RESPOSTA DO TESTE DE MEMÓRIA RECENTE A DIFERENÇAS DE FAIXA ETÁRIA

Foram comparados os desempenhos no teste de memória entre dois grupos de voluntários (12 indivíduos por grupo), com nível de instrução semelhante, mas com faixas etárias diferentes. O primeiro grupo (jovens) tinha uma média de idade de  $22,4 \pm 1,0$  anos (entre 18 e 28 anos), e o segundo (idosos), de  $68,4 \pm 1,7$  anos (entre 60 e 76 anos).

Os resultados são apresentados na Figura 8. O grupo de indivíduos jovens obteve um escore de  $6,9 \pm 0,5$  no teste I e  $5,8 \pm 0,5$  no teste II. Já, o grupo de indivíduos idosos obteve o escore de  $5,7 \pm 0,4$  no teste I e  $3,9 \pm 0,3$  no teste II.

Sendo assim, o desempenho dos indivíduos idosos mostrou-se significativamente menor que o desempenho dos indivíduos jovens, por uma análise de variância de tres entradas,  $F(1,22)=15,774$ ,  $p < 0,0001$ . Entretanto, essa diferença se refere somente aos escores do teste II (memória recente), pelo teste t de Student para amostras independentes,  $p < 0,007$ , e não aos escores do teste I (memória imediata), pelo teste t de Student para amostras independentes,  $p > 0,6$ . Além disso, existe uma diferença entre os escores do teste I em relação ao teste II, sendo este último inferior, por uma análise de variância de tres entradas,  $F(1,22)= 14,115$ ,  $p < 0,0001$ .

Esses resultados mostram que os jovens são capazes de

obter um desempenho no teste de memória recente superior ao dos indivíduos idosos, mesmo que ambos os grupos tenham um mesmo nível de instrução.

# Faixa etária

## Teste de memória recente (TMR)

Escore do TMR

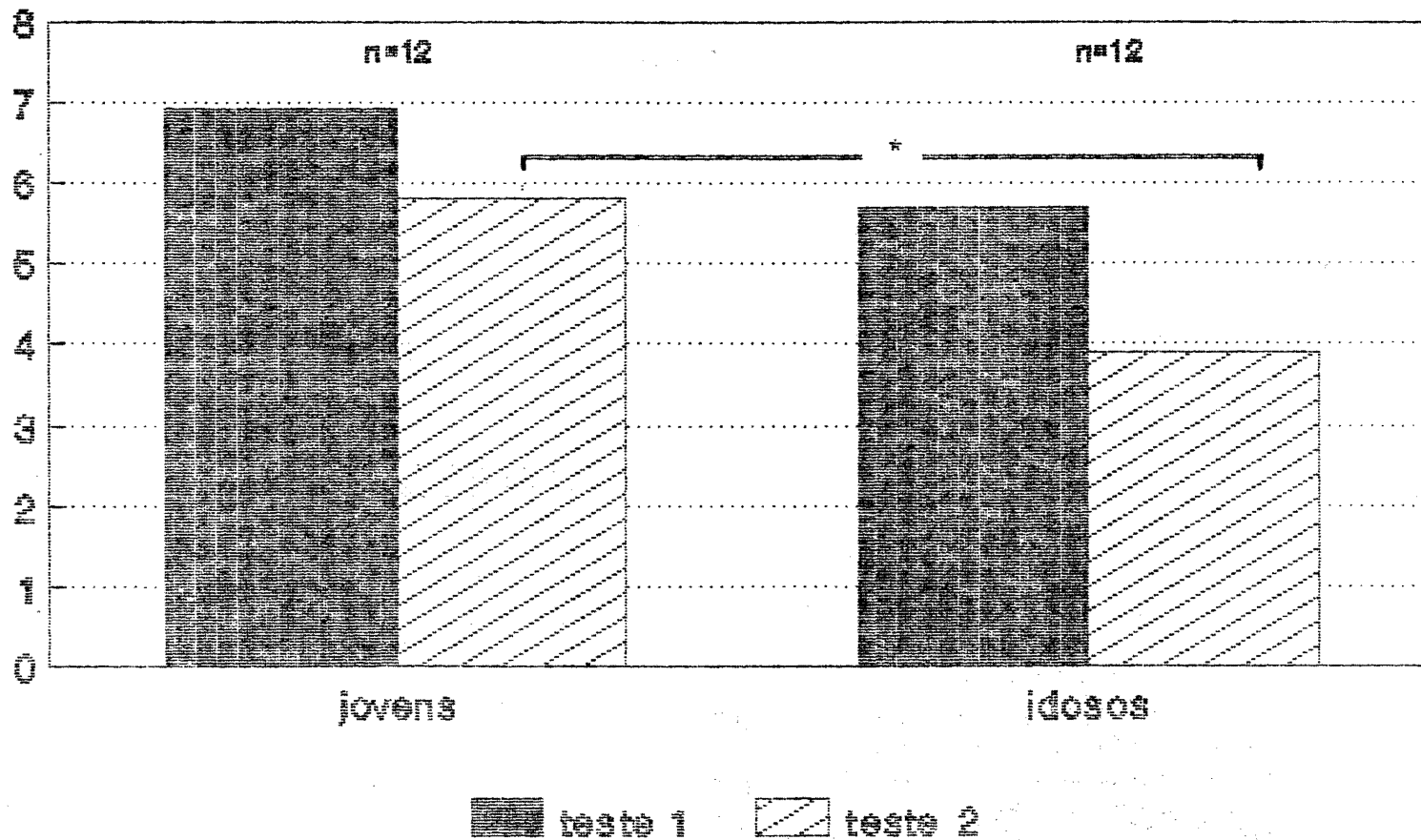


Figura 8. Resposta do TMR a diferenças de faixa etária. Média  $\pm$  EP dos escores de retenção no TMR de indivíduos jovens e idosos, realizado imediatamente (teste I) e 24 h após (teste II) o treino.

\* - diferença significativa em relação aos indivíduos jovens, por uma análise de variância de tres vias,  $F(1,22)=15,774$ ,  $p < 0,0001$  e pelo teste de Student,  $p < 0,007$ .

#### EXPERIMENTO IV: RESPOSTA DO TESTE DE MEMÓRIA RECENTE A DIFERENTES NÍVEIS DE INSTRUÇÃO.

Dois grupos de indivíduos (14 em cada grupo) de idade semelhante, mas com diferentes níveis de instrução foram testados. Um grupo tinha um nível de instrução mais baixo (1ª a 5ª série do 1º grau), enquanto o outro apresentava um nível de instrução mais alto (pós-graduação). Como demonstrado na Figura 9, o grupo com alto nível de instrução obteve um desempenho de  $8,2 \pm 0,4$  no teste I e  $6,4 \pm 0,4$  no teste II. Já, o grupo com nível de instrução mais baixo obteve uma média de  $4,7 \pm 0,4$  no teste I e  $3,9 \pm 0,4$  no teste II.

Esses resultados demonstram que existe uma diferença significativa entre os grupos de alto nível de instrução em relação ao de nível mais inferior, tendo este último um desempenho mais baixo, por uma análise de variância de tres entradas,  $F(1,13) = 65,52$ ,  $p < 0,0001$ . Nesse caso, diferentemente do Experimento III, tanto os escores dos testes I (memória imediata) como os escores dos testes II (memória recente) diferem-se entre si, pelo teste t de Student para amostras independentes,  $p < 0,0001$  para ambos os casos. Há também uma redução significativa no desempenho dos testes II em relação aos testes I, por uma análise de variância de tres entradas,  $F(1,13) = 15,190$ ,  $p < 0,0004$ .

Esses resultados sugerem que, quanto maior é o nível de instrução dos indivíduos, melhor é a sua capacidade de adquirir informações, não parecendo existir alguma alteração da memória.



# Nível de instrução

## Teste de memória recente (TMR)

Escore do TMR

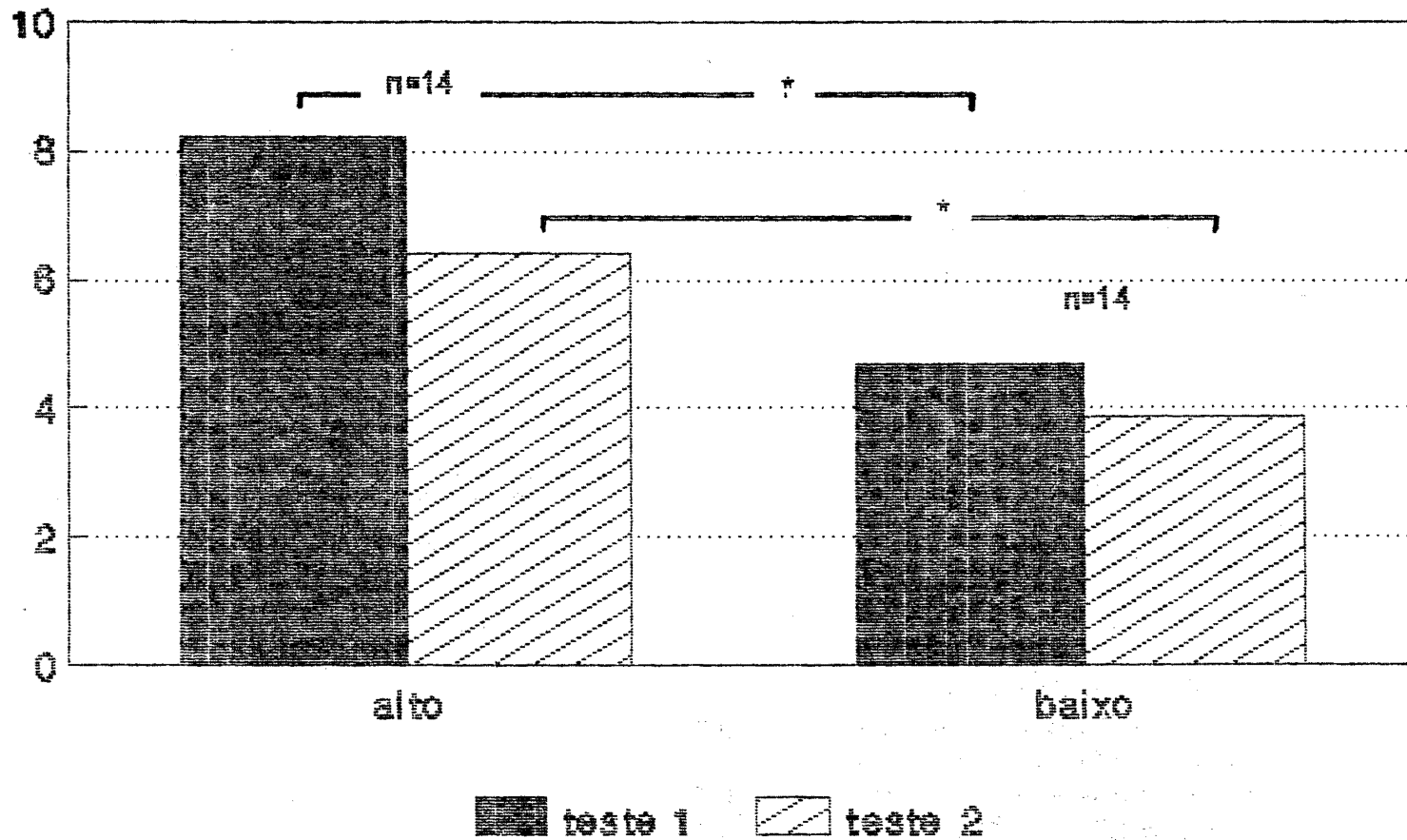


Figura 9. Resposta do TMR a diferenças de nível de instrução. Média  $\pm$  EP dos escores de retenção no TMR de indivíduos de baixo e de alto nível de instrução, realizado imediatamente (teste I) e 24 h após (teste II) o treino.

\* - diferença significativa em relação aos indivíduos de alto nível de instrução, por uma análise de variância de tres vias,  $F(1,13)=65,52$ ,  $p < 0,0001$  e pelo teste t de Student,  $p < 0,001$  para o teste I (memória imediata) e  $p < 0,001$  para o teste II (memória recente).

EXPERIMENTO V: SENSIBILIDADE DO TESTE DE MEMÓRIA RECENTE  
A DIFERENÇAS NA INTEGRIDADE DE FUNÇÃO DA  
MEMÓRIA.

Foram comparados os resultados do teste de memória recente de tres grupos de indivíduos com idade e nível de instrução semelhantes, mas com possível integridade de função da memória diferente. Foi utilizado um grupo de indivíduos hígidos (controle), um grupo de pacientes com patologias diversas, não-amnésicas, e um grupo de pacientes que apresentava alguma alteração da memória, de origem psiquiátrica ou orgânica. Os resultados são demonstrados na Figura 10. O grupo controle obteve um escore de  $5,3 \pm 0,3$  no teste I e  $4,2 \pm 0,4$  no teste II. O grupo de pacientes não-amnésicos obteve  $4,9 \pm 0,4$  no teste I e  $4,2 \pm 0,5$  no teste II, e os pacientes amnésicos obtiveram  $2,8 \pm 0,3$  no teste I e  $1,7 \pm 0,3$  no teste II.

Observa-se, então que, tanto em relação ao teste I como em relação ao teste II, somente o grupo de pacientes amnésicos apresentou um desempenho significativamente menor, quando comparado aos outros dois grupos, por uma análise de variância de tres entradas,  $F(2,33)=28,719$ ,  $p < 0,0001$  e pelo teste de comparações múltiplas de Duncan,  $p < 0,05$ . Existe também uma diferença entre os testes I e testes II, sendo estes últimos significativamente inferiores aos primeiros, por uma análise de variância de tres entradas,  $F(2,33)= 9,74$ ,  $p < 0,003$  e pelo teste F para efeitos simples,  $F(2,33)=6,91$ ,  $p < 0,01$ , para o grupo controle;  $F(2,33)=2,80$ ,  $p > 0,5$ , para o grupo de pacientes

não-amnésicos; e  $F(2,33)=6,91$ ,  $p < 0,01$ , para o grupo de pacientes amnésicos.

Esses resultados sugerem que o teste de memória recente utilizado nesse trabalho é capaz de detectar uma alteração da memória, mas não diferencia indivíduos hígidos de pacientes com patologias diversas não-amnésicas, pois estes não apresentam nenhuma alteração dessa função.

# Integridade da memória

## Teste de memória recente (TMR)

Escore do TMR

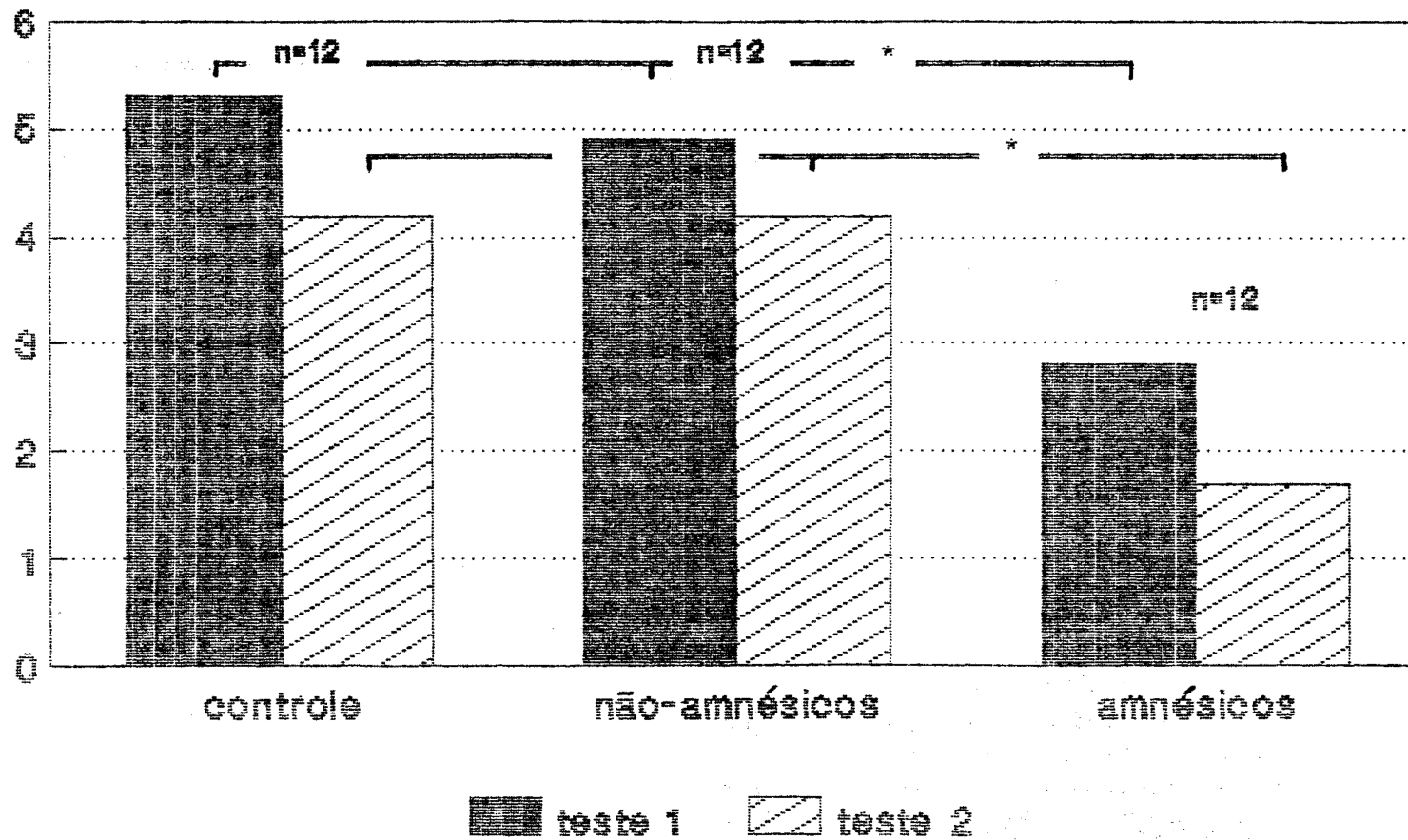


Figura 10. **Sensibilidade do TMR a diferenças na integridade de função da memória.** Média  $\pm$  EP dos escores de retenção no TMR de indivíduos controle, de pacientes não-amnésicos e de pacientes amnésicos, realizado imediatamente (teste I) e 24 h após (teste II) o treino.

\* - diferença significativa em relação aos outros dois grupos (controle e não-amnésicos), por uma análise de variância de tres vias,  $F(2,33)=28,719$ ,  $p < 0,0001$  e pelo teste de comparações múltiplas de Duncan,  $p < 0,05$ .

## 2. INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A MEMÓRIA

Nessa segunda parte do trabalho, foi realizado um estudo sobre a influência do exercício físico na memória. Em primeiro lugar, a evocação da memória remota foi avaliada em duas situações: precedida de um exercício submáximo prolongado (experimento VIa) e precedida de um exercício físico intenso de curta duração (experimento VIb). Em segundo lugar, foi avaliada a influência de um exercício físico intenso de curta duração na memória recente (experimento VII). Em terceiro, estudou-se a influência do mesmo exercício na memória imediata (experimento VIII).

## EXPERIMENTO VI: EFEITO DE UM EXERCÍCIO FÍSICO NA EVOCAÇÃO DA MEMÓRIA REMOTA.

Foram realizados dois experimentos sobre a influência do exercício físico na evocação da memória remota. No primeiro, utilizou-se um exercício submáximo, com duração de uma hora, elevando a frequência cardíaca a 85% da frequência cardíaca máxima, com o propósito de promover um aumento das concentrações plasmáticas de vários hormônios (catecolaminas, ACTH, B-endorfina, vasopressina), cujos efeitos na memória são bem conhecidos. No segundo, foi utilizado um exercício intenso, com duração de 5 min, elevando a frequência cardíaca a níveis máximos ou quase máximos, com o objetivo de elevar os níveis plasmáticos, principalmente de catecolaminas, além dos outros hormônios citados acima.

### EXPERIMENTO VIa: EFEITO DE UM EXERCÍCIO FÍSICO SUBMÁXIMO PROLONGADO NA EVOCAÇÃO DA MEMÓRIA REMOTA

Nesse experimento, foram utilizados 25 indivíduos com nível de instrução médio a superior. Na primeira vez que o indivíduo comparecia ao laboratório de pesquisa, tinham-se como objetivo, além da ambientação e do exame clínico do voluntário, a obtenção da frequência cardíaca máxima, através do teste de esforço máximo (Tabela XI). Este teste teve uma duração média de  $19,1 \pm 0,6$  m, utilizando-se uma carga que se elevou gradualmente até atingir um máximo de  $190,8 \pm 6,2$  watts nos últimos 3 min. Neste momento, a frequência cardíaca máxima foi de  $188,2 \pm 1,9$  bpm



(100%), enquanto a frequência cardíaca de repouso, antes de iniciar o exercício, foi de  $76,3 \pm 2,7$  bpm (40,5% da máxima).

Em relação a pressão arterial em repouso, obtiveram-se valores de  $123,0 \pm 2,7$  mmHg para a pressão sistólica e de  $77,0 \pm 3,1$  mmHg para a pressão diastólica. As pressões arteriais máximas atingidas no final do exercício foram de  $184,4 \pm 3,2$  para a pressão sistólica e de  $70,1 \pm 2,6$  para a pressão diastólica.

A atividade do segundo e do terceiro dia era alternada aleatoriamente. Em um dia, o indivíduo era submetido aos testes de memória remota de faces famosas e eventos importantes. No outro, o voluntário realizava um exercício submáximo prolongado, cuja monitorização da frequência cardíaca e pressão arterial era registrada a cada elevação de carga (Tabela XII).

O exercício físico submáximo prolongado teve uma duração de 60 min e, seguindo os intervalos específicos, a frequência cardíaca elevou-se gradualmente de 51 até 85% da máxima, como previsto. Para isso, utilizaram-se cargas cada vez maiores, até atingir um máximo de  $119,7 \pm 4,9$  watts.

Os indivíduos também foram monitorizados para a obtenção da pressão arterial, que atingiu  $171,3 \pm 4,0$  mmHg de pressão sistólica e  $67,0 \pm 2,3$  mmHg de pressão diastólica no final do exercício. Observou-se também que o nível de percepção de esforço realizado atingiu um máximo de  $16,8 \pm 0,4$  pontos. Dez minutos após o término do exercício, período em que o indivíduo se

mantinha em posição supina, foram aplicados os testes de memória remota.

Os resultados estão descritos na Tabela XIII. Não houve diferença significativa entre os grupos pelo teste t de Student para amostras dependentes. Um exercício físico submáximo em cicloergômetro, com duração de 60 min, realizado previamente aos testes de memória remota de faces famosas e de eventos importantes, não influenciou a evocação da memória.

Tabela XI. **Teste de esforço máximo.** Frequência cardíaca (FC), em valores absolutos e percentuais em relação à máxima, e pressão arterial (PA) sistólica (PS) e diastólica (PD) de repouso e máxima, expressas como média  $\pm$  EP.

		Repouso	Máximo
FC	(bpm): absoluta	76,3 $\pm$ 2,7	186,2 $\pm$ 1,9
	%	40 $\pm$ 1	99 $\pm$ 0
PA	(mmHg):		
	PS	123,0 $\pm$ 2,7	184,4 $\pm$ 3,2
	PD	77,0 $\pm$ 3,0	70,1 $\pm$ 2,6

Tabela XII. **Efeito de um exercício físico submáximo prolongado na evocação da memória remota (exercício físico).** Pressão arterial (PA) sistólica (PS) e diastólica (PD) e percepção subjetiva de esforço (Escala de Borg), referentes as frequências cardíacas (50, 70, 80, 85% da máxima), com as respectivas cargas de trabalho, expressa como média  $\pm$  EP.

tempo (min)	prevista	FC (bpm) real (%)	PA (mmHg)		Escala de Borg	carga (watts)
			PS	PD		
20	50%	$\bar{x}$ 51,1	128,6 / 68,9		9,5	41,9
		EP 0,8	2,8	1,3	0,3	3,8
40	70%	$\bar{x}$ 71,1	162,1 / 66,5		14,1	98,5
		EP 0,9	3,2	1,8	0,4	4,0
50	80%	$\bar{x}$ 81,2	165,5 / 67,3		15,5	115,0
		EP 1,1	4,1	1,7	0,4	4,2
60	85%	$\bar{x}$ 85,4	171,3 / 67,0		16,8	119,4
		EP 0,6	4,0	2,3	0,4	4,9

Tabela XIII. Efeito de um exercício físico na memória remota (desempenho nos testes de memória). Média  $\pm$  EP dos escores de evocação nos testes de memória remota de faces famosas e eventos importantes de indivíduos submetidos anteriormente ou não a um exercício físico submáximo prolongado (n=25) ou a um exercício físico intenso de curta duração (n=16).

Testes de memória	faces famosas	eventos importantes
<b>exercício</b>		
<b>Submáximo prolongado</b>		
sem exercício	12,2 $\pm$ 0,7	21,0 $\pm$ 0,8
com exercício	12,4 $\pm$ 1,0	20,8 $\pm$ 0,9
<b>Intenso de curta duração</b>		
sem exercício	11,4 $\pm$ 0,9	15,9 $\pm$ 1,0
com exercício	11,6 $\pm$ 0,8	16,3 $\pm$ 0,8

Não há diferença significativa entre os grupos, pelo teste t de Student para amostras independentes.

Tabela XIV. Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na evocação da memória remota (exercício físico). Frequência cardíaca (bpm), em valores absolutos e percentuais em relação à máxima, e pressão arterial (mmHg) sistólica (PS) e diastólica (PD), expressas como média  $\pm$  EP, obtidas no repouso e no final do exercício físico.

		Frequência cardíaca		Pressão arterial	
		absoluta	%	PS	PD
Repouso	$\bar{x}$	74,5	37	118,0 / 78,0	
	EP	3,0	2	2,0	1,0
Exercício	$\bar{x}$	180,2	89	176,0 / 70,0	
	EP	0,2	0	4,0	2,0

EXPERIMENTO VIb: EFEITO DE UM EXERCICIO INTENSO NA  
EVOCACAO DA MEMORIA REMOTA.

Foram utilizados 16 voluntarios, todos cursando o 2 grau. O primeiro dia em que o individuo comparecia no laboratorio, tinha-se como objetivos a ambientacao e a realizacao do exame clinico. As atividades do segundo e terceiro dia eram alternadas de forma aleatoria. Em um dia, o voluntario era submetido aos testes de memoria remota de faces famosas e eventos importantes. No outro, o individuo era submetido ao exercicio fisico intenso de curta duracao, cuja monitorizacao da frequencia cardiaca e da pressao arterial era registrada tanto antes, quanto no final do exercicio fisico. Como nao se teve oportunidade de verificar a frequencia cardiaca maxima (FCmax) dos individuos desse experimento, atraves de um teste de esforco maximo, a mesma foi estimada pela equacao,

$$FCmax = 220 \text{ bpm} - \text{idade}$$

Os valores de frequencia cardiaca e de pressao arterial estao descritos na Tabela XIV. Imediatamente apos o exercicio, os testes de memoria eram aplicados. Os resultados estao descritos na Tabela XIII. Nao houve diferenca significativa entre os grupos, pelo teste t de Student para amostras dependentes. Como no experimento anterior, observou-se que um exercicio fisico intenso em cicloergometro, com duracao de 5 min, nao e capaz de alterar a evocacao da memoria remota, avaliada atraves de testes de memoria remota de faces famosas e de eventos importantes.

EXPERIMENTO VII: EFEITO DE UM EXERCÍCIO FÍSICO INTENSO  
DE CURTA DURAÇÃO NA MEMÓRIA RECENTE.

Quarenta e cinco indivíduos compareceram por 3 vezes no laboratório. No primeiro dia, tinham-se como objetivos a ambientação e a realização do exame clínico. No segundo e terceiro dia, os indivíduos eram submetidos ao teste de memória recente (treino e teste). Esses 45 indivíduos eram divididos, então, em tres grupos, cada um sendo submetido ao exercício físico após o treino (grupo 1), antes do teste (grupo 2), ou em ambas as situações (grupo 3). Foram utilizados como grupo controle, 30 dos 45 voluntários, isto é, eles realizaram o teste de memória recente em uma outra oportunidade, sem serem submetidos ao exercício físico. Os valores da frequência cardíaca e da pressão arterial, registrados antes e no final do exercício, estão descritos na Tabela XV. Os resultados referentes ao teste de memória recente, podem ser vistos na Figura 11.

No grupo controle, no qual 30 indivíduos foram submetidos apenas ao treino e ao teste, sem exercício físico, o escore médio obtido foi de  $3,7 \pm 0,2$ . No grupo 1, em que 15 indivíduos eram submetidos ao exercício físico logo após o treino, o escore médio foi de  $3,7 \pm 0,3$ . No grupo 2, em que 15 indivíduos realizaram o exercício físico previamente ao teste, a média obtida foi de  $3,8 \pm 0,3$ . No grupo 3, no qual 15 indivíduos foram submetidos ao exercício físico tanto no momento após o treino como no período pré-teste, o desempenho no teste de memória recente foi de  $4,8 \pm 0,3$ .

O desempenho desse último grupo foi significativamente maior do que o dos outros grupos, por uma análise de variância de uma via,  $F(3,71)2,86$ ,  $p < 0,04$ , seguido pelo teste de comparações múltiplas de Duncan,  $p < 0,05$ . A partir desses resultados, observa-se que, apesar de um exercício físico intenso de curta duração, realizado após a sessão de treino ou no período prévio a sessão de teste, não alterar o desempenho do teste de memória recente, quando feito em ambos os momentos, é capaz de elevar os escores desse mesmo teste de memória.

Tabela XV. Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na memória recente (exercício físico). Frequência cardíaca (bpm), em valores absolutos e percentuais em relação à máxima, e pressão arterial (mmHg) sistólica (PS) e diastólica (PD), expressas como média  $\pm$  EP, obtidas no repouso e no exercício físico. Valores obtidos no grupo 1 (treino/exercício - teste); no grupo 2 (treino - exercício/teste); no grupo 3 (treino/exercício - exercício/teste) pós-treino e pré-teste.

	Frequência cardíaca			Pressão arterial	
		absoluta	%	PS	PD
Grupo 1					
repouso	$\bar{x}$	67,6	33	119,0 / 74,0	
	EP	2,3	1	3,0	2,0
exercício	$\bar{x}$	179,6	89	173,0 / 67,0	
	EP	1,4	1	4,0	2,0
Grupo 2					
repouso	$\bar{x}$	75,6	37	124,0 / 84,0	
	EP	3,5		2,0	1,0
exercício	$\bar{x}$	180,5	89	180,0 / 69,0	
	EP	0,4		4,0	1,0
Grupo 3 (pós-treino)					
repouso	$\bar{x}$	71,7	35	117,0 / 75,0	
	EP	2,3	1	2,0	1,0
exercício	$\bar{x}$	177,2	88	171,0 / 76,0	
	EP	4,2	2	2,0	1,0
Grupo 3 (pré-teste)					
repouso	$\bar{x}$	74,3	37	113,0 / 75,0	
	EP	1,8	1	4,0	3,0
exercício	$\bar{x}$	187,4	93	174,0 / 73,0	
	EP	4,2	2	3,0	3,0



# Teste de memória recente (TMR)

## Ex. físico intenso de curta duração

Escores do TMR

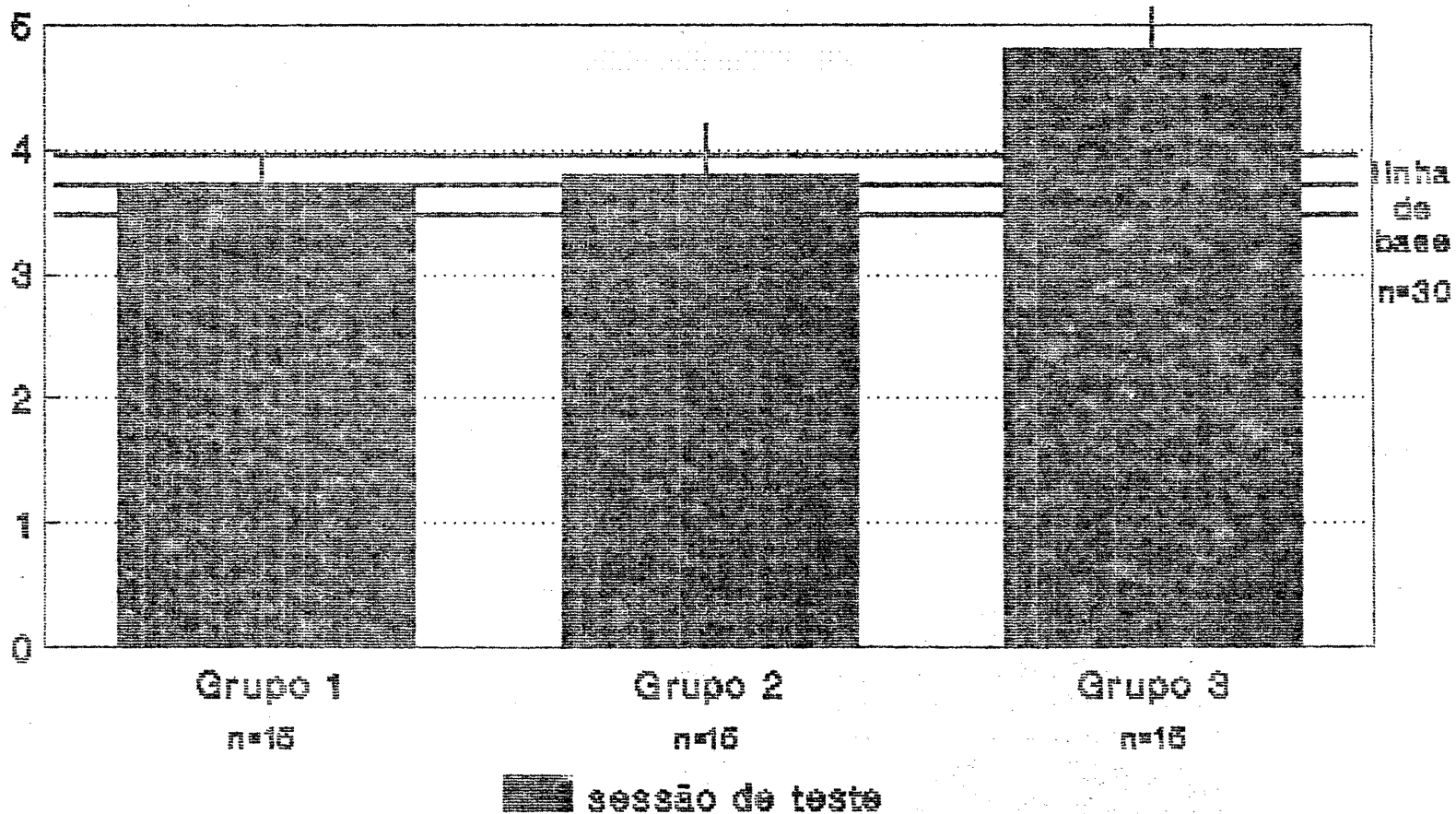


Figura 11. Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na memória recente (desempenho no teste de memória). Média  $\pm$  EP dos escores de retenção no TMR realizado 48h após o treino, de indivíduos submetidos a um exercício físico, em 3 diferentes momentos: após o treino (grupo 1), antes do teste (grupo 2) e em ambas situações (grupo 3). Linha de base corresponde ao grupo controle (n=30).

\* - diferença significativa em relação aos outros grupos, por uma análise de variância de uma via,  $F(3,71)=2,86$ ,  $p < 0,04$ , e pelo teste de comparações múltiplas de Duncan,  $p < 0,05$ .

EXPERIMENTO VIII: EFEITO DE UM EXERCÍCIO INTENSO NO  
TESTE DE MEMÓRIA IMEDIATA.

Doze indivíduos com nível médio de instrução (2º grau) participaram desse experimento. Compareceram ao laboratório por 3 vezes, sendo que, na primeira vez, tinha-se como objetivos a ambientação e a realização do exame clínico. Na segunda e terceira vez, os indivíduos eram submetidos a tres testes de memória imediata: "span" de dígitos, "span" de palavras e pequena história. Em um desses dias, de forma aleatória, os indivíduos eram submetidos a um exercício intenso de curta duração, imediatamente antes de serem testados. Os valores da frequência cardíaca e da pressão arterial, registrados antes e no final do exercício, estão descritos na Tabela XVI.

Os resultados referentes aos testes de memória estão descritos na Tabela XVII. Nesse experimento, também não se observou alteração do desempenho nos testes de memória imediata, pelo teste t de Student para amostras dependentes, quando os indivíduos foram expostos a um exercício físico intenso prévio.

Tabela XVI. Efeito de um exercício físico intenso na memória imediata (exercício físico). Frequência cardíaca, em valores absolutos (bpm) e percentuais em relação à máxima, e pressão arterial (mmHg) sistólica (PS) e diastólica (PD), expressas como média  $\pm$  EP, obtidas no repouso e no exercício físico.

		Frequência cardíaca absolutos %		Pressão arterial PS PD	
Repouso	$\bar{x}$	72,5	36	117,0 / 75,0	
	EP	2,6	1	2,0	2,0
Exercício	$\bar{x}$	180,5	89	163,0 / 68,0	
	EP	3,5	2	5,0	2,0

Tabela XVII. Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na memória imediata (desempenho nos testes de memória). Média  $\pm$  EP dos escores de retenção dos testes de memória imediata (TMI) de indivíduos submetidos anteriormente a um exercício físico.

grupos	sem exercício	com exercício
TMI		
"Span" de dígitos	5,3 $\pm$ 0,3	5,2 $\pm$ 0,2
"Span" de palavras	5,8 $\pm$ 0,4	6,1 $\pm$ 0,4
Pequena história	5,5 $\pm$ 0,6	6,0 $\pm$ 0,5

Não há diferença significativa entre os grupos, pelo teste t de Student para amostras dependentes.

## CAPÍTULO V: DISCUSSÃO

## I PARTE

### CRIAÇÃO DE UM TESTE NÃO-VERBAL PARA AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA RECENTE

Dentro de uma abordagem neuropsicológica, os testes usados para a avaliação da memória são considerados instrumentos de grande utilidade nos diversos campos onde são aplicados. Entretanto, mesmo nos dias de hoje, não se tem bem definido como se pode avaliar a memória, abordando-a de forma global. Ou seja, que tipos de memórias existem e como se pode medi-las e avaliá-las? Markowitsch & Fritzel (157) dizem que o processo de armazenamento da memória pode ser dividido em partes que possuem diferentes períodos de duração. A memória iônica, a memória de curta duração e a memória de longa duração. A primeira dura em torno de segundos e depende da ativação ou desativação de receptores sensoriais periféricos. A segunda tem uma duração de minutos e se encontra normalmente preservada nos indivíduos amnésicos (154,157). Muitos autores se referem a memória de curta duração, juntamente com a memória iônica, como memória imediata (107). Por último, a memória de longa duração é aquela em que a informação adquirida é armazenada e consolidada por um período de tempo mais longo. Alguns autores ainda a subdividem em memórias que são armazenadas por alguns meses e memórias que são armazenadas pelo resto da vida (157). Estas seriam referentes a memória recente e a memória remota, respectivamente.

Luria e outros autores (154) também correlacionam esses processos com a concepção de redes neurais. As informações

adquiridas pelo indivíduo são introduzidas em sistemas de conexão como traços potenciais de memória, onde passam por um processo de codificação de diferentes sinais, formando matrizes multidimensionais. É a partir dessas matrizes que o sistema nervoso central escolherá o sistema que, naquele momento particular, irá formar a base para a codificação específica da informação adquirida. Para a maioria dos investigadores, essa abordagem constitui o momento de transição entre a memória de curta duração e a de longa duração (154).

A memória recente, por sua vez, tem ganho uma atenção especial por parte de investigadores e clínicos. Através dela, é possível se avaliar a capacidade que um indivíduo tem de adquirir e consolidar novas informações, pela evocação das mesmas em um período de tempo relativamente curto (143). O interesse se torna ainda maior pelo fato da memória recente ser uma das alterações mais precoces da doença de Alzheimer (32,141,143), uma síndrome demencial pré-senil bastante freqüente, mas não tão facilmente diagnosticada. Assim, a avaliação da memória recente, através de testes simples e rápidos, tem implicações práticas importantes.

Os testes de memória a serem empregados devem ser práticos em termos de adaptação, rapidez e facilidade de pontuação dos escores (143). Também devem possibilitar o uso de tratamentos comportamentais e/ou farmacológicos nos períodos após a aquisição e previamente a evocação da informação armazenada. Por isto, a média de desempenho dos indivíduos, pelo menos dos grupos controle, não deve ser nem muito alta nem muito baixa, para que seja

possível a observação dos efeitos, sejam eles facilitatórios, sejam eles prejudiciais àquela memória (211). Por último, os resultados devem se manter constantes dentro de um intervalo entre treino e teste de 24 a 48 h, no caso de tratamentos ou manipulações pós-treino e pré-teste que necessitam de um intervalo maior que 24 h. Os testes de memória recente disponíveis na atualidade não preenchem todos esses requisitos.

Desenvolveu-se, então, um teste para avaliação da memória recente com material não-verbal, constituído de silhuetas de torres e igrejas. Com o objetivo de se ter uma maior segurança dos resultados obtidos, foram realizados cinco experimentos para a avaliação da reprodutibilidade do teste de memória recente, sua resposta a diferenças de intervalo entre treino e teste, de faixa etária e de nível de instrução, além de sua sensibilidade a alterações na integridade da função da memória.

O experimento I demonstrou que é possível se repetir o teste de memória, pelo menos após um período de cinco meses (março e agosto de 1989), sem haver qualquer tipo de alteração. Esse fato tem implicações importantes. Significa que a resposta do teste de memória é estável, quando realizado por duas vezes. Isto também possibilita sua utilização, no mínimo, em duas oportunidades em um mesmo indivíduo.

Os resultados do experimento II mostraram que o teste de memória recente pode ser aplicado com um intervalo entre treino e teste de 24 ou de 48 h, sem que haja qualquer alteração no



desempenho. A importância desses dados reside no fato de que a avaliação dos efeitos de alguns tipos de tratamentos utilizados nos períodos pós-treino e/ou pré-teste necessita que o intervalo entre as sessões de treino e teste seja de 48 h. Um exemplo é o exercício físico intenso que leva a uma depleção das reservas de glicogênio e que, somente após um período de 48 h, há a reposição dessas reservas (33). Assim, no experimento VII desse trabalho, o teste de memória recente, utilizado juntamente com o exercício físico intenso, foi realizado com 48 h de intervalo entre a sessão de treino e a sessão de teste, exatamente para que fosse permitido a reposição daquelas reservas.

A partir dos resultados do experimento III, pode-se inferir que indivíduos idosos apresentam uma deficiência nos processos de armazenamento e/ou evocação da memória recente (sessão de teste 2, 24 h após o treino), quando comparados aos indivíduos jovens do mesmo nível de instrução. É possível, entretanto, que essa alteração esteja associada ao tempo relativamente curto (1 min) que o indivíduo teve para marcar as figuras corretas no cartaz. É relatado que indivíduos idosos saudáveis não apresentam uma memória recente alterada, mas precisam de um tempo maior para evocar essa memória (187). Apesar de se observar uma alteração na memória recente, os indivíduos idosos apresentaram uma memória imediata dentro da normalidade, semelhante a memória imediata dos indivíduos jovens.

No experimento IV, o desempenho dos indivíduos de baixa instrução no teste de memória recente foi inferior, não só

24 h após, como também imediatamente após o treino, quando comparado ao desempenho dos indivíduos de alta instrução. Esses resultados sugerem que o nível de instrução do indivíduo é um fator preponderante, que influencia o padrão de desempenho do teste de memória testado imediatamente (memória imediata) e 24 h após (memória recente) à aquisição da informação. Contudo, é importante observar que não existe diferença significativa entre os desempenhos entre treino e teste no grupo de baixa instrução. É provável que, na verdade, não haja uma alteração da memória, mas apenas alguma deficiência em processos que influem na aquisição, como a percepção, a atenção, a motivação ou mesmo os conhecimentos prévios do sujeito, alterando somente a memória imediata e não a memória recente.

Por fim, no experimento V, observou-se que o grupo controle e o grupo de pacientes com patologias diversas não-amnésicas apresentaram escores superiores aos indivíduos amnésicos. Então, pode-se dizer que o teste de memória recente é capaz de detectar uma disfunção da memória, seja de origem orgânica, seja de origem psíquica. Contudo, é importante salientar que esse teste não foi criado para uso corrente na avaliação de pacientes amnésicos, pois o padrão de desempenho desses pacientes é extremamente baixo, dificultando qualquer tipo de avaliação ou mesmo interpretação dos resultados.

Com esse achados, verificou-se que o teste de memória possui uma reprodutibilidade dentro de um período de cinco meses e é sensível a diferenças de faixa etária, nível de instrução e

integridade da função de memória. Ao mesmo tempo, não houve diferenças de desempenho com intervalos entre treino e teste de 24 e de 48 h. Além disto, o teste de memória recente mostrou-se de fácil aplicabilidade, com rapidez e facilidade na sua pontuação.

Assim, o teste de memória recente desenvolvido nesse trabalho pode ser considerado útil para avaliar os efeitos de tratamentos comportamentais e/ou farmacológicos sobre a memória recente, desde que os grupos de indivíduos a serem testados sejam homogêneos em termos de faixa etária, nível de instrução e integridade de função da memória.

## II PARTE

### INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A MEMÓRIA

As investigações concernentes aos sistemas responsáveis pela memória e sua modulação tem, nas últimas décadas, avançado não só no que tange em seus aspectos biológicos, mas também na participação de áreas das ciências exatas, como a física e a informática (212). O exercício físico, da mesma forma, tem sido estudado sob diversos prismas. Em especial, muitas pesquisas tem sido realizadas no sentido de verificar sua influência em funções que se processam a nível de sistema nervoso central, incluindo o estado de ânimo (177,133,223), sistema endócrino (69,92,133,162,230) e dor (87,133,217,224). O foco desse trabalho centrou-se na possibilidade do exercício físico ter alguma influência sobre a memória. Muito pouco ou mesmo nada existe nesse sentido, em termos de investigação científica. Partiu-se, então, do pressuposto de que certos protocolos de esforço físico, capazes de alterar os níveis plasmáticos e mesmo centrais de várias substâncias hormonais e neuro-humorais, poderiam influenciar os sistemas moduladores da memória, já que estes envolvem a participação dos mesmos hormônios e neuro-moduladores alterados no exercício.

Sabe-se que a liberação sistêmica e central de substâncias hormonais e neuro-humorais, entre elas as catecolaminas, ACTH, opióides e vasopressina, é quase sempre proporcional a intensidade do esforço realizado, ou seja, depende de quanto a atividade é estressante para o indivíduo (48,63,65,66,215,227). Se o exercício físico ultrapassar o limiar anaeróbico, essa liberação

será, na maioria das vezes, mais acentuada (48). Muitos autores (21,53,145,202) observaram que os níveis de ACTH e de B-endorfina apresentam uma correlação com a ativação do metabolismo anaeróbico, detectado pelo lactato sanguíneo. Eles sugerem que possa existir uma elevação desses hormônios em resposta à liberação de substâncias resultantes do metabolismo anaeróbico, ativado por um exercício de intensidade elevada (53,66,172,201). Ainda não está esclarecido, entretanto, se realmente há alguma interdependência fisiológica entre esses fatores. Também há uma correlação do aumento da concentração dos mesmos hormônios com a percentagem do  $\dot{V}O_2\text{max}$  atingido. Muitos outros hormônios mostram esse tipo de correlação (52,53).

Nesse trabalho, não foi possível medir as concentrações plasmáticas ou centrais das substâncias em questão. Por isto, utilizaram-se protocolos já existentes, descritos como capazes de elevar os níveis circulantes de hormônios como a B-endorfina (20), catecolaminas (66,227), ACTH (63) e vasopressina (31). A intensidade do exercício utilizada nesses protocolos, na sua maioria, era relacionada ao  $\dot{V}O_2\text{max}$  ou a produção de lactato sanguíneo de cada sujeito experimental. Nesse trabalho, entretanto, as únicas variáveis possíveis de se obter foram a frequência cardíaca e a pressão arterial. Assim, baseando-se na frequência cardíaca atingida pelos indivíduos durante o exercício físico, pode-se inferir que os indivíduos estavam exercitando-se acima do limiar aeróbico, causando, conseqüentemente, a elevação dos níveis circulantes dos diversos hormônios.

Segundo Chaves & Izquierdo (28,103), as experiências novas, como a exposição a um ambiente desconhecido ou a realização de tarefas estranhas ao indivíduo, facilitam a evocação de memórias adquiridas há um certo tempo, a chamada memória remota. Nessa situação, é proposto uma depleção central de B-endorfina causada pela novidade (27,28), que, por sua vez, apresenta um efeito facilitatório, quando liberada ou administrada no momento anterior a evocação da memória remota.

No experimento VIa, o primeiro da segunda parte do trabalho, utilizou-se um protocolo de exercício físico em cicloergômetro, baseado no estudo de Bullen e colaboradores (20). Com intensidade submáxima (85% do  $\dot{V}O_2\text{max}$ ) e duração de 60 min, esse protocolo é descrito como capaz de elevar, entre outros hormônios, os níveis circulantes de B-endorfina. Dez minutos após, os indivíduos eram testados em duas tarefas que envolviam a evocação de informações adquiridas em anos anteriores. Entretanto, não se observou qualquer influência do exercício físico no padrão de desempenho dos testes de memória utilizados para avaliar a evocação da memória remota.

Existem pelo menos tres hipóteses para explicar os resultados obtidos. A primeira é pelo fato de que os testes de memória remota utilizados não seriam sensíveis as alterações causadas pelo exercício físico. Essa possibilidade é pouco provável, pois está bem consolidada a sua utilização em vários países, tanto em investigações experimentais como em estudos clínicos (28,29,32, 141,143). No Brasil, esses testes foram adaptados e utilizados por

Chaves & Izquierdo (28).

A segunda hipótese é a de que o exercício físico sub-máximo não é capaz de causar alterações hormonais e neuro-humorais suficientes, no caso a elevação da B-endorfina central, para que se observasse qualquer influência sobre a memória remota. Existem argumentos que sustentam essa hipótese:

1) Os indivíduos que participaram desse experimento eram, na sua maioria, sedentários, o que significa que provavelmente o sistema da POMC não estava suficientemente ativado. Diferente de outros hormônios que seguem um padrão de resposta por um mecanismo de retroalimentação negativa, o ACTH e a B-endorfina tem seus níveis elevados com a repetição do exercício físico. Quanto mais o indivíduo se exercitar, maior é a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (20,243). Um estímulo estressor prévio parece deixar um "caminho facilitatório" no sistema adreno-cortical, exercendo um efeito igual ou maior (retroalimentação positiva) sobre a ação inibitória (retroalimentação negativa) esperada de níveis elevados de corticosteróides, (20,56,242,243). Não foi o caso dos indivíduos utilizados nesse experimento, já que eram, na sua maioria, sedentários;

2) Talvez o protocolo utilizado fosse realmente capaz de causar uma elevação dos níveis circulantes de B-endorfina, mas não o suficiente para alterar os níveis do hormônio no sistema nervoso central. Sabe-se que 20% (20 a 200 ng) da B-endorfina administrada por via i.p. (0,1 a 1,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), como tratamento pós-treino, é capaz de atingir o compartimento central e causar amnésia em ratos e camundongos (97). Normalmente, os níveis de B-endorfina sérica

de seres humanos, em repouso, estão em torno de 1 a 5 pg/ml. Dependendo da intensidade do exercício esses valores podem se elevar de duas a dez vezes (2 a 50 pg/ml). Essa quantidade é praticamente um milhão de vezes menor a utilizada nos experimentos com animais, citados acima. É provável então que, com o protocolo utilizado, a quantidade de B-endorfina que atingiu os receptores centrais não tenha sido suficiente para causar qualquer alteração na memória remota, porque não houve passagem suficiente da periferia para o centro ou mesmo porque a própria alteração central do peptídeo não foi significativa. Entretanto, esse resultado é paradoxal ao se levar em conta que se, por um lado, as doses amnésicas administradas em animais, são ditas como subanalgésicas (97), por outro, um exercício físico submáximo (133,217) apresenta efeito analgésico naloxone-reversível, sugerindo a ativação de um mecanismo opióide endógeno central (133). Os achados de Siegfried e colaboradores (154) mostram que uma situação de novidade, ao causar uma depleção central de B-endorfina, além de facilitar a evocação de diferentes tarefas (97,124,182), possui um efeito analgésico também naloxone-reversível (200). No presente trabalho, entretanto, não foi possível confirmar que o mesmo pudesse ser verdadeiro para o exercício físico. Apesar do protocolo utilizado a princípio ser capaz de causar analgesia (133), o exercício não apresentou qualquer efeito facilitador da memória. É possível que esses achados se expliquem pelo fato de que, no trabalho de Siegfried e colaboradores, a base da ação analgésica possa ser a liberação de B-endorfina de origem hipofisária, enquanto que o substrato da ação facilitadora da novidade seja a liberação de B-endorfina hipotalâmica.



Ainda deve ser lembrado que, nesse experimento, os testes de memória remota foram realizados 10 min após o exercício físico e não imediatamente após. Em uma revisão feita por Sforzo (215), é sugerido um modelo teórico da curva de resposta da B-endorfina relacionada a intensidade do exercício e ao período pós-treino. Tal modelo propõe que a maior resposta de B-endorfina se dá em torno de 10 a 20 minutos após o término do exercício. Mesmo assim, não se observou qualquer influência nos escores dos testes de memória.

A terceira e última hipótese é a de que um exercício físico agudo não seria capaz de influenciar a memória remota. Esta é uma possibilidade que não pode ser descartada. É até possível que o exercício físico prolongado submáximo tenha causado uma alteração nos níveis periféricos e centrais de B-endorfina. Mesmo sendo capaz de modificar os sistemas analgésico (22,23,133,225) e endócrino (226,230,233,234), a alteração hormonal e neuro-humoral causada pelo exercício não influenciou a evocação da memória remota.

Considerando-se que o exercício físico submáximo não tenha sido apropriado para alterar o padrão de desempenho nos testes de faces famosas e eventos importantes, procurou-se um outro protocolo de exercício de intensidade mais elevada. Portanto, no experimento VIb, tornou-se a investigar o efeito de um exercício físico sobre a evocação da memória remota. O protocolo utilizado foi de alta intensidade (3 watts/kg de peso corporal),

com duração de 5 min, baseado e adaptado de Hagberg e colaboradores (86), e descrito como capaz de elevar as concentrações séricas de catecolaminas, entre outros hormônios.

É sabido que o limiar anaeróbico é um ponto de referência importante no que tange a liberação da maioria dos hormônios (21,48,53,202). Um exercício de intensidade elevada, como o protocolo descrito acima, deveria ser capaz de causar um aumento nos níveis circulantes de lactato (206,207). Apesar de não se ter medido o lactato sérico ou mesmo o  $\dot{V}O_2$  atingido para se certificar do esforço realizado, é bastante provável que os indivíduos tenham atingido não só o limiar anaeróbico, mas também o  $\dot{V}O_{2max}$ , pois a carga de 3 watts/kg de peso corporal utilizada é extremamente elevada e descrita como capaz de elevar as concentrações de catecolaminas (86), ACTH, B-endorfina (63) e vasopressina (233).

Os testes de memória remota foram aplicados imediatamente após o exercício físico intenso de curta duração. Entretanto, como no experimento VIa, não foi observada qualquer influência no desempenho desses testes.

As hipóteses mencionadas para o experimento anterior também servem, em parte, para explicar os resultados obtidos nesse experimento. A primeira hipótese é o fato dos testes de memória de faces famosas e de eventos importantes não serem sensíveis as alterações causadas pelo exercício físico de curta duração.

A segunda hipótese defende a idéia de que o protocolo

de exercício empregado não causa as alterações hormonais necessárias para alterar a memória, por não serem suficientes ou por não serem específicas. A hipótese de não serem suficientes já foi discutida acima. Apesar desse protocolo ser de alta intensidade, esta é uma possibilidade que não pode ser descartada. É possível, entretanto, que um exercício de curta duração, apesar de ser intenso, seja somente capaz de causar uma elevação nas catecolaminas e vasopressina sistêmica, mas não nos níveis de B-endorfina e ACTH. Alguns autores observaram que a resposta dessas duas substâncias a um estímulo estressante pode ser mais lenta, dependendo tanto do estímulo como do indivíduo. De Meirleir e colaboradores (41) preconizaram uma classificação dos indivíduos em "reativos rápidos" e em "reativos lentos" com base na resposta da B-endorfina induzida pelo exercício físico. Seus resultados demonstram que alguns indivíduos apresentam elevações significativas de B-endorfina circulante imediatamente após um exercício máximo, enquanto que outros só respondem após 5 a 10 min do término do exercício, momento em que, no caso do protocolo desse experimento, o teste de memória remota já teria sido aplicado. O que vai contra esse argumento é que os indivíduos que participaram nesse experimento estavam prestando serviço militar e por isto podem ser considerados ativos. Assim, por razões já descritas anteriormente, é provável que o sistema da POMC estivesse ativado, proporcionando uma resposta mais ampla da B-endorfina e do ACTH ao exercício.

Também deve-se citar que, diferente do experimento VIa, em que havia um intervalo de 10 min entre o exercício e os testes de memória, no experimento VIb os testes de memória eram

aplicados logo após o exercício físico. Apesar de não ser o mais correto, não foi possível manter-se o intervalo, por motivo de disponibilidade de tempo dos soldados que participaram do trabalho. Poder-se-ia esperar que a realização dos testes de memória em um estado de fadiga em que os indivíduos se encontravam, pudesse alterar os processos envolvidos com a aquisição da memória. Entretanto, quando se comparamos resultados entre os grupos controle e os grupos que realizaram exercício dos experimentos VIa e VIb, observa-se que a ausência de um intervalo de 10 min não promoveu qualquer alteração nos resultados.

A terceira hipótese comprova os achados do experimento anterior, em que um exercício físico agudo, seja ele prolongado (experimento VIa) ou de curta duração (experimento VIb), não é capaz de influenciar a evocação da memória remota.

No experimento VII, foi feito um estudo sobre a influência de um exercício físico intenso de curta duração na memória recente, avaliada através de um teste de memória não-verbal, que consistia em reconhecer figuras de torres e igrejas, 48 h após o aprendizado das mesmas. O modelo experimental (sessão de treino e sessão de teste) foi adaptado de um modelo clássico (98,124,188), utilizado em animais de experimentação para estudos comportamentais e farmacológicos, em que é realizado uma sessão de treino e uma sessão de teste em tarefas aversivas e não-aversivas. Entretanto, existem algumas características específicas na aplicação do teste de memória recente que devem ser salientadas. Previamente a sessão de treino, o indivíduo se ambientava, entre

outras coisas, ao teste de memória, tornando-o familiar e, por conseguinte, deixando de ser uma situação nova. Isto não é feito nos experimentos com animais, pois toda sessão de treino é uma situação de novidade. No treino, o indivíduo somente adquiria a informação (observação de 10 figuras), e não se tinha uma avaliação do desempenho, como acontece no treino com animais. O desempenho era obtido somente na sessão de teste, realizada 48 h após.

De qualquer forma, mesmo que no momento do treino não tenha sido liberada B-endorfina, por não ser mais uma situação nova, os sistemas moduladores da memória devem ter sido ativados e substâncias normalmente relacionadas ao estado de alerta devem ter sido liberadas (109,244). No momento do teste, 48 h após, também deve ter havido alguma alteração nos sistemas moduladores, mas em menor proporção além de um envolvimento de diferentes sistemas, quando comparada com o momento de aquisição (98,104,127).

Ao se utilizar um exercício físico de intensidade elevada no momento pós-treino e/ou no momento pré-teste, criou-se uma situação hormonal e neuro-humoral peculiar, pois provavelmente as substâncias liberadas pelo exercício físico se adicionaram aquelas liberadas pelos processos moduladores da memória (98,109). As substâncias envolvidas são basicamente os chamados hormônios do estresse: as catecolaminas (191,196,227), o ACTH (63) e a vasopressina (233), além da própria B-endorfina de origem hipofisária (215). As encefalinas, por sua vez, não devem ter sido liberadas de forma significativa, pelo fato de que os indivíduos que participaram do trabalho eram bastante ativos. A resposta encefaliné-

gica ao estresse do exercício físico só tem importância quando o organismo não está adaptado ao estímulo estressor (92).

Revisando os resultados obtidos, temos: no grupo 1, o exercício físico foi realizado imediatamente após a sessão de treino. Contudo, o desempenho na sessão de teste não foi diferente, ao ser comparado ao grupo controle. No grupo 2, o exercício foi realizado imediatamente pré-teste. Os resultados também não foram diferentes do grupo controle. No grupo 3, o exercício foi realizado tanto pós-treino, como pré-teste. Diferente dos outros grupos, o desempenho do grupo 3 mostrou-se significativamente maior ao ser comparado com o grupo controle.

A partir de achados com animais de experimentação, é possível se inferir as alterações que aconteceram nos sistemas hormonais e neuro-humorais nos períodos pós-treino e pré-teste. Em animais, a administração após o treino de doses baixas ou moderadas de hormônios do estresse (adrenalina, ACTH, vasopressina) ou de liberadores de catecolaminas periféricas (tiramina ou guanetidina), em tarefas de esquiva, com choque de baixa intensidade, causam facilitação da memória (74,109,118) e previnem o efeito da extinção (129). Provavelmente, os hormônios administrados se somam com os liberados endogenamente, potencializando sua ação (109). Além disto, sabe-se que tarefas aversivas, como todo estímulo estressor, aumentam o ACTH circulante (74,170). Entretanto, observa-se uma facilitação da memória, apenas quando o animal é submetido à tarefa de esquiva seguida da administração de ACTH, no período da manhã, quando o nível basal de ACTH é mais baixo (56).

Quando a tarefa é realizada no período da tarde, em que o hormônio apresenta um nível basal mais elevado, observa-se um prejuízo da memória, pois a quantidade circulante se soma à administrada e passa a ser muito mais alta. Em humanos, o ritmo circadiano do ACTH é o oposto do ritmo dos animais utilizados nesses experimentos. O pico maior se dá pela manhã (203). Por outro lado, a administração de B-endorfina, por via i.p. (97,98,124,182), após o treino, prejudica a evocação de vários tipos de tarefas. Um efeito similar pode ser obtido quando se administra os hormônios do estresse (adrenalina, ACTH, vasopressina) por via i.p., mas não i.c.v. (39), em altas doses ou com tarefas utilizando choque de alta intensidade (115,122).

A partir do que foi descrito, infere-se que, ao ser realizado um exercício intenso de curta duração no período pós-treino, a combinação de substâncias que provavelmente foram liberadas não se mostra capaz de causar nem uma facilitação nem uma diminuição da memória recente. É provável que a quantidade liberada, como descrito anteriormente, não tenha sido suficiente, pois é na ordem de picomoles (97). Além disso, supõe-se que não só os hormônios do estresse (catecolaminas, ACTH, vasopressina) tenham sido liberados, como também B-endorfina hipofisária (3,13). Os primeiros têm uma ação facilitadora, mas a B-endorfina, ao contrário, tem uma ação prejudicial na memória recente quando liberada pós-treino (98,107,109,127,170).

A administração dos hormônios do estresse no período pré-teste facilita a evocação de ratos e camundongos. Entretanto,

essa facilitação é bloqueada pelo uso de naloxone pré-treino ou pós-treino (118), ou por uma depleção de B-endorfina central, causada por uma experiência nova (120) ou por uma lesão do fórnix que impossibilita o hipotálamo a liberar B-endorfina (181). Isto sugere que os hormônios do estresse causem uma liberação de B-endorfina central, sendo esta fundamental para haver uma facilitação da evocação. Mas, se por alguma razão, não houver B-endorfina no momento do treino, como em situações em que a informação adquirida na sessão de treino não é considerada uma novidade, a sua liberação pré-treino não apresentará qualquer efeito. Quando o exercício foi realizado no período pré-treino, é até razoável que não tenha havido qualquer efeito. Sabe-se que substâncias administradas nesse período possuem um efeito facilitador somente quando são capazes de liberar B-endorfina, refazendo o período do treino em que há normalmente liberação desse peptídeo (98,101,105). Como a sessão de treino não era uma situação nova, o possível efeito facilitador pré-treino das substâncias liberadas periféricamente passa a não existir.

Por fim, o efeito amnésico pós-treino dos tratamentos amnésicos não é devido a uma interferência no processo de armazenamento, já que, ao serem administrados também pré-treino em animais de laboratório, observa-se um efeito inverso (97,98,115,121,124,125). O mesmo efeito pode ser observado ao se utilizar um eletrochoque pós-treino. Trabalhos recentes (105,183,186) tem demonstrado que a maior parte do efeito amnésico do eletrochoque pode ser revertida pela simples passagem do tempo, pela administração de naloxone no período pós-treino ou por outro eletrochoque



(185,186) ou vasopressina, colecistoquinina (184), hormônio melanócito-estimulante ou B-endorfina administrados no período pré-teste (183). Sugere-se que o efeito anti-amnésico desses tratamentos seja decorrente da sua capacidade de liberar B-endorfina, assim como o fazem altas doses de ACTH e adrenalina (114,122,131). Sugere-se também que as encefalinas participam desse processo (25,26), se é que foram liberadas. No momento em que o exercício físico foi realizado nos períodos pós-treino e também pré-teste, um possível papel modulatório latente da combinação das substâncias liberadas, seja a nível periférico, seja a nível central, tornou-se visível, pois os indivíduos apresentaram uma melhora no desempenho do teste de memória recente.

Com esses resultados, confirma-se um achado de trabalhos anteriores (98,109,127), em que o estresse, no caso o exercício físico, ao provocar a liberação de vários hormônios, é capaz de criar um estado neuro-humoral em que a informação cognitiva se tornaria dependente, sendo então esse estado imprescindível para que haja uma boa evocação. Assim, produz-se uma dependência de estado semelhante àquela criada por tratamentos comportamentais e/ou farmacológicos estudados em animais de experimentação (98).

Muitas formas de aprendizado e memória mostram-se suscetíveis à ação de diversos tratamentos, sendo o exercício físico uma forma peculiar de estresse, com certa capacidade de influenciar os sistemas hormonais e neuro-humorais moduladores da memória (vide resultados desse trabalho). A memória imediata, contudo, ocorrendo no mesmo contexto da aquisição da informação,

tem se mostrado mais resistente a tratamentos que atuam sobre esses sistemas moduladores (123,181). De acordo com a teoria de Gold & McGaugh (76), em que a memória se estabelece a partir de um traço único e dois processos (o traço propriamente dito e as influências não-específicas), a chamada memória de curto prazo (memória imediata) é uma situação em que as influências não-específicas (hormonais e neuro-humorais) são mínimas ou estão bloqueadas. Sua evocação depende mais do contexto cognitivo e, por conseguinte, da integridade das vias neurais, parecendo ser menos modulável que a evocação tardia.

O experimento VIII teve como objetivo confirmar esses achados, testando-se a memória imediata em seres humanos, após 5 min de exercício físico intenso em cicloergômetro. Como era esperado, o exercício não foi capaz de influenciar a memória imediata, a qual foi avaliada através dos "spans" de dígitos e de palavras e de uma pequena história. Esses achados confirmam a preponderância do contexto cognitivo sobre uma possível alteração do contexto neuro-humoral e hormonal causada pela atividade física.

Izquierdo & Netto (123) apontam para uma clara distinção entre o desempenho na sessão de teste realizada imediatamente após a sessão de treino e o desempenho 3, 6 ou mais horas após, em animais. Eles observaram que a memória medida logo após o momento da aquisição é um fenômeno menos modulável que a memória de longa duração e depende da integridade do fórnix (saída neural mais importante do hipocampo), já que a lesão dessa estrutura prejudica o desempenho da memória imediata. Uma peculiaridade interessante é

que essa lesão não causa um prejuízo da memória mais tardia, o que sugere que existe uma certa independência entre os dois processos.

Muitas investigações foram feitas na tentativa de estabelecer as bases neurofisiológicas e bioquímicas da memória de curta duração. Na década de 80, Goddard e outros investigadores (1,34,85,104,143,231) propuseram que certos acontecimentos neurofisiológicos proporcionam uma forte base para a teoria neuropsicológica de Hebb (memória de curta duração e memória de longa duração). Mais especificamente, em relação à memória de curta duração, também chamada de memória imediata, acredita-se que seja um processo mobilizado na fase inicial de aquisição, subsistindo durante milisegundos, segundos ou poucos minutos (76). O tempo de operação dos mecanismos envolvidos irá variar com o sistema ativado e com a informação a ser memorizada. Admite-se atualmente que essa etapa mobilize apenas fenômenos atuantes na membrana dos neurônios implicados, talvez caracterizados por circulação de impulsos em redes neurais, até que a informação possa fixar-se (231). Por isto, é também chamada de fase iônica (157). Nessa etapa, há a translocação de íons e alterações conformacionais de proteínas da membrana celular. Goddard (143) destacou uma possível analogia entre a memória de curto prazo e a potenciação pós-tetânica. Esse fenômeno se caracteriza por uma alteração funcional de um sistema que responde progressivamente a estímulos de baixa frequência. Essa alteração, por sua vez, é originalmente causada pela excitação de uma via de influxo de informações com estímulos de alta frequência, a tetanização (231). Em suma, após uma avalanche de impulsos aferentes, um sistema pode tornar-se temporaria-

mente mais apto a responder a um estímulo. A potenciação pós-tetânica é bastante marcada em circuitos cerebrais e, em especial, no hipocampo, estrutura de fundamental importância nos processos da memória.

A partir dos achados desta segunda parte do trabalho, conclui-se que um exercício físico em cicloergômetro, seja ele submáximo prolongado, seja ele intenso de curta duração, não é capaz de alterar a evocação da memória remota, medida através dos testes de faces famosas e de eventos importantes. Entretanto, o mesmo exercício físico intenso de curta duração é capaz de elevar os escores de um teste de memória recente, quando utilizado nos períodos pós-treino e pré-teste. Por último, esse exercício não é capaz de alterar a memória imediata, quando medida através de um "span" de dígitos, um "span" de palavras e uma pequena história.

## CAPÍTULO VI: CONCLUSÕES

## PARTE I

### CRIAÇÃO DE UM TESTE NÃO-VERBAL PARA AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA RECENTE

a. O teste de memória recente criado nesse trabalho possui reprodutibilidade, já que foi possível obter-se escores semelhantes de um mesmo grupo de indivíduos, após um período de 6 meses.

b. O teste de memória recente pode ser utilizado com intervalos entre treino e teste tanto de 24 h como de 48 h, sem que haja alteração no desempenho.

c. O teste de memória recente se mostra sensível a diferenças de faixa etária, sendo que indivíduos idosos obtêm um desempenho inferior quando se compara ao desempenho do mesmo teste em indivíduos mais jovens.

d. O teste de memória recente também se mostra sensível a diferenças de nível de instrução. Indivíduos com nível de instrução mais alto obtêm escores superiores quando comparados aos escores de indivíduos com nível de instrução mais baixo.

e. O teste de memória recente é sensível a alterações na integridade da função da memória, já que indivíduos amnésicos apresentam escores inferiores, quando comparados aos escores de indivíduos não-amnésicos.

f. O teste de memória desenvolvido nesse trabalho pode ser útil para avaliar os efeitos de tratamentos comportamentais e/ou farmacológicos sobre a memória recente, desde que os grupos de indivíduos a serem testados sejam homogêneos em termos de faixa etária, nível de instrução e integridade da função da memória.

## PARTE II

### INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A MEMÓRIA

a. Um exercício físico submáximo prolongado em cicloergômetro não parece alterar o padrão de desempenho da evocação da memória remota, quando esta é avaliada pelos testes de faces famosas e de eventos importantes.

b. Um exercício físico intenso de curta duração em cicloergômetro também não apresenta qualquer influência sobre o padrão de desempenho dos mesmos testes citados acima.

c. A memória recente, avaliada pelo teste de memória criado nesse trabalho, parece ser mais lábil, apresentando um padrão de desempenho mais elevado, quando o teste é concomitante a um exercício físico intenso de curta duração em cicloergômetro, tanto no período pós-treino como no período pré-teste.

d. Um exercício físico intenso de curta duração em cicloergômetro não é capaz de alterar a memória imediata, quando medida através de um "span" de dígitos, um "span" de palavras ou uma pequena história.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Abrams TW & Kandel ER. Is contiguity detection in classical conditioning a system or a cellular property? Learning in *Aplysia* suggests a possible molecular site. **Trends in Neurosciences** 11(4):128-135, 1988.
2. Akil H, Watson SJ, Young E, Lewis ME, Khachaturian H & Walker JM. Endogenous opioids: biology and function. **Ann Rev Neurosci** 7:223-255, 1984.
3. Amir S. Involvement of endogenous opioids with forced swimming-induced immobility in mice. **Physiol Behav** 28:249-251, 1982.
4. Amir S, Brown ZW & Amit Z. The role of endorphins in stress: evidence and speculations. **Neurosci Biobehav Rev** 41(1):77-86, 1980.
5. Anisman H. Neurochemical changes elicited by stress - behavioral correlates. In: Anisman H & Bignami G (eds.). **Psychopharmacology of Aversive Motivated Behavior**. New York, Plenum, 1978. p.119-172.
6. Axelrod J & Reisine TD. **Science** 224:452-459, 1984.
7. Baratti CM, Introvini IB & Huygens P. possible interaction between central cholinergic muscarinic and opioid peptidergic systems during memory consolidation in mice. **Behav Neural Biol** 40: 155-169, 1984.
8. Baylis PH & Heath DA. The development of a radioimmunoassay for the measurement of human plasma arginin vasopressin. **Clin Endocrinol** 7:91-102, 1977.
9. Black A, Ribeiro JP & Bochesse MA. Effects of previous exercise on the ventilatory determination of the aerobic threshold. **Eur J Appl Physiol** 52:315-319, 1984.
10. Blake MJ, Stein EA & Vomachka AJ. Effects of exercise training on brain opioid peptides and serum LH in female rats. **Peptides** 5(5):953-958, 1984.
11. Bliss CI. **Statistics in Biology and Medicine**. New York, McGraw Hill, 1967.
12. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc** 14(5):377-381, 1982.
13. Bortz WM, Angwin F, Mefford IN, Boarder MR, Noyce N & Barchas JD. Catecholamine, dopamine and endorphin levels during extreme exercise. **N Engl J Med** ii:466-467, 1981.
14. Boulay MR & Roberge A. Chronic effects of treadmill running, swimming and total body immobilization on rat brain monoamines. **Med Sci Sports Exerc...**

15. Brioni JD & Izquierdo I. Retention enhancement by pretest B-endorphin and oxotremorine and its reversal by scopolamine. **Behav and Neural Biol** 50:251-254, 1988.
16. Brooks C & Koizumi K. O hipotálamo e o controle dos processos integradores. In: Mountcastle VB, ed. **Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 13ªed, 1974, p. 815-838.
17. Brown BS, Payne T, Kim C, Moore G, Krebs P & Martin W. Chronic response of rat brain norepinephrine and serotonin levels to endurance training. **J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol** 46(1):19-23, 1979.
18. Brown BS & Van Huss W. Exercise and rat brain catecholamines. **J Appl Physiol** 34(5):664-669, 1973.
19. Buckingham JC. A role for leucocytes in the control of adrenal steroidogenesis? **J Endocrinology** 114:1-2, 1987.
20. Bullen BA, Skrinar GS, Beitins IZ, Carr DB, Reppert SM, Dotson SD, FencI M, Gervino EV & McArthur JW. Endurance training effects on plasma hormonal responsiveness and sex hormone excretion. **J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol** 56(6):1453-1463, 1984.
21. Buono MJ, Yeager JE & Hodgdon JA. Plasma ACTH and cortisol response to brief high intensity exercise in humans. **J Appl Physiol** 61(4):1337-1339, 1986.
22. Carr DB & Ballantyne JC. Endorphins and analgesia. **Comprehensive Ther** 13(12): 7-13, 1987.
23. Carr DB, Bullen BA, Skrinar GS, Arnold MA, Rosenblatt M, Beitins IZ, Martin JB & McArthur JW. Physical conditioning facilitates the exercise-induced secretion of B-endorphin and B-lipotropin in women. **N Engl J Med** 305:560-563, 1981.
24. Carrasco MA. Estudo do papel dos opióides endógenos nos mecanismos de aprendizagem e memória. Curitiba, 1983. 109 p. [Tese de doutorado em Ciências Biológicas com ênfase em Bioquímica - Universidade Federal do Paraná].
25. Carrasco MA, Dias RD, & Izquierdo IA. Naloxone reverses retrograde amnesia induced by electroconvulsive shock. **Behav Neural Biol** 34:352-357, 1982.
26. Carrasco MA, Dias RD, Perry MLS, Wofchuk ST, Souza DO & Izquierdo IA. Effect of morphine, ACTH, epinephrine, met-, leu- and des-tyr-met-enkephalin on B-endorphin-like immunoreactivity of rat brain. **Psychoneuroendocrinology** 7(2/3):229-234, 1982.
27. Chaves ML, Bizzi JW, Palmieri AF & Izquierdo IA. Naltrexone blocks the enhancing effect of novel experiences on performance in memory tests in humans. **Neuropsychologia**

26:491-4, 1988.

28. Chaves MC & Izquierdo IA. Previous exposure to a novel experience enhances performance in two simple memory tests in humans. **Brazilian J Med Biol Res** 19:211-219, 1986.
29. Christensen NJ, Galbo H, Hansen JF, Hesse B, Richter EA & Trap-Jensen J. Catecholamines and exercise. **Diabetes** 28(1):58-62, 1979.
30. Cohen MR, Cohen RM, Pickar D, Weingartner H & Murphy DL. High-dose naloxone infusion in normals. **Arch Gen Psychiatry** 40:613-619, 1983.
31. Convertino VA, Keil LC & Bernauer EM. Plasma volume, osmolality, vasopressin and renin activity during graded exercise in man. **J Appl Physiol** 50:123-128, 1981.
32. Coughlan AK & Hollows SE. Use of memory tests in differentiating organic disorder from depression. **Br J Psych** 145:164-167, 1984.
33. Couvell JW. Cardiovascular control and integrated responses. In: West J. **Best and Taylor Physiological Basis of Medical Practice**. Baltimore, Williams and Wilkins, 1985. pp. 263-283.
34. Crow T. Cellular and molecular analysis of associative learning and memory in *Hermisenda*. **Trends in Neurosciences** 11(4): 136-142, 1988.
35. Cunha C, Wolfman C, Huang C, Waltz R, Koya R, Bianchini M, Medina J & Izquierdo IA. Effect of postraining injections of flumazenil into the amygdala, hippocampus and septum on retention of habituation and of inhibitory avoidance in rats. **Brazilian J Med Biol Res**, 1990. no prelo.
36. Dalmaz C, Godoy MGC & Izquierdo IA. Post-training and pretest effects of ACTH on retention: the influence of the hour of the day, the training test interval, and pretest naloxone administration. **Behav Neural Biol** 49:406-411, 1988.
37. Danguir J. More on vasopressin and memory. **Trends in Neurosciences** ii:238, 1984.
38. Davies P. A critical review of the role of the cholinergic system in human memory and cognition. **Ann NY Acad Sci** 444, 212-217, 1985.
39. De Almeida MA, Kapczinski & Izquierdo IA. **Behav Neural Biol** 39:277-283, 1983.
40. Dearman J & Francis KT. Plasma levels of catecholamines, cortisol, and B-endorphin in males athletes after running 226.2, 6 and 2 miles. **J Sports Med** 23:30-38, 1983.

41. De Meirleir K, Naaktgeboren N, VanSteirteghen A, Gorus F, Olibrecht J. Beta-endorphin and ACTH levels in peripheral blood during and after aerobic and anaerobic exercise. **Eur J Appl Physiol** **55**:5-8, 1986.
42. De Rose EH e Ribeiro JP. Avaliação da capacidade de processar energia. Sistemas aeróbico e anaeróbico. In: Pini MC (ed.). **Fisiologia Esportiva**. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1983. pp.142-164.
43. De Souza CB & Van Loon GR. Differential plasma B-endorphin, B-lipotropin, and ACTH responses to stress in rats. **Endocrinology** **116**:1577-1586, 1985.
44. De Wied D. Neurohypophyseal hormone influences on learning on memory processes. In: Lynch G, McGaugh JL & Weinberger NM (eds.). **Neurobiology of Learning and Memory**. New York, Guilford, 1984. p.298-312.
45. De Wied D. The importance of vasopressin in memory. **Trends in Neurosciences** **ii**:109, 1984.
46. Dimsdale JE, Hartley LH, Guiney T, Ruskin JN & Greenblatt D. Postexercise peril. **JAMA** **251**(5):630-632, 1984.
47. Dimsdale JE & Moss A. Plasma catecholamines in stress and exercise. **JAMA** **243**(4):340-342, 1980.
48. Donevan RH & Andrew GM. Plasma B-endorphin immunoreactivity during graded cycloergometry. **Med Sci Sports Exerc** **19**(3):229-233, 1987.
49. Dunn AJ & Kramarcy NR. Neurochemical responses in stress: relationships between the hypothalamic-pituitary-adrenal and catecholamine systems. In: Iversen LL, Iversen SD, Snyder SH (eds.). **Handbook of Psychopharmacology** **18**. New York, Plenum, 1984. p.455-515.
50. Dunn AJ, Rees HD, Iuvone PM, Delanoy RL & Kramarcy NR. Neurochemical effects of behaviorally active peptides: ACTH and vasopressin. In: Ajmone-Marsan C & Matthies H (eds.). **Neuronal Plasticity and Memory Formation**. New York, Raven, 1982. p.112-122.
51. Elliot DL, Goldberg L, Watts WJ & Orwoll E. Resistance exercise and plasma B-endorphin/B-lipotropin immunoreactivity. **Life Sci** **34**(6):515-518, 1984.
52. Farrell PA. Exercise and endorphins - male responses. **Med Sci Sports Exerc** **17**(1):89-93, 1985.
53. Farrell PA, Garthwaite TL & Gustafson AB. Plasma ACTH and cortisol responses to submaximal and exhaustive exercise. **J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol**

55(5):1441-1444, 1983.

54. Farrell PA, Gates WK, Maksud MG & Morgan WP. Increases in plasma B-endorphin/B-lipotropin immunoreactivity after treadmill running in humans. **J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol** 52(2):1245-1249, 1982.
55. Farrell Pa, Gustavson AB, Morgan WP & Pert CB. Enkephalins, catecholamines and psychological mood alterations: effects of prolonged exercise. **Med Sci Sports Exerc** 19(4):347-353, 1987.
56. Farrell PA, Kjaer M, Bach FW & Galbo H. B-endorphin and ACTH response to supramaximal treadmill exercise in trained and untrained males. **Acta Physiol Scand** 130:619-625, 1987.
57. Favier R, Pequignot JM, Desplanches D, Mayer MH, Lacour JR, Peyrin L & Flandrois R. Catecholamines and metabolic responses to submaximal exercise in untrained men and women. **Eur J Appl Physiol** 50:393-404, 1983.
58. Fehm-Wolfsdorf G, Born J, Voigt KH & Fehm HL. Human memory and neurohypophyseal hormones: opposite effects of vasopressin and oxytocin. **Psychoneuroendocrinology** 9(3):285-292, 1984.
59. Fekete M, Drago F, Van Ree JM, Bohus B, Wiegant VM & de Wied D. Naltrexone-sensitive behavioral action of the ACTH 4-9 analog (ORG 2766). **Life Sci** 32:2193-2204, 1983.
60. Folkard S. Circadian rhythms and human memory. In: Brown FM & Graeber RC (eds.). **Rhythmic aspects of behavior**. London, Lawrence Erlbaum associates, 1982. p.241-272.
61. Folkard S & Monk TH. Circadian Performance Rhythms. In: Folkard S & Monk TH (eds.). **Hours of Work**. John Wiley & Sons Ltd., 1985. p.37-52.
62. Fox EL & Mathews DK. **Bases fisiológicas da educação física e dos desportos**. Rio de Janeiro, Guanabara, 1986. 488 p.
63. Fraioli F, Moretti C, Paolucci D, Aliciccio E, Crescenzi F and Fortunio G. Physical exercise stimulates marked concomitant release of B-endorphin and ACTH in peripheral blood in man. **Experientia** 36:987-989, 1980.
64. Francesconi RP. Endocrinological responses to exercise in stressful environments, 1988.
65. Galbo H. Endocrinology and metabolism in exercise. **Int J Sports Med** 2:203-211, 1981.
66. Galbo H. **Hormonal and metabolic adaptation to exercise**. Stuttgart, Thieme, 1983. 115 p.
67. Galbo H, Christensen NJ, Mikines KJ, Sonne B, Hilsted J,

- Hagen C & Fahrenkrug J. The effect of fasting on the hormonal response to graded exercise. **J Clin Endocr Metabol** **52**:1106-1112, 1981.
68. Galbo H, Holst JJ, Christensen NJ & Hilsted J. Glucagon and plasma catecholamines during beta-receptor blockade in exercising man. **J Appl Physiol** **40**(6):855-863, 1976.
69. Gambert SR, Garthwaite TL, Pontzer CH, Cook EE, Tristani FE, Duthie EH, Martinson DR, Hagen TC & McCarty DJ. Running elevates plasma B-endorphin immunoreactivity and ACTH in untrained human subjects. **Proc Soc Exper Biol Med** **168**:1-4, 1981.
70. Gash DM & Thomas GH. What is the importance of vasopressin in memory processes? **Trends in Neurosciences** **6**(6):capa-198, 1983.
71. Gibbs DM. Vasopressin and oxytocin: hypothalamic modulators of stress response: a review. **Psychoneuroendocrinology** **11**(2): 131-140, 1986.
72. Gill GN. The endocrinological system. In: West JB. **Best & Taylor's physiological basis of medical practice**. Baltimore, Williams & Wilkins, 11<sup>th</sup> ed., 1985, p. 881-892.
73. Goldfarb AH, Hatfield BD, Sforzo GA & Flynn MG. Serum B-endorphin levels during a graded exercise test to exhaustion. **Med Sci Sports Exerc** **19**(2):78-82, 1987.
74. Gold PE & Delanoy RL. In: Martinez JL, Jensen, Messing, Righter & McGaugh (eds.). **Endogenous Peptides and Learning and Memory Processes**. New York, Academic, 1981. p.79-98.
75. Gold PE, McCarty R & Sternberg DB. Peripheral catecholamines and memory modulation. In: Ajmone-Marsan C & Matthies H (eds.). **Neuronal Plasticity and Memory Formation**. New York, Raven, 1982. p.327-337.
76. Gold PE & McGaugh JL. A single-trace, two process view of memory storage processes. In: Deutsch D & Deutsch JA. **Short-term memory**. New York, Academic Press, 1975. pp.355-378.
77. Gold PE & Zornetzer SF. The mnemon and its juices: neuromodulation of memory processes. **Behav Neural Biol** **38**:151-189, 1983.
78. Graeff FG. **Drogas psicotropicas e seu modo de acao**. Sao Paulo, EPU, 2 ed, 1990, 135 p.
79. Gray JA. **The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system**. New York, Oxford, University Press, 1982. p.15-423.
80. Grossman A, Bouloux P, Price F, Drury FL, Lam KSL, Turner

- T, Thomas J, Besser GM & Sutton J. The role of opioid peptides in the hormonal responses to acute exercise in man. **Clin Sci** 67:483-491, 1984.
81. Grossman A & Clement-Jones V. Opiate receptors: enkephalins and endorphins. **Clin Endocr Metabol** 12(1):31-55, 1983.
82. Grossman A & Rees LH. The neuroendocrinology of opioid peptides. **Br Med Bull** 39(1):83-88, 1983.
83. Guazennec CY, Defer G, Cazorla G, Sabathier C & Lhoste F. Plasma renin activity, aldosterone and catecholamine levels when swimming and running. **Eur J Appl Physiol** 54:632-637, 1986.
84. Guillemin R, Vargo T, Rossier J, Minick S, Ling N, Rivier C, Vale W & Bloom F. B-endorphin and ACTH are secreted concomitantly by the pituitary gland. **Science** 197:1367-1369, 1977.
85. Gustafsson B & Wigström H. Physiological mechanisms underlying long-term potentiation. **Trends in Neurosciences** 11(4):156-162, 1988.
86. Hagberg JM, Hickson RC, McLane JA, Ehsani AA & Winder WW. Disappearance of norepinephrine from the circulation following strenuous exercise. **J Appl Physiol** 47(6):1311-1314, 1979.
87. Haier RJ, Quaid K & Mills JSC. Naloxone alters pain perception after jogging. **Psychiatry Res** 5:231-232, 1981.
88. Harley CW. A role for norepinephrine in arousal, emotion and learning? limbic modulation by norepinephrine and the Kety hypothesis. **Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat** 11: 419-458, 1987.
89. Hartley IH, Mason JW, Hogan RP, Jones LG, Kotchen TA, Mougey EH, Wherry FE, Pennington LL & Ricketts PT. Multiple hormonal responses to prolonged exercise in relation to physical training. **J Appl Physiol** 33(5):607-610, 1972.
90. Hinton ER & Taylor S. Does placebo response mediate runner's high? **Perceptual and Motor Skills** 62:789-790, 1986.
91. Howlett TA & Rees LH. Endogenous opioid peptides and hypothalamo-pituitary function. **Ann Rev Physiol** 48:527-536, 1986.
92. Howlett TA, Tomlin S, Ngahfoong L, Rees LH, Bullen BA, Skrinar GS & McArthur JW. Release of B-endorphin and met-enkephalin during exercise in normal women: response to training. **Br Med J** 288:1950-1952, 1984.
93. Imura H, Kato Y, Nakai Y, Nakao K, Tanaka I, Jingami H, Koh T,

Yoshimasa T, Tsukada T, Suda M, Sakamoto M, Morii M, Takahashi H, Tojo K & Sugawara A. Endogenous opioids and related peptides: from molecular biology to clinical medicine. **J Endocr** 107:147-157, 1985.

94. Introini IB & Baratti CM. Opioid peptidergic systems modulate the activity of B-adrenergic mechanisms during memory consolidation processes. **Behav Neural Biol** 46:227-241, 1986. 252. Izquierdo IA. B-endorphin and forgetting. **Trends in Pharmacological Sciences** 3:455-457, 1982.
95. Introini IB & Baratti CM. The impairment of retention induced by B-endorphin in mice maybe mediated by a reduction of central cholinergic activity. **Behav Neural Biol** 41:152-163, 1984.
96. Izquierdo IA. Effect of naloxone and morphine on various forms of memory in the rat: possible role of endogenous opiates in memory consolidation. **Psychopharmacology** 66:199-203, 1979.
97. Izquierdo IA. B-endorphin and forgetting. **Trends in Pharmacological Sciences** 3:455-457, 1982.
98. Izquierdo IA. Endogenous state dependency: memory depends on the regulation between the neurohumoral and hormonal states present after training and at the time of testing. In: Lynch G, McGaugh JL & Weinberger NM (eds.). **Neurobiology of Learning and Memory**. New York, Guilford, 1984. p.333-350.
99. Izquierdo IA. The pituitary-adrenal axis and the blood-brain barrier. **Trends in Pharmacological Sciences** ii:350, 1985.
100. Izquierdo IA. Opioid-catecholamine and opioid-cholinergic interactions in memory regulation. **Trend in Pharmacological Sciences** ii:192-193, 1985.
101. Izquierdo IA. Memory consolidation: not a useful hypothesis in the search for memory-enhancing drugs. **Trends in Pharmacological Sciences** 7:476-477, 1986.
102. Izquierdo IA. The pathogenesis of the amnesia of Alzheimer's disease. **Trends in Pharmacological Sciences** 8:325-327, 1987.
103. Izquierdo IA. The effect of an exposure to novel and non-novel video taped material on retrieval in two memory tests. **Neuropsychologia** 25(6):995-998, 1987.
104. Izquierdo IA. **Organização, Consolidação, Construção e Reconstrução da memória**. Rio de Janeiro, Ed. UFRJ, 1988. 69 p.
105. Izquierdo IA. The making and shaking of memories. **Trends in Pharmacological Sciences** 9:79-80, 1988.



106. Izquierdo IA. The amygdala and the Prince of Denmark. **Trends in Pharmacological Sciences** 9:429-430, 1988.
107. Izquierdo IA. Aprendizaje y memoria. In: Cingolani HE & Houssay AB. **Fisiologia Humana de Bernardo A. Houssay**. Buenos Aires, El Ateneo, 1989.
108. Izquierdo IA. Memórias. **Rev Inst Est Avanc (USP)**, 1989.
109. Izquierdo IA. Different forms of post-training memory processing. **Behav Neural Biol** 51:171-202, 1989.
110. Izquierdo IA, Barcik NR & Brioni JD. Pretest B-endorphin and epinephrine, but not oxotremorine, reverse retrograde interference of a conditioned emotional response in mice. **Pharmacol Biochem Behav** 33:545-548, 1989.
111. Izquierdo IA & Chaves ML. The effect of non-factual post-training negative comment on the recall of verbal information. **J Psychiat Res** 22(3):165-169, 1988.
112. Izquierdo IA, Cunha C, Huang C, Waltz R, Wolfman C, Medina J. Posttraining down-regulation of memory consolidation by a GABA-A mechanism in the amigdala modulated by endogenous benzodiazepines. **Behav Neural Biol** 54:105-109, 1990.
113. Izquierdo IA, Cunha C & Medina J. Endogenous benzodiazepine modulation of memory processes. **Neurosci Biobehav Rev** 14, 419-424, 1990.
114. Izquierdo IA, Dalmaz C, Dias RD & Godoy MG. Memory facilitation by posttraining and pretest ACTH, Epinephrine, and vasopressin administration: two separate effects. **Behav Neurosci** 102 (5):803-806, 1988.
115. Izquierdo IA & Dias R. Memory as a state dependent phenomenon: role of ACTH and epinephrine. **Behav Neural Biol** 38:144-149, 1983.
116. Izquierdo IA & Dias RD. Endogenous state dependency: memory regulation by post-training and pre-testing administration of ACTH, B-endorphin, adrenaline and tyramine. **Brazilian J Med Biol Res** 16:55-64, 1983.
117. Izquierdo IA & Dias RD. Effect of ACTH, epinephrine, B-endorphin, naloxone, and of the combination of naloxone or B-endorphin with ACTH or epinephrine on memory consolidation. **Psychoneuroendocrinology** 8(1):81-87, 1983.
118. Izquierdo IA & Dias RD. Influence on memory of posttraining or pre-test injections of ACTH, vasopressin, epinephrine, and B-endorphin, and their interaction with naloxone. **Psychoneuroendocrinology** 10(2):165-172, 1985.

119. Izquierdo IA & Ferreira MEC. Diazepam prevents post-training drug effects related to state dependency, but not post-training memory facilitation by epinephrine. **Behav Neural Biol** **51**:73-79, 1989.
120. Izquierdo IA & McGaugh JL. Effect of a novel experience prior to training or testing on retention of an inhibitory avoidance response in mice: involvement of an opioid system. **Behav Neural Biol** **44**:228-238, 1985.
121. Izquierdo IA & McGaugh JL. Effect of a novel experience on retention of an inhibitory avoidance behavior in mice: the influence of previous exposure to the same or another experience. **Behav Neural Biol** **47**:109-115, 1987.
122. Izquierdo I & McGaugh JL. Retention impairment by posttraining epinephrine: role of state dependency and of endogenous opioid mechanisms. **Behav Neurosci** **101**(6):778-781, 1987.
123. Izquierdo IA & Netto CA. Factors that influence test session measured 0, 3 or 6 h after inhibitory avoidance training. **Behav Neural Biol** **43**:260-273, 1985.
124. Izquierdo IA & Netto CA. Role of B-endorphin in behavioral regulation. **Ann Acad Science** **444**:162-177, 1985.
125. Izquierdo IA & Netto CA. The brain B-endorphin system and behavior: the modulation of consecutively and simultaneously processes memory. **Behav Neural Biol** **44**:249-265, 1985.
126. Izquierdo IA, Netto CA, Carrasco MA, Dias RD & Volkmer N. The course of the decrease of hypothalamic B-endorphin induced by training, and the development of the effect of B-endorphin on the retrieval of inhibitory avoidance in rats. **Brazilian J Med Biol Res** **18**:391-395, 1985.
127. Izquierdo I, Netto CA, Chaves ML, Dalmaiz C, Pereira ME & Siegfried B. Construction and reconstruction of memories. **Brazilian J Med Biol Res** **21**:9-25, 1988.
128. Izquierdo IA, Netto CA, Chaves MLF, Quillfeldt J, Gianlupi A & Oliveira C. Role of B-endorphin and other mechanisms in the simultaneous and consecutive processing of new and old memories. In: Matthies H. (ed.). **Learning and Memory: Mechanism of Information Storage in the Nervous System**. Oxford, Pergamon, 1986. p.357-367.
129. Izquierdo IA & Pereira ME. Post-training memory facilitation blocks extinction but not retroactive interference. **Behav Neural Biol** **51**:108-113, 1989.
130. Izquierdo IA, Pereira ME & Medina J. Benzodiazepine receptor ligand influences on acquisition: suggestion of an endogenous modulatory mechanism mediated by benzodiazepine

receptors. **Behav Neural Biol**, 1990. no prelo.

131. Izquierdo IA, Souza DO, Dias RD, Perry MLS, Carrasco MA, Volkmer N & Netto CA. Effect of various behavioral training and testing procedures on brain B-endorphin-like immunoreactivity and the possible role of B-endorphin in behavioral regulation. **Psychoneuroendocrinology** 9(4):381-399, 1984.
132. Izquierdo IA, Vandite DA, Souza DO, Dias RD Carrasco MA & Perry MLS. Some neurochemical effects of behavioral training and their relation to learning and memory modulation. In: Caputto R & Ajmone-Marsan C (eds.). **Neural transmission of learning memory**. New York, Raven, 1983, p.221-5.
133. Janal MN, Colt EWD, Clark WC & Glusman M. Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance running: effects of naloxone. **Pain** 19:13-25, 1984.
134. Jaskowski MA, Jackson AS, Raven PB & Caffrey JL. Enkephalin metabolism: effect of acute exercise stress and cardiovascular fitness. **Med Sci Sports Exerc** 21(2):154-160, 1989.
135. Jeffcoate WJ, Rees LH, McLoughlin L, Ratter SJ, Hope J, Lowry PJ & Besser GM. B-endorphin in human cerebrospinal fluid. **Lancet** ii:119-121, 1978.
136. Johansson G, Uusitupa M, Harkonen M, Siitonen O, Aro A & Korhonen T. Hormonal effects of B-receptor blockade during exercise. **Acta Endocr** 104:10-14, 1983.
137. Kagan DM & Squires RL. Addictive aspects of physical exercise. **J Sports Med** 25:227-237, 1985.
138. Kandel ER & Schwartz JH. **Principles of Neural Sciences**. New York, Elsevier, 2 ed., 1985. 981 p.
139. Kant GJ, Mougey EH & Meyerhoff JL. Diurnal variation in neuroendocrine response to stress in rats: plasma ACTH, B-endorphin, B-LPH, corticosterone, prolactin and pituitary cyclic AMP responses. **Neuroendocrinology** 43:383-390, 1986.
140. Katz RJ & Manik CP. Endogenous opiates and stress - Behavioral activation elicited in the rat and effects of naltrexone, diprenorphine and morphine. **Neuropharmacology** 23(12A):1425-1430, 1984.
141. Knopman DS. A verbal memory test with high predictive accuracy for dementia of the Alzheimer type. **Arch Neurol** 46:141-145, 1989.
142. Koivisto V, Hendler R, Nadel E & Felig P. Influence of physical training on the fuel-hormone response to prolonged low intensity exercise. **Metabolism** 31(2):192-197, 1982.

143. Kolb & Whishaw. **Fundamentos de Neuropsicologia**. Barcelona, Labor, 1986, 751 p.
144. Kraemer RR, Blair S, Kraemer GR & Castracane VD. Effects of treadmill running on plasma B-endorphin, ACTH and cortisol levels in male and female 10K runners. **Eur J Appl Physiol** **58**:845-841, 1989.
145. Kraemer WJ, Fleck SJ, Callister R, Shealy M, Dudley GA, Maresh CM, Marchitelli L, Cruthirds C, Murray T & Falkel JE. Training responses of plasma B-endorphin, ACTH and cortisol. **Med Sci Sports Exerc** **21**(2):146-153, 1989.
146. Kuffler SW, Nicholls JG & Martin AR. **From neuron to brain. A cellular approach to the function of the nervous system**. Sunderland, Ma., Sinauer, 2<sup>ed.</sup>, 1984, 652 p.
147. Langenfeld ME, Hart LS & Kao PC. Plasma B-endorphin responses to one-hour bicycling and running at 60% V<sub>O2</sub>max. **Med Sci Sports Exerc** **19**(2):83-86, 1987.
148. Levi R & Maynert EW. Effects of stress on brain norepinephrine. **Med Sci Sports Exerc** (resumo)....
149. Liang KC, Juler R & McGaugh JL. Amygdala noradrenergic system and memory modulation: Involvement in the enhancing effect of peripheral epinephrine. **Neuroscience Society Abstract** **10**:254, 1984.
150. Lim ATW & Funder JW. Stress-induced changes in plasma, pituitary and hypothalamic immunoreactive B-endorphin: Effects of diurnal variation, adrenalectomy, corticosteroids, and opiate agonists and antagonists. **Neuroendocrinology** **36**: 225-234, 1983.
151. Lynch G & Baudry M. The biochemistry of memory: a new specific hypothesis. **Science** **224**:1057-63, 1984.
152. Lobstein DD & Ismail AH. Basal plasma B-endorphin and depression scores may be decreased concomitantly by regular training. **Med Sci Sports Exerc**,....
153. Loftus EF & Palmer JC. Reconstruction of automobile destruction: an example of the interaction between language and memory. **J Verb Learn & Verb Behav** **13**:585-589, 1974.
154. Luria AR. **Fundamentos de Neuropsicologia**. Sao Paulo, USP, 1981.
155. Mansur A, Khachaturian H, Lewis ME, Akil A & Watson SJ. Anatomy of CNS opioid receptors. **Trends in Neurosciences** **11**(7):308-314, 1988.
156. Markoff RA, Ryan P & Young T. Endorphins and mood changes in

- long-distance running. **Med Sci Sports Exerc** 14(1):11-15, 1982.
157. Markowitsch HJ & Fritzel M. The neuropathology of amnesia. **Prog Neurobiol** 25(3):189 to 287, 1985.
158. Martinez JL, Conner P & Dana RC. Central versus peripheral actions of leu-enkephalin on acquisition of a one way active avoidance response in rats. **Brain Res** 327:37-43, 1985.
159. Martinez JL & Rigter H. Enkephalin actions on avoidance conditioning may be related to adrenal medullary function. **Behav Brain Res** 6:289-299, 1982.
160. Martinez JL, Weinberger SB & Schulteis G. Enkephalins and learning and memory: a review of evidence for a site of action outside the blood-brain barrier. **Behav Neural Biol** 49:192-221, 1988.
161. Maynert EW & Levi R. Stress-induced release of brain norepinephrine and its inhibition by drugs. **J Pharmacol Exp Ther** 143: 90-95, 1964.
162. McArthur JW. Endorphins and exercise in females: possible connection with reproductive dysfunction. **Med Sci Sports Exerc** 17 (1):82-88, 1985.
163. McCarty R, Kvetnansky R & Kopin IJ. Plasma catecholamines in rats: daily variations in basal levels and increments in response to stress. **Physiol Behav** 26(1):27-31, 1981.
164. McGaugh JL. Time-dependent processes in memory storage. **Science** 153:1350-1358, 1966.
165. McGaugh JL. Preserving the presence of the past. Hormonal influences on memory storage. **Amer Psychologist** 38(2):161-74, 1983.
166. McGaugh JL. Peripheral and central adrenergic influences on brain systems involved in the modulation of memory storage. **Proc NY Acad Sci** 11:150-161, 1985.
167. McGaugh JL. Hormonal influences of memory storage. In: Solomon PR, Goehais GR, Kelley CM, Stephens BR. **Perspectives on memory research**. New York, Springer-Verlag, 1988. pp. 33-64.
168. McGaugh JL. Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. **Ann Rev Neurosci** 12:255-287, 1989.
169. McGaugh JL. Dissociating learning and performance: drug and hormone enhancement of memory storage. **Brain Res Bull**, 1989. no prelo.

170. McGaugh JL & Gold PE. Hormonal modulation of memory. **Psycho-neuroendocrinology** **ii**: 1988.
171. McGaugh JL, Liang KC, Bennett C & Sternberg S. Adrenergic influences on memory storage: interaction of peripheral and central systems. In: Lynch G, McGaugh JL & Weinberger NM (eds.). **Neurobiology of Learning and Memory**. New York, Guilford, 1984. pp.313-333.
172. McMurray RG, Forsythe WA, Mar MH & Hardy CJ. Exercise intensity related responses of B-endorphin and catecholamines. **Med Sci Sports Exerc** **19**(6):570-574, 1987.
173. Medina J. Natural benzodiazepines in the brain, possible biological roles. **Comm Biol** **8**(3):217-234, 1990.
174. Meere M & Borrell J. Psychoneurogenic stress influences upon retention of an inhibitory avoidance response in the rat. **Behav Neural Biol** **49**:1-11, 1988.
175. Metzger JM & Stein EA. B-endorphin and sprint training. **Life Science** **34**(6):1541-1547, 1984.
176. Millan MJ & Emrich HM. Endorphinergic systems and the response to stress. **Psychother Psychosom** **36**:43-56, 1981. 215. Morgan WP. Affective beneficence of vigorous physical activity. **Med Sci Sports Exercise** **17**(1):94-100, 1985.
177. Morgan WP. Affective beneficence of vigorous physical activity. **Med Sci Sports Exercise** **17**(1):94-100, 1985.
178. Morley JE. Neuroendocrine effect of endogenous opioid peptides in woman subjects: a review. **Psychoneuroendocrinology** **8**(4):361-379, 1983.
179. Mountcastle VB & Baldessarini RJ. Transmissão Sináptica. In: Mountcastle VB, ed. **Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 13<sup>o</sup> ed., 1974, p. 182-223.
180. Naveri H, Kuoppasalmi K & Harkonen M. Metabolic and hormonal changes in moderate and intense long-term running exercises. **Int J Sports Med** **6**:276-281, 1985.
181. Netto CA, Cavalheiro EA, Carrasco MA, Volkmer N, Dias RD & Izquierdo. Response of the rat brain B-endorphin system to novelty: importance of the fornix connection. **Behav Neural Biol** **43**:37-46, 1985.
182. Netto CA, Dias RD & Izquierdo IA. Interaction between consecutive learnings: inhibitory avoidance and habituation. **Behav Neural Biol** **44**:515-20, 1985.
183. Netto CA, Dias RD & Izquierdo IA. Differential effect of post-training naloxone, B-endorphin, leu-enkephalin and elec-

troconvulsive shock administration upon memory of an open-field habituation and of a water-finding task. **Psychoneuroendocrinology** 11(4):437-446, 1986.

184. Netto CA & Izquierdo IA. Remembering the gut-brain connection. **Trends in Pharmacological Sciences** 8:415-416, 1987.
185. Netto CA, Oliveira CB, Gianlupi A, Quillfeldt J & Izquierdo IA. Pre-test administration of B-endorphin, or of electroconvulsive shock reverses the memory disruptive effects of posttraining electroconvulsive shock. **Peptides** 8:605-608, 1987.
186. Netto CA, Oliveira CB, Gianlupi A, Quillfeldt J & Izquierdo IA. B-endorphin and electroconvulsive shock alter the retrieval of two avoidance tasks when given after the first but not the second training session. **Brazilian J Med Biol Res** 22:199-204, 1989.
187. Niederehe G & Yoder C. Metamemory perceptions in depressions of young and older adults. **J Nerv Mental Dis** 177(1):4-14, 1989.
188. Overton DA. Experimental methods for the study of state-dependent learning. **Federation Proc** 33:1800-1813, 1974.
189. Pancheri P, Zichella L, Fraioli F, Carilli L, Ferrone G, Biondi M, Fabbri A, Santoro A & Moretti C. ACTH, B-endorphin and met-enkephalin: peripheral modifications during the stress of human labor. **Psychoneuroendocrinology** 10(3):289-301, 1985.
190. Parrott RF & Thornton SN. Opioid influences on pituitary functions in sheep under basal conditions and during psychological stress. **Psychoneuroendocrinology** 14(6):451-459, 1989.
191. Pequignot JM, Peyrin L, Favier R & Flandrois R. Réponse adrenergique a l'exercice musculaire intense chez le sujet sedentaire en fonction de l'emotivite et de l'entrainement. **Eur J Appl Physiol** 40:117-135, 1979.
192. Pereira ME, Dalmaz C, Rosat RM & Izquierdo IA. Diazepam blocks the interfering effect of post-training behavioral manipulations on retention of a shuttle avoidance task. **Psychopharmacology** 94:402-404, 1988.
193. Pereira ME, Medina J & Izquierdo IA. Effect of pre-training flumazenil administration on the acquisition of three different tasks in rats. **Brazilian J Med Biol Res** 22:1501-1505, 1989.
194. Pereira ME, Rosat RM, Huang CH, Godoy MG & Izquierdo IA. Inhibition by diazepam of the effect of additional training and of extinction on the retention of shuttle behavior in

rats. **Behav Neurosci** 103(1):202-205, 1989.

195. Peronnet F, Cleroux J, Perrault H, Cousineau D, de Champlain J & Nadeau R. Plasma norepinephrine response to exercise before and after training in humans. **J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol** 51(4):812-815, 1981.
196. Peronnet F, Nadeau R, de Champlain J & Chartrand C. Plasma catecholamines, heart rate, and cardiac sympathetic activity in exercising dogs. **Med Sci Sports Exerc** 14(4):281-285, 1982.
197. Pfeiffer A & Herz A. Endocrine actions of opioids. **Horm Metabol Res** 16:386-397, 1984.
198. Powers SK, Howley ET & Cox R. A differential catecholamine response during prolonged exercise and passive heating. **Med Sci Sports Exerc** 14(6):435-439, 1982.
199. Quirce CM & Maickel RP. Alterations of biochemical parameters by acute and repetitive stress situations in mice. **Psychoneuroendocrinology** 6(1):91-97, 1981.
200. Raglin JS & Morgan W. Influence of exercise and quiet rest on state anxiety and blood pressure. **Med Sci Sports Exercise** 19:456-63, 1987.
201. Rahkila P, Hakala E, Alen M, Salminen K & Laatikainen T. Response of plasma endorphins to running exercises in female endurance athletes. **Med Sci Sports Exercise** 19(5):451-455, 1987.
202. Rahkila P, Hakala E, Alen M, Salminen K & Laatikainen T. B-endorphin and ACTH release is dependent on a threshold intensity of running exercise in male endurance athletes. **Life Sci** 43 (6):551-558, 1988.
203. Reichlin S. Neuroendocrinology. In: Wilson JD & Foster DW, eds. **Williams Textbook of Endocrinology**. Philadelphia, Saunders, 7<sup>th</sup> ed., 1985, p. 492-567.
204. Reisine T, Affolter H, Rougon G & Barbet J. New insights into the molecular mechanisms of stress. **Trend in Neurosciences** ii: 574-579, 1986.
205. Ribeiro JP, Fielding RA, Hughes V, Black A, Bochesse MA & Knuttgen HG. Heart rate break point may coincide with the anaerobic and not the aerobic threshold. **Int J Sports Med** 6:220-224, 1985.
206. Ribeiro JP, Hughes V, Fielding RA, Holden W & Knuttgen HG. Metabolic and ventilatory responses to steady state exercise relative to lactate threshold. **Eur J Appl Physiol** 55:215-221, 1986.



207. Ribeiro JP, Yang J, Adams RP, Kuca B & Knuttgen HG. Effect of different incremental exercise protocols on the determination of lactate and ventilatory thresholds. **Brazilian Med Biol Res** 19:109-117, 1986.
208. Riccio DC & Concannon JT. ACTH and the reminder phenomenon. In: Martinez JL, Jensen, Messing, Righter & McGaugh JL (eds.). **Endogenous peptides and Learning and Memory Processes**. New York, Academic, 1981. p.117-142.
209. Rivier C & Vale W. Modulation of stress-induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. **Nature** 305:325-327, 1983.
210. Robinson S. Fisiologia do exercício muscular. Fisiologia do exercício muscular. In: **Mountcastle Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 13a ed., 1978, pp 1273-1305.
211. Rosat RM, Chaves ML, Ribeiro JP & Izquierdo IA. The use of a new non-verbal test in the evaluation of recent memory. **Brazilian J Med Biol Res** 23:805-809, 1990.
212. Rose SPR. Mind and memory between metaphor and molecule. In: Delacour & Levy (eds.). **Systems with learning and memory abilities**. New York, Elsevier, 1988.
213. Schacter D. Priming of old and new knowledge in amnesic patients and normal subjects. Priming of old and new knowledge in amnesic patients and normal subjects. **Ann N York Acad Sciences** 11:41-53,....
214. Schnabel A, Kindermann W, Salas-Freire O, Cassens J & Steinkraus V. Effect of B-adrenergic blockade on supramaximal exercise capacity. **Int J Sports Med** 4:278-281, 1983.
215. Sforzo GA. Opioids and exercise - an update. **Sports Med** 7:109-24, 1988.
216. Sheps DS, Koch G, Bragdon EE, Ballenger Mn & McMurray RG. The reproducibility of resting and post exercise plasma B-endorphin. **Life Sci** 43(9):787-791, 1988.
217. Shyu BC, Anderson SA & Thoren P. Endorphin mediated decrease in pain threshold induced by long-lasting exercise in rats. **Life Sci** 30(10):833-840, 1982.
218. Spear NE. **The processing of memories: forgetting and retention**. Hillsdale, NJ, Erlbaum, 1978.
219. Spear NE & Mueller CW. Consolidation as a function of retrieval. In: Weingartner H & Parker ES (eds). **Memory Consolidation - Psychobiology of Cognition**. Hillsdale, NJ, L. Erlbaum, 1984. p.111-147.
220. Squire LR & Zola-Morgan S. Memory: brain systems and behav-

- ior. **Trends in Neurosciences** 11(4):170-175, 1988.
221. Staessen J, Fiocchi R, Bouillon R, Fagard R, Lunen P, Moerman E, Schaepdryver A & Amery A. The nature of opioid involvement in the hemodynamic respiratory and humoral responses to exercise. **Circulation** 72(5):982-990, 1985.
222. Steinberg H & Sykes EA. Introduction to symposium on endorphins and behavioral processes; review of literature on endorphins and exercise. **Pharmacol Biochem Behav** 23:857-862, 1985.
223. Stephenson FA. Benzodiazepines in the brain. **Trends in Neurosciences** 10:185-186, 1987.
224. Surbey GD, Andrew GM, Cervenko FW & Hamilton PP. Effects of naloxone on exercise performance. **J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol** 57(3):674-679, 1984.
225. Sutton JR. Endorphins: what are they? how are they measured? what is their role in exercise. **Med Sci Sports Exerc** 17(1):74-81, 1985.
226. Sutton JR & Farrell PA. Endocrine responses to prolonged exercises. In: Lamb DR & Murray R (eds.). **Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine**. Indianapolis, Benchmark, 1988. p.153-212.
227. Terjung R. Endocrine response to exercise. In: Hutton RS & Miller DI (eds.). **Exercise and Sports Sciences Reviews** 7:153-180, 1979.
228. Thierry AM, Javoy F, Glowinski J & Kety S. Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine and serotonin in the central nervous system of the rat. I. Modifications of norepinephrine turnover. **J Pharmacol Exp Ther** 163:163-171, 1968.
229. Thompson RF. The neural basis of basic associative learning of discrete behavioral responses. **Trends in Neurosciences** 11(4):152-155, 1988.
230. Thoren P, Floras JS, Hoffmann P & Seals DR. Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. **Med Sci Sports Exerc** 22(4):417-428, 1990.
231. Timo-Iaria C. Fisiologia do Sistema Nervoso. In: Aires, MM. **Fisiologia Basica**. Rio de Janeiro, Guanabara-Kougan, 1985. p.22-300.
232. Volavka J, Cho D, Mallya A & Bauman J. Naloxone increases ACTH and cortisol levels in man. **N Engl J Med** 300:1056-1057, 1979.
233. Wade CE. Response, regulation, and actions of vasopressin dur-

- ing exercise: a review. **Med Sci Sports Exerc** 16:506-511, 1984.
234. Warren JB, Dalton N, Turner C, Clark TJH & Toseland PA. Adrenaline secretion during exercise. **Clin Sci** 66:87-90, 1984.
235. Warrington EK. A disconnection analysis of amnesia. **Ann NY Acad Sci** ii:72-77, ....
236. Warrington EK & Weiskrantz L. Amnesia: consolidation or retrieval? **Nature (London)** 228:628-630, 1970.
237. Wechsler D. **Wechsler Memory Scale - revised**. The neuropsychological Corporation, 1987.
238. Weiskrantz L. On issues and theories of the human amnesic syndrome. In: Weinberger NM, McGaugh JL & Linch G (eds.). **Memory Systems of the Brain**. New York, Guilford, 1985. p.380-415.
239. Wildmann J, Kruger A, Schmale M, Niemann J & Matthaei H. Increase of circulating B-endorphin-like immunoreactivity correlates with the change in feeling of pleasantness after running. **Life Sci** 38(11):997-1003, 1986.
240. Williams PL & Warwick R. **Functional neuroanatomy of man**. Philadelphia, Saunders, 1975, p. 746-1194.
241. Yen SSC, Quigley ME, Reid RL, Ropert JF & Cetel NS. Neuroendocrinology of opioid peptides and their role in the control of gonadotropin and prolactin secretion. **Am J Obstet Gynecol** 152:485-493, 1985.
242. Young EA & Akil H. Corticotropin-releasing factor stimulation of ACTH and B-endorphin release: effects of acute and chronic stress. **Endocrinology** 117:23-30, 1985.
243. Young EA & Akil H. Paradoxal effect of corticosteroids on pituitary ACTH/B-endorphin release in stressed animals. **Psychoneuroendocrinology** 13(4):317-323, 1988.
244. Zornetzer SF. Neurotransmitter modulation and memory: a new neuropharmacological phrenology? In: Lipton MA, DiMascio A & Killam KF. **Psychopharmacology: a generation of progress**. New York, Raven Press, 1978. pp. 637-649.

**ANEXOS**

## ANEXO 1

### História clínica dos pacientes amnésicos:

1. A.B.D., 77 anos, feminina, branca, casada, do lar, 1º grau incompleto. Foi internada por apresentar cefaléia hemicrânica direita, diminuição do nível de consciência, disartria, hemiplegia esquerda desproporcionada, com predominância em membro superior. Foi diagnosticado acidente vascular cerebral isquêmico à direita de possível origem tromboembólica. Fazia uso de amitriptilina.

2. C.L.C., 74 anos, feminina, branca, casada, do lar, 2º grau. Foi internada por apresentar fraqueza em membro inferior direito, alteração da fala, além de alteração da memória. Tem história de 2 episódios isquêmicos transitórios em um período de 2 anos. O diagnóstico foi de episódio de isquemia cerebral transitória.

3. J.S., 64 anos, masculino, branco, casado, 1º grau incompleto. Foi internado por surto psicótico e perda do juízo crítico. Tinha história de doença afetiva, com vários surtos maníacos. Diagnosticada síndrome demencial orgânica. Fazia uso de lítio.

4. L.G., 78 anos, masculino, branco, casado, engenheiro aposentado. Paciente estava sendo acompanhado a nível ambulatorial. Apresentava apraxias motoras, alteração da memória,

coabrindo anos anteriores recentes, além de diminuição da acuidade visual. foi diagnosticada demência senil tipo Alzheimer. Fazia uso de cloridrato de mienserina (anti-depressivo).

5. T.B.R., 38 anos, feminina, branca, solteira, 1º grau incompleto. Foi internada para investigar surto psicótico agudo. Apresentava alteração da aprendizagem desde os 9 anos quando, desenvolveu um quadro de encefalite. Tentativa de suicídio com 26 anos. Foi diagnosticada síndrome cerebral orgânica e síndrome afetiva. Fazia uso de haloperidol e biperideno.

6. D.S.N., 40 anos, feminina, branca, casada, agricultora, 1º grau incompleto. Foi internada com quadro depressivo psicótico, idéias delirantes, insônia, agitação. O eletroencefalograma era compatível com comprometimento funcional focal de regiões têmporo-frontais à direita. Foi diagnosticada síndrome depressiva. Fazia uso de haloperidol.

7. A.U.G., 38 anos, feminina, branca, casada, do lar, 1º grau incompleto. Foi internada por risco de suicídio e de agressão. Diagnosticada síndrome depressiva. Fazia uso de amitriptilina.

8. F.G., 64 anos, masculino, branco, casado, 1º grau incompleto. Foi internado com quadro de confusão mental, disfasia nominativa e desorientação, apresentando alteração da memória global. Era alcoolista, hipertenso, com quadro de insuficiência cardíaca. Foi diagnosticada síndrome cerebral orgânica.

9. C.R., 41 anos, masculino, branco, solteiro, 1º grau. Paciente acompanhado de ambulatório, apresentava quadro depressivo associado com doença eczematosa disseminada desde a infância. Fazia uso de prednisona.

10. R.S., 81 anos, masculino, branco, casado, 2º grau. Paciente acompanhado de ambulatório, era diabético, portador de doença arteriosclerótica em fase avançada e cardiopatia isquêmica. Apresentava alteração da memória, preservando apenas lembranças de passado remoto.

11. J.K., 32 anos, feminina, branca, solteira, 1º grau incompleto. Paciente foi internada para investigar surto psicótico agudo. Foi diagnosticado esquizofrenia paranóide e deficiência mental. Fazia uso de haloperidol.

12. R.S., 46 anos, masculino, branco, casado, 1º grau incompleto. Foi internado por politraumatismo. Era alcoolista, apresentando alteração global da memória. Tomografia computadorizada mostrou hematoma subdural em região frontal direita. O eletroencefalograma demonstrou lentificação das ondas, principalmente em hemisfério direito. Além do hematoma subdural, também foi diagnosticada Síndrome de Korsakoff. Fazia uso de diazepam e imipramina.

## ANEXO 2

1. Termo de consentimento utilizado no experimento  
VIA - Efeito de um exercício físico submáximo prolongado na evoca-  
ção da memória remota.

Você está sendo solicitado a participar de um expe-  
rimento que visa estudar a influência do exercício físico no fun-  
cionamento cerebral relativo à memória. O período que necessitare-  
mos de sua presença será de 3 dias. No primeiro dia você irá se  
ambientar com o local, com o funcionamento da pesquisa e fará um  
teste de esforço máximo. Nos outros 02 dias sua memória será aval-  
liada através de um teste de memória remota. Você será submetido a  
um teste de esforço máximo e um exercício físico submáximo em  
cicloergômetro com duração de 60 minutos em 01 dos 03 dias de tra-  
balho. Para que o estudo tenha sucesso, você deve estar disposto a  
seguir nossas instruções. Não deverá ser portador de qualquer tipo  
de doença, mesmo que a considere insignificante, como gripe ou  
resfriado (virais), nem estar fazendo uso de qualquer tipo de  
medicação.

Deve ser entendido que a razão para a realização dos  
testes é para realizar pesquisa. Se durante ou após o estudo você  
desejar discutir sua participação no estudo, procure nosso ser-  
viço.

Qualquer problema sofrido com o resultado de sua par-  
ticipação nesta pesquisa, procure os investigadores para podermos  
analisá-lo com você.

Toda informação será confidencial e só terão acesso a  
ela, aqueles profissionais diretamente envolvidos com o trabalho.

-----  
Expliquei a \_\_\_\_\_, a natu-  
reza e o propósito dos procedimentos descritos. Respondi a todas  
as dúvidas do voluntário na melhor maneira possível. O voluntário  
é livre para recusar sua participação a qualquer momento do estudo  
sem qualquer prejuízo.

Eu fui informado dos possíveis benefícios, riscos e  
conseqüências deste estudo. Eu entendi que faz parte de uma inves-  
tigação e eu não vou receber qualquer pagamento e tampouco terei  
despesas. Eu estou livre para fazer qualquer pergunta ou desistir  
da participação do projeto a qualquer momento.

Eu aceito participar desta investigação,  
-----



2. Termo de consentimento utilizado para o experimento  
VIb - Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na  
evocação da memória remota.

Você está sendo solicitado a participar de um experimento que visa estudar a influência do exercício físico no funcionamento cerebral relativo à memória. O período que necessitaremos de sua presença será de 3 dias. No primeiro dia você irá se ambientar com o local e com o funcionamento da pesquisa. Nos outros 02 dias sua memória será avaliada através de um teste de memória remota. Você será submetido a um teste de esforço intenso em cicloergômetro com duração de 5 minutos em 01 dos 03 dias de trabalho. Para que o estudo tenha sucesso, você deve estar disposto a seguir nossas instruções. Não deverá ser portador de qualquer tipo de doença, mesmo que a considere insignificante, como gripe ou resfriado (virais), nem estar fazendo uso de qualquer tipo de medicação.

Deve ser entendido que a razão para a realização dos testes é para realizar pesquisa. Se durante ou após o estudo você desejar discutir sua participação no estudo, procure nosso serviço.

Qualquer problema sofrido com o resultado de sua participação nesta pesquisa, procure os investigadores para podermos analisá-lo com você.

Toda informação será confidencial e só terão acesso a ela, aqueles profissionais diretamente envolvidos com o trabalho.

-----

Expliquei a \_\_\_\_\_, a natureza e o propósito dos procedimentos descritos. Respondi a todas as dúvidas do voluntário na melhor maneira possível. O voluntário é livre para recusar sua participação a qualquer momento do estudo sem qualquer prejuízo.

Eu fui informado dos possíveis benefícios, riscos e conseqüências deste estudo. Eu entendi que faz parte de uma investigação e eu não vou receber qualquer pagamento e também terei despesas. Eu estou livre para fazer qualquer pergunta ou desistir da participação do projeto a qualquer momento.

Eu aceito participar desta investigação.

-----

3. Termo de consentimento utilizado para o experimento  
VII - Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na memória recente.

Você está sendo solicitado a participar de um experimento que visa estudar a influência do exercício físico no funcionamento cerebral relativo à memória. O período que necessitaremos de sua presença será de 5 dias. No primeiro dia você irá se ambientar com o local e com o funcionamento da pesquisa. Nos outros 04 dias sua memória será avaliada através de um teste de memória recente. Você será submetido a um teste de esforço intenso em cicloergômetro com duração de 5 minutos em 02 dos 05 dias de trabalho. Para que o estudo tenha sucesso, você deve estar disposto a seguir nossas instruções. Não deverá ser portador de qualquer tipo de doença, mesmo que a considere insignificante, como gripe ou resfriado (virais), nem estar fazendo uso de qualquer tipo de medicação.

Deve ser entendido que a razão para a realização dos testes é para realizar pesquisa. Se durante ou após o estudo você desejar discutir sua participação no estudo, procure nosso serviço.

Qualquer problema sofrido com o resultado de sua participação nesta pesquisa, procure os investigadores para podermos analisá-lo com você.

Toda informação será confidencial e só terão acesso a ela, aqueles profissionais diretamente envolvidos com o trabalho.

---

Expliquei a \_\_\_\_\_, a natureza e o propósito dos procedimentos descritos. Respondi a todas as dúvidas do voluntário na melhor maneira possível. O voluntário é livre para recusar sua participação a qualquer momento do estudo sem qualquer prejuízo.

Eu fui informado dos possíveis benefícios, riscos e conseqüências deste estudo. Eu entendi que faz parte de uma investigação e eu não vou receber qualquer pagamento e tampouco terei despesas. Eu estou livre para fazer qualquer pergunta ou desistir da participação do projeto a qualquer momento.

Eu aceito participar desta investigação,

---

4. Termo de consentimento utilizado no experimento VIII - Efeito de um exercício físico intenso de curta duração na memória imediata.

Você está sendo solicitado a participar de um experimento que visa estudar a influência do exercício físico no funcionamento cerebral relativo à memória. O período que necessitaremos de sua presença será de 3 dias. No primeiro dia você irá se ambientar com o local e com o funcionamento da pesquisa. Nos outros 02 dias sua memória será avaliada através de um teste de memória imediata. Você será submetido a um teste de esforço intenso em cicloergômetro com duração de 5 minutos em 01 dos 03 dias de trabalho. Para que o estudo tenha sucesso, você deve estar disposto a seguir nossas instruções. Não deverá ser portador de qualquer tipo de doença, mesmo que a considere insignificante, como gripe ou resfriado (virais), nem estar fazendo uso de qualquer tipo de medicação.

Deve ser entendido que a razão para a realização dos testes é para realizar pesquisa. Se durante ou após o estudo você desejar discutir sua participação no estudo, procure nosso serviço.

Qualquer problema sofrido com o resultado de sua participação nesta pesquisa, procure os investigadores para podermos analisá-lo com você.

Toda informação será confidencial e só terão acesso a ela, aqueles profissionais diretamente envolvidos com o trabalho.

-----

Expliquei a \_\_\_\_\_, a natureza e o propósito dos procedimentos descritos. Respondi a todas as dúvidas do voluntário na melhor maneira possível. O voluntário é livre para recusar sua participação a qualquer momento do estudo sem qualquer prejuízo.

Eu fui informado dos possíveis benefícios, riscos e conseqüências deste estudo. Eu entendi que faz parte de uma investigação e eu não vou receber qualquer pagamento e tampouco terei despesas. Eu estou livre para fazer qualquer pergunta ou desistir da participação do projeto a qualquer momento.

Eu aceito participar desta investigação,

-----