

**ANA LUIZA COSTA ZANINOTTO**

**EFEITOS DO USO AGUDO DO DONEPEZIL  
SOBRE HABILIDADES VISUOESPACIAIS  
DE VOLUNTÁRIOS JOVENS SADIOS**

Tese apresentada à Universidade Federal  
de São Paulo - Escola Paulista de  
Medicina, para obtenção do Título de  
Mestre em Ciências.

São Paulo  
2009

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Zaninotto, Ana Luiza Costa

**Efeitos do uso agudo do donepezil sobre habilidades visuoespaciais de voluntários jovens saudáveis**  
/ Ana Luiza Costa Zaninotto. -- São Paulo, 2008.

Tese (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de

Pós-Graduação em Psicobiologia.

Título em inglês: Time course of acute donepezil cognitive effects in young, healthy volunteers

1.Memória visuoespacial. 2.Memória operacional. 3.Sistema colinérgico. 4.Donepezil 5.Atenção.

**ANA LUIZA COSTA ZANINOTTO**

**EFEITOS DO USO AGUDO DO DONEPEZIL  
SOBRE HABILIDADES VISUOESPACIAIS  
DE VOLUNTÁRIOS JOVENS SADIOS**

Tese apresentada à Universidade Federal  
de São Paulo - Escola Paulista de  
Medicina, para obtenção do Título de  
Mestre em Ciências.

Orientador: Dra. Sabine Pompéia

Co-orientador: Dr. Orlando Francisco Amodeo Bueno

São Paulo  
2009

Esta tese foi realizada no Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, com o apoio financeiro da Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia (AFIP) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

**ANA LUIZA COSTA ZANINOTTO**

**EFEITOS DO USO AGUDO DO DONEPEZIL SOBRE  
HABILIDADES VISUOESPACIAIS DE VOLUNTÁRIOS  
JOVENS SADIOS**

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dra. Clarice Gorenstein

Prof. Dr. Roberto Andreatini

Prof. Dra. Roseli Boerngen de Lacerda

Prof. Dr. Gilberto Fernando Xavier

**Aprovada em 28/01/09**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA**

Chefe de departamento: Maria Lucia Oliveira de Souza Formigoni

Coordenador do curso de Pós-graduação: Maria Gabriela Menezes de Oliveira

## **DEDICATÓRIA**

*Aos meus pais, meu  
irmão e meu querido  
marido por todo  
apoio de sempre.  
A Deus.*



## **AGRADECIMENTOS**

*À AFIP, pelo apoio financeiro, à CAPES pela bolsa de mestrado e à FAPESP (processo número 2005/03330-5) pelo auxílio à pesquisa.*

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAS**

*Agradeço a todas as pessoas que fizeram parte desse trabalho, direta ou indiretamente, em especial:*

*Ao prof. Dr. Orlando por ter aberto as portas do departamento e confiado no meu trabalho até o fim.*

*À Dra. Sabine por todos os ensinamentos, apoio, plena dedicação e assim tornado possível a concretização de mais uma etapa da minha vida.*

*Às minhas queridas amigolinas do departamento: Biabá, Ivanda, Akikolina, Silmara e Mari (irmãzinha), por compartilhar todos os momentos, desde as festas até as dificuldades em concluir essa etapa. Obrigada pelo apoio de sempre!*

*Ao grupo de memória, pelas ricas discussões e ajuda nos momentos finais tão importantes (agradeço em especial o Leo, Giuliano e a Priscila).*

*À Dra. Rafaela, Giuliano, Cris e Ju, meus colegas de sela, por tornarem o dia-a-dia no departamento tão agradável.*

*À Nereide, pela dedicação, paciência, acolhimento e ajudas mil, principalmente nos momentos de desespero final na entrega da tese.*

*Ao Julinho, Valéria, Mara, Natália, Júnior, Mel, por serem tão prestativos nos assuntos ligados à secretaria e questões burocráticas.*

*À Cristina Jorge, pela dedicação e paciência em ajudar a buscar aqueles artigos mais difíceis e imprescindíveis para a confecção do artigo.*

*A todos os demais funcionários do departamento de Psicobiologia e do Instituto do Sono, em especial à Dra. Márcia.*

*À toda minha banca, tanto interna quanto externa, pelo profissionalismo e dedicação. Agradeço em especial à Dra. Mônica Miranda, que participou durante 2 anos como parecerista dos meus relatórios semestrais..*

*À minha família, meu pai João Manoel, minha mãe Maria Cecília e meu irmão Vitor, por acreditarem e me apoiarem em todos os momentos dessa jornada.*

*Ao meu amor, meu marido, meu companheiro, Orlando Mendes, pelo apoio e principalmente pela paciência, nesse momento tão especial em nossas vidas.*

*Aos meus amigos de São José dos Campos, Lu, Mari, Fábio, Felipe, Pauleta, Sílvia e Fabiano, pela amizade de muitos e muitos anos.*

## RESUMO

**Justificativa:** Drogas colinérgicas como o donepezil aumentam a disponibilidade de acetilcolina (ACh) e conseqüentemente melhoram a cognição em uma variedade de disfunções clínicas. Contudo, não há consenso quanto ao potencial nootrópico agudo desta droga quando administrada a voluntários jovens saudáveis. Em estudos que investigaram os efeitos agudos do donepezil a avaliação cognitiva foi feita antes que o pico de concentração plasmático fosse atingido. Portanto, a falta de resultados consistentes pode refletir concentrações subótimas e/ou variáveis de ACh. **Objetivo:** avaliar o curso temporal dos efeitos cognitivos de uma dose oral aguda do donepezil em voluntários jovens saudáveis. **Método:** Este foi um estudo duplo cego, controlado por placebo, em grupos paralelos de tratamento que avaliou os efeitos agudos de 5 mg de donepezil por via oral em voluntários saudáveis jovens. Os sujeitos foram testados duas vezes após a ingestão do donepezil: aos 90 min. (tempo que coincide com as testagens prévias na literatura) e aos 210 min. (tempo que coincide com o pico de concentração plasmático teórico do donepezil). A bateria de testes incluiu tarefas que avaliam domínios cognitivos sensíveis a manipulações colinérgicas: processamento visuoespacial, memória episódica, e subcomponentes de memória operacional, além de avaliações do humor. **Resultados:** a maior parte de efeitos do donepezil foi observada em ambos os tempos de testagem e incluíram melhora do humor, recordação tardia de uma história, recordação (imediate e tardia) de objetos, de posições espaciais estáticas e integração da identidade de objetos com as suas posições espaciais. Contudo, a melhora de desempenho na medida de funcionamento do executivo central (*digit span* ordem inversa) ocorreu apenas aos 210 min. **Conclusão:** os efeitos cognitivos benéficos do donepezil após administração aguda foram observados em vários domínios cognitivos em voluntários jovens saudáveis, mas o seu potencial nootrópico completo é mais claramente encontrado próximo ao pico de concentração plasmático esta droga.

Palavras-chave: donepezil, visuoespacial, memória, memória operacional, atenção, colinérgico.

## ABSTRACT

**Rationale:** Drugs such as donepezil that increase the availability of acetylcholine (ACh) are known to improve cognition. However, there is no consensus as to the acute nootropic potential of this drug when administered to young, healthy volunteers. In the studies that have investigated this issue donepezil effects were evaluated before peak-plasma concentration was reached. Hence, lack of consistent results may reflect performance at suboptimal and/or variable concentrations of ACh. **Objective:** To evaluate the time course of cognitive effects of an acute oral dose of donepezil in young, healthy volunteers. **Methods:** This was a double-blind, placebo controlled, parallel group study of cognitive effects of acute oral donepezil (5 mg). Subjects were tested twice after donepezil ingestion: 90 min (time that coincides with previous testing in the literature) and 210 min. (theoretical peak-plasma concentration). The test battery included tasks that tap cognitive domains that have been shown to be sensitive to ACh manipulations: visuospatial processing, episodic memory, and subcomponents of working memory, in addition to evaluations of mood. **Results:** Most of donepezil's effects were observed at both testing times and included improvement in mood, long-term recall of prose, objects recall, recall of static spatial locations and integration of objects with their locations. However, improvement of performance in the central executive measure (backward digit span) occurred only at 210 min. **Conclusion:** positive cognitive effects of acute donepezil can be observed in various cognitive domains in young, healthy volunteers but its full nootropic potential is more clearly found close to peak-plasma concentration.

Keywords: donepezil, visuospatial, memory, working memory, attention, cholinergic.

## SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA .....</b>	<b>iv</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>v</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>viii</b>
<b>1.INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1. O sistema colinérgico .....	1
1.1.1 Acetilcolina .....	2
1.1.2 Receptores .....	3
1.1.3 Inibidores da Colinesterase (ChEi) .....	4
1.1.3.1. Donepezil (farmacocinética e farmacodinâmica) .....	6
1.2. Memória, atenção e suas relações com o sistema colinérgico .....	7
1.2.1. Memória de longo-prazo .....	8
1.2.2. Memória de longo-prazo e efeitos da manipulação colinérgica .....	9
1.2.3. Memória Operacional .....	10
1.2.3.1. Atenção .....	12
1.2.4. Memória operacional, atenção e manipulações colinérgicas .....	14
1.3. Vias neuroanatômicas colinérgicas e tipos de processamento visuoespacial.....	16
1.4. Habilidades espaciais .....	19
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>21</b>
<b>3. OBJETIVO .....</b>	<b>26</b>
3.1. Objetivo geral .....	26
3.2. Objetivos específicos .....	26

<b>4. MATERIAL E MÉTODO .....</b>	<b>27</b>
4.1. Sujeitos .....	27
4.2. Tratamentos .....	27
4.3. Procedimento .....	27
4.4. Bateria de testes .....	28
4.4.1. Subtestes da <i>bateria ETS Kit of Factor-Referenced Cognitive Tests</i> .....	28
4.4.1.1. Teste de dobradura ( <i>Paper Folding Test</i> ) .....	29
4.4.1.2. Teste de rotação de cartão ( <i>Card Rotation Test</i> ) .....	29
4.4.1.3. Complementação <i>Gestaltica</i> ( <i>Gestalt Completion</i> ) .....	29
4.4.1.4. Teste de padrão escondido ( <i>Hidden Patterns Test</i> ).....	29
4.4.1.5. Teste de figuras idênticas ( <i>Identical Pictures</i> ).....	29
4.4.2. <i>Inspection Time</i> (IT) .....	30
4.4.3. <i>Object Relocation</i> .....	30
4.4.3.1. Condição Posição ou <i>Position</i> (POS).....	31
4.4.3.2. Condição Combinada ou <i>Combined</i> (COM).....	31
4.4.3.3. Condição Recordação dos Objetos .....	32
4.4.3.4. Condição Cópia .....	32
4.4.4. Teste blocos de <i>Corsi</i> .....	32
4.4.5. Recordação da História .....	33
4.4.6. <i>Digit span</i> .....	33
4.4.7. DSST, SCT, MS .....	33
4.4.7.1. Teste de substituição de dígitos por símbolos ( <i>Digit symbol substitution test</i> : DSST) .....	33
4.4.7.2. Teste de cópia de símbolos ( <i>Symbol copying test</i> : SCT) .....	34
4.4.7.3. Teste de memória de símbolos (MS) .....	34
4.4.8.1. Escalas analógicas-visuais de humor (VAMS) .....	34
4.4.8. Avaliação subjetiva .....	34
<b>5. ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>35</b>
<b>6. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>35</b>

<b>7. RESULTADOS .....</b>	<b>36</b>
<b>8. DISCUSSÃO .....</b>	<b>48</b>
<b>9. CONCLUSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>56</b>

## **ANEXOS**

ANEXO 1 - TESTE DE DOBRADURA

ANEXO 2 – TESTE ROTAÇÃO DE CARTÕES

ANEXO 3 – IDENTIFICAÇÃO GESTÁLTICA

ANEXO 4 – TESTE MODELO ESCONDIDO

ANEXO 5 – TESTE FIGURAS IDÊNTICAS

ANEXO 6 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

ANEXO 7 – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

ANEXO 8 – INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO, ESCALA

TRAÇO

ANEXO 9 – QUESTIONÁRIO DE HISTÓRICO CLÍNICO E ESTADO

FÍSICO

ANEXO 10 – OBJETOS

ANEXO 11 – BALANCEAMENTO DAS FIGURAS

ANEXO 12 – DSST

ANEXO 13 – SCT

ANEXO 14 – MS

ANEXO 15 – DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO LIVRE E

ESCLARECIDO

## 1.INTRODUÇÃO

Excluído: ¶

Excluído: ¶  
¶

O presente trabalho teve como objetivo estudar os efeitos da administração aguda do donepezil sobre a cognição em jovens saudáveis, com enfoque em processamento visuoespacial. Por ser este um assunto interdisciplinar, segue uma revisão bibliográfica que abrange duas principais questões de modo a facilitar a compreensão dos efeitos cognitivos da manipulação colinérgica com o donepezil, a saber: 1) o sistema colinérgico; 2) memória e atenção e suas relações com o sistema colinérgico. Após essa revisão, o problema central que motivou a presente dissertação será apresentado.

Excluído:

Por se tratar de um estudo que envolveu avaliação cognitiva de voluntários jovens saudáveis e uso de uma única dose de donepezil, a introdução terá como foco principal os efeitos centrais agudos dessa droga nesse tipo de sujeito experimental.

Excluído: ¶

### 1.1. O sistema colinérgico

O sistema colinérgico consiste num sistema de células nervosas que usam a acetilcolina (ACh) como neurotransmissor e que modula as atividades cerebrais (Everitt & Robbins, 1997).



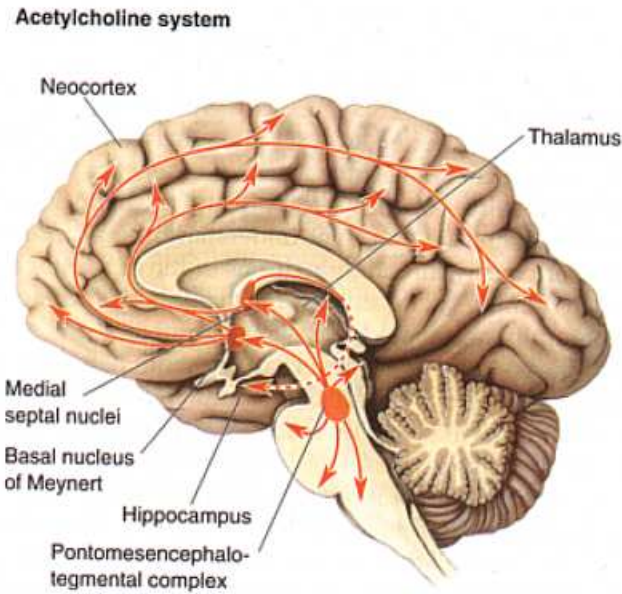


Figura 1 – esquema do sistema colinérgico ([http://www.cellscience.com/CCA\\_files/image017.gif](http://www.cellscience.com/CCA_files/image017.gif))

As vias colinérgicas são identificadas por marcadores, tais como o neurotransmissor acetilcolina, enzimas como a acetilcolinesterase (AChE) e colina acetiltransferase (CAT) e receptores para a acetilcolina, muscarínicos (M) e nicotínicos (N) (Mesulan, 1995).

### 1.1.1 Acetilcolina

A acetilcolina (Figura 2) é um éster acético da colina, formada nos neurônios colinérgicos a partir de dois precursores, o ácido acético e a colina (Stahl., 1998; Brenner, 2000). A acetilcolina é liberada por neurônios do sistema nervoso central (SNC) e periférico para atuar como neurotransmissor (Guyton & Hall, 1996). Sua síntese ocorre numa única reação enzimática, catalisada pela enzima colina acetiltransferase a partir dos compostos colina, oriunda de fontes dietéticas e intraneuronais, e acetil coenzima A (AcCoA), sintetizada a partir da glicose na mitocôndria do neurônio (Kandel et al., 2003; Rang et al., 2003).

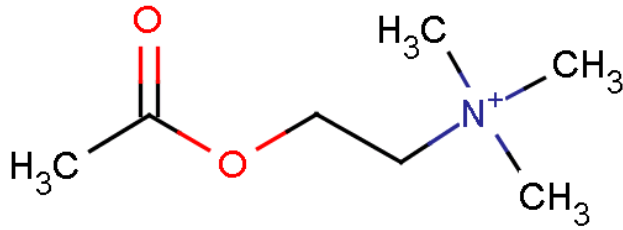


Figura 2 – Estrutura da Acetilcolina (de <http://wikimedia.org/wikipedia/commons/2/26/Acetylcholine.png>)

A acetilcolina está presente em todas as junções musculares, já que é um neurotransmissor usado pelos neurônios motores da medula espinhal (Kandel et al, 1997). No sistema nervoso central (SNC), a acetilcolina está relacionada a processos cognitivos, como atenção e memória (Picciotto et al., 2002; Machado, 2005), além de estar envolvida na regulação do alerta e sono (Picciotto et al., 2002).

### 1.1.2 Receptores

Existem numerosos receptores para a acetilcolina. Eles podem ser subdivididos em receptores nicotínicos (N) e muscarínicos (M), que incluem diversos subtipos cada (Stahl, 1998).

Os receptores nicotínicos foram assim chamados devido ao primeiro agonista seletivo encontrado para estes receptores, a nicotina, extraída da planta *Nicotiana tabacum* (Rang et al., 2003). Esses receptores constituem canais iônicos formados por 5 subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  e  $\epsilon$ ) organizadas simetricamente ao redor de um poro que atravessa a membrana plasmática e que permitem a passagem de cátions mediante a ligação de duas moléculas de acetilcolina a sítios de reconhecimento localizados na porção extracelular do receptor (Rang et al., 2003). Todos os receptores nicotínicos são estruturas pentaméricas que atuam como canais iônicos regulados por ligantes (Rang et al., 2003). Foram clonados 16 subtipos de subunidades dos receptores

nicotínicos que se combinam para formar subtipos distintos desse receptor (Rang et al., 2003). As combinações mais frequentes compõem três classes principais de receptor: os tipos musculares  $[(\alpha 1)_2\beta 1\delta\epsilon]$ , ganglionares  $[(\alpha 4)_2(\beta 4)_3]$  e do SNC  $[(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$  e  $(\alpha 7)_5]$  (Rang et al., 2003; Machado, 2005).

Os receptores muscarínicos, por sua vez, têm nome derivado do cogumelo venenoso *Amita muscaria*, cuja ação se dá nos receptores muscarínicos colinérgicos situados no SNC, mas que ocorrem principalmente em tecidos periféricos (Rang et al., 2003). Os receptores muscarínicos são receptores metabotrópicos presentes nos neurônios pós-sinápticos que apresentam 7 regiões transmembrânicas e usam a proteínas G como mecanismo sinalizador, que ativa segundos mensageiros intracelulares reguladores de canais iônicos no interior das células (Kandel et al., 1997). Estão descritos pelo menos 5 tipos de receptores (M1 a M5) que variam de acordo com a proteína G às quais se ligam (Rang et al., 2003). Os membros do grupo de numeração ímpar (M1, M3 e M5) atuam por meio da via do fosfato de inositol, enquanto que os receptores com numeração par (M2 e M4) atuam ao inibirem a adenilato ciclase e, portanto, reduzem o cAMP intracelular (Rang et al., 2003). A classe muscarínica de receptores é distribuída extensamente por todo o corpo e desempenha diversas funções vitais no SNC e no sistema nervoso autônomo (Lefkowitz et al., 1996).

### 1.1.3 Inibidores da Colinesterase (ChEi)

Os agentes colinesterase catalizam a hidrólise do neurotransmissor acetilcolina presente no espaço sináptico em colina e ácido acético, reação necessária para permitir que o neurônio colinérgico retorne a seu estado de repouso após a ativação, evitando assim uma transmissão excessiva de acetilcolina (descrita mais detalhadamente no item 1.3) (Kandel et al., 1997). Grande parte da colina liberada por essa hidrólise é recaptada pelo terminal pré-sináptico por meio do transportador de colina (Kandel et al., 1997). O restante pode sofrer biotransformação, que ocorre principalmente em órgãos tais como fígado, rins, pulmão e sistema nervoso (Zanini & Oga, 1989).

A acetilcolinesterase (AChE) é umas dessas enzimas e está presente predominantemente no SNC (Shigeta & Klomma, 2001; Jann et al., 2002, Dooley & Lamb, 2000). A butirilcolinesterase (BChE), por sua vez,

também está envolvida na metabolização da acetilcolina (Range et al., 2003), mas possui distribuição mais ampla, sendo encontrada em tecidos como fígado, pele e músculo liso gastrointestinal, bem como no SNC (Rang et al., 2003). Esta enzima hidrolisa a butirilcolina mais rapidamente do que a acetilcolina, bem como outros ésteres, como a procaína, o suxametônio e a propanidida (Rang et al., 2003).

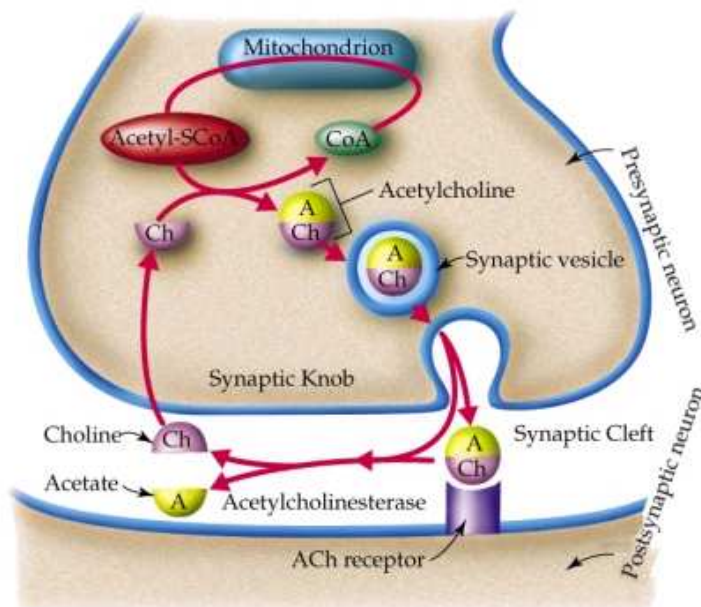


Figura 3 – Ação da acetilcolinesterase na fenda sináptica (de <http://abdellab.sunderland.ac.uk/lectures/Parmacology/Pics/graphics/AChE.jpg>)

Inibidores da AChE, como o donepezil (Dooley & Lamb, 2000), galantamina (Koontz & Baskys, 2005; Grön et al., 2006), e fisoestigmina (Bentley et al., 2008) aumentam a quantidade de acetilcolina disponível para interagir com seus receptores. Tendo em vista que esse sistema de neurotransmissão está relacionado a funções cognitivas, estudos clínicos demonstram que esses fármacos podem ser úteis no tratamento da deterioração de aspectos cognitivos relacionado à diminuição da acetilcolina no SNC, que ocorre em desordens tais como doença de Alzheimer (DA) (Rasch et al., 2006), declínio cognitivo leve (Koontz & Baskys, 2005; Grön et al., 2006), demência de corpo Lewy (Schmeichel et al., 2008; Tarawneh & Galvin, 2007),

doença de Parkinson (Paterson & Nordberg, 2000), esclerose múltipla, doença de Huntington (Wastek & Yamamura, 1978), esquizofrenia (Paterson & Nordberg, 2000; Friedman, 2004), transtorno de atenção e hiperatividade, demência vascular (Malouf & Birks, 2004) e distúrbios do sono (Perlis et al., 2002).

Tanto em animais quanto em sujeitos humanos sadios, há também fortes evidências que diferentes classes de colinomiméticos, incluindo inibidores da acetilcolinesterase, melhoram a atenção e a memória (ver Freo et al., 2002), ao passo que antagonistas colinérgicos prejudicam o desempenho cognitivo (ex. Rusted & Warburton, 1988; Rusted & Eaton-Williams, 1991; Rusted et al., 1991; Mintzer & Griffiths, 2007; Thomas et al., 2008). Maiores detalhes sobre esses efeitos serão descritos a seguir.

Foram selecionados como foco do presente estudo os efeitos cognitivos agudos do AChEi donepezil, devido aos resultados conflitantes acerca de seu potencial nootrópico em jovens saudáveis. Foi dada ênfase à investigação de aspectos visuo-espaciais, já que se esses efeitos são frequentemente citados como sendo afetados por manipulações colinérgicas.

#### **1.1.3.1. Donepezil (farmacocinética e farmacodinâmica)**

O donepezil consiste numa droga potente, específica, não-competitiva e inibidora reversível da acetilcolinesterase (AChE) (Rogers & Friedhoff, 1998; Wilkinson, 1999; Jann et al., 2002), que tem pouca afinidade para butirilcolinesterase, fazendo com que acarrete em poucos efeitos colaterais (Forlenza, 2005). A maior parte dos efeitos adversos do donepezil é ameno, transitório e de natureza colinérgica, sendo mais freqüentes efeitos gastrointestinais (náusea, vômito e diarreia) e tontura (Jann et al., 2002).

Após a administração oral do donepezil, as concentrações atingem o pico plasmático após 3 a 5 horas (Rogers & Friedhoff, 1998; Jann et al., 2002). Alimentos não prejudicam a taxa de absorção, concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e tempo para atingir o pico de absorção ( $t_{max}$ ) (Jann et al., 2002). O donepezil liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (96%; 75% à albumina e 21% à glicoproteína) e sua meia vida de eliminação é de aproximadamente 80 horas em voluntários saudáveis (Rogers & Friedhoff,

1998). O donepezil é bastante resistente ao metabolismo de primeira passagem (Jann et al., 2002) e sua farmacocinética não é afetada por doenças hepáticas e renais quando administrado em dose única (Nagy et al., 2004).

Excluído: ¶  
¶

## **1.2. Memória, atenção e suas relações com o sistema colinérgico**

Memória pode ser definida como a capacidade do organismo de adquirir (codificar), reter (consolidar) e recuperar (evocar) informações (Squire & Kandel, 2003). Inicialmente Willian James, em 1890, classificou as memórias como primária ou memória de curto-prazo e secundária, ou memória de longo-prazo. O conceito de memória de curto-prazo tem sido lentamente substituído pelo de memória operacional, proposto por Baddeley & Hitch (1974).

A memória de longo prazo diferencia-se da de curto-prazo com relação à duração e capacidade de armazenamento (Cowan, 2008). As memórias de curto-prazo decaem rapidamente em função do tempo (Cowan, 2008), enquanto que informações na memória de longo-prazo parecem persistir ao longo do tempo (Baddeley, 1998). Existe também um limite na quantidade de itens que a memória de curto-prazo pode armazenar (Cowan, 2008). Já a capacidade da memória de longo-prazo parece ser ilimitada (Baddeley, 1998),

Aos circuitos colinérgicos está atribuída participação em diferentes funções, como aquelas envolvidas na aprendizagem, memória e atenção (Rang et al., 2003). Há, contudo, poucos estudos em jovens saudáveis que investigaram os efeitos de inibidores da AChE sobre a memória (para mais detalhes ver itens 3.2 e 3.4). Considerando todos os trabalhos que estudaram efeitos cognitivos da administração crônica dessas drogas em pessoas saudáveis, evidenciam-se discordâncias. Alguns estudos mostraram piora de desempenho em adultos saudáveis (Beglinger et al., 2004), outros que houve melhora na mesma população (Grön et al., 2005), enquanto que alguns trabalhos não mostraram diferença em voluntários idosos (Devi et al., 2007; FitzGerald et al., 2008).

### 1.2.1. Memória de longo-prazo

A memória de longo-prazo representa informações que são armazenadas por um período maior que alguns segundos (Baddeley, 1998). A memória de longo-prazo abarca dois subtipos principais de memória, a memória explícita ou declarativa (ver Baddeley, 1998) e a memória implícita, ou não declarativa, que consiste na memória de uma aprendizagem que tem como característica a aquisição de habilidades (Baddeley, 1998, 2007). A memória explícita é, por sua vez, composta pelas memórias dos tipos episódica e semântica (Baddeley, 1998, 2007 ver abaixo) e a memória implícita inclui diversos subtipos distintos de processamentos cognitivos abaixo arrolados (Baddeley, 1998, 2007).

Memórias episódicas são aquelas que envolvem a recordação de acontecimentos particulares, vinculadas a um contexto (ver Baddeley, 1998; Baddeley et al., 1999), como por exemplo, ter ido ao dentista na semana passada. Memórias semânticas referem-se ao sistema responsável por estocar nossos conhecimentos sobre o mundo, que são independentes do contexto no qual foram aprendidos (ver Baddeley et al., 1999). Exemplos de memórias semânticas são o sentido das palavras, as lembranças das capitais dos diversos países, o uso da gramática, etc.

Squire (1994) apontou a existência de quatro tipos de aprendizagem não-declarativa: aquisição de habilidades (como por exemplo, andar de bicicleta, escrever de trás para frente, resolver um quebra cabeça), pré-ativação, ou *priming* (quando um objeto foi percebido ou processado, a tendência é esse objeto ser percebido com maior facilidade nas próximas vezes), e condicionamento (modificação de comportamentos com base nos efeitos do binômio estímulo-resposta). Todas essas memórias têm como característica comum o fato de que experiências passadas de tarefas aprendidas melhoram o desempenho sem que seja necessária a verbalização ou consciência de que a tarefa tenha ocorrido ou de que a memória esteja presente (ver Baddeley, 1998).

### **1.2.2. Memória de longo-prazo e efeitos da manipulação colinérgica**

A memória do tipo episódica é a mais comumente estudada em trabalhos que envolvem manipulação colinérgica. O uso de bloqueadores de receptores muscarínicos colinérgicos, como a escopolamina, resultam na diminuição do desempenho em jovens saudáveis que receberam tanto dose única, aguda (Ellis et al., 2006; Bozzali et al., 2006; Rusted & Eaton-Williams, 1991; Rusted et al., 1991; Kamboj & Curran, 2006), quanto após a administração crônica (Rache et al., 2006). Ao contrário, a administração aguda de drogas agonistas colinérgicas, como a nicotina, melhoram esse tipo de memória em jovens saudáveis (Rusted & Eaton-Williams, 1991; Edginton & Rusted, 2003; Rusted & Alvares, 2008).

Com relação à utilização inibidores da acetilcolinesterase, a literatura mostrou dados conflitantes. Após administração crônica, foram encontrados efeitos de facilitação em testes que envolveram memória episódica após uso do donepezil em jovem sadios (Grön et al., 2005) e em voluntários idosos (FitzGerald et al., 2008), e da galantamina em pacientes com declínio cognitivo leve (Koontz & Baskys, 2005; Grön et al., 2006). Porém, outros estudos mostraram prejuízo de memória episódica após ingestão crônica do donepezil em jovens e idosos sadios (Beglinger et al., 2004, 2005) e ausência de efeito em mulheres na menopausa (Devi et al., 2007). Esses resultados diferiram possivelmente devido a diferenças nos critérios de seleção de voluntários ou porque a diferença entre as tempos de administrações crônicas variavam de duas semanas até quatro meses (ver Koontz & Baskys, 2005; FitzGerald et al., 2008).

Foram realizados poucos testes de memória semântica após manipulação colinérgica e nenhuma publicação envolveu investigação efeitos agudos de AChEis sobre esse tipo de memória. Neste estudo, não foi observada diferença no desempenho de teste desta natureza em voluntários adultos do sexo feminino após uso crônico do donepezil (Devi et al., 2007). No presente estudo esse tipo de memória não foi avaliado.



Evidências sugerem que o sistema colinérgico está envolvido com a memória implícita. Thiel et al. (2001, 2002) testaram doses agudas do bloqueador do receptor muscarínico, escopolamina, e verificaram inibição de correlatos neurais e comportamentais dos testes de pré-ativação. Isso confirma achados de Bentley et al. (2003) que utilizaram doses agudas do AChEi fisostigmina e mostraram que o aumento colinérgico favoreceu a pré-ativação. Porém, outro estudo de administração crônica do AChEi galantamina em pacientes com declínio cognitivo leve não mostrou melhora no desempenho de memória de procedimento (Koontz & Baskys, 2005).

Deve-se ter em mente, todavia, que a maior parte dos testes de pré-ativação envolvem testes na modalidade visual, como é o caso dos testes empregados por Thiel et al. (2001, 2002) e Bentley et al. (2003) e que a acetilcolina sabidamente aumenta a atenção para este tipo de material (Nathan & Stough, 2001; Hutchison et al., 2001; Thompson et al., 2002), atenção essa do tipo “automática” (ver mais detalhes a seguir). Assim, aumentos de pré-ativação podem em parte refletir melhor processamento de estímulos visuais relacionado a processos atencionais automáticos.

No presente estudo não foram realizados testes de memória implícita, mas foi avaliada a atenção visual, tanto o tipo de atenção que necessita de processos atencionais, conscientes, quanto processamento mais automático de estímulos visuais (ver a seguir).

### **1.2.3. Memória Operacional**

Memória operacional consiste num sistema de armazenamento temporário, que também permite a manipulação de informações necessárias para a resolução de problemas complexos, compreensão, raciocínio e aprendizagem (Baddeley, 1998, 2007). Baddeley & Hitch (1974) propuseram a existência de três componentes da memória operacional. O *executivo central* (do inglês *central executive*), corresponde ao sistema de controle atencional, que tem capacidade limitada e é responsável pela manipulação de informações armazenadas nos outros subsistemas de armazenamento: a *alça fonológica* (do inglês *phonological loop*), responsável pelo armazenamento de informações fonológicas e o *esboço visuoespacial* (*visuospatial sketchpad*),

dedicado a armazenar informações visuais e espaciais, como forma, cor e movimento.

Processos executivos operam entre modalidades e podem ser aplicados em uma gama de situações e testes (Baddeley, 2007). Baddeley (1996) identificou quatro processos executivos: capacidade de focar a atenção, capacidade de dividir a atenção entre dois testes concomitantes, capacidade de alternar a atenção entre testes distintos e a capacidade de integrar a memória operacional e a memória de longo-prazo, que atualmente foi transferido para um novo componente da memória operacional, o retentor episódico (*episodic buffer*) (Repovs & Baddeley, 2006), adicionado ao modelo por Baddeley no ano 2000. Este componente teria a capacidade de armazenagem limitada e codificação multimodal, e permitiria a manutenção de informações integradas provenientes dos outros subsistemas de armazenamento e também da memória de longo prazo (Repovs & Baddeley, 2006).

Em 1995, Logie propôs que o esboço visuoespacial seria composto por dois subcomponentes: um armazenador visual, no qual características físicas de objetos e eventos podem ser representadas; e um armazenador espacial, utilizado para armazenar por curtos períodos a localização espacial de objetos, além de estar envolvido no planejamento de movimentos.

Outros autores também encontraram evidência que permitiram subdividir o esboço visuoespacial em dois subsistemas distintos, visual e espacial (Della Sala et al., 1999; Miyake et al., 2001; Baddeley, 2007; Asselen et al., 2008; Postma et al., 2008). Parte dessas evidências provêm de trabalhos que envolvem a realização de duas tarefas ao mesmo tempo (Della Sala et al., 1999). Desempenho em testes de *span* visual foi reduzido quando utilizados testes de interferência visual, enquanto o desempenho em testes de *span* espacial foram reduzidos quando utilizados testes de interferência espacial. Testes de interferência espacial não prejudicaram desempenho em testes visuais e vice-versa (Della Sala et al., 1999).

Pickering et al. (2001) estudaram o processamento de objetos que eram apresentados de maneira estática (numa mesma posição no espaço) ou dinâmica (com mudança na disposição dos objetos), como no teste de blocos

de Corsi. Esses autores sugeriram que os dois componentes visual e espacial da memória operacional poderiam operar informações tanto de natureza estática quanto dinâmica, porém cada subsistema seria responsável por manipular informações de material visual ou espacial respectivamente. Assim, diversos estudos sugerem que existe separação entre o processamento de informações visuais e espaciais na memória operacional, bem como relativa a objetos apresentados de forma estática ou dinâmica, embora isso ainda não esteja explícito no modelo atual de memória operacional de Baddeley (figura 5).

No modelo original não havia um componente que poderia armazenar a integração de informações visuais e espaciais de um objeto. Contudo, o retentor episódico é hoje considerado um componente capaz de manter informações de diferentes modalidades integradas, como a identidade e a localização de um objeto.

Há escassez de estudos envolvendo a manipulação colinérgica nessa área e nenhum trabalho buscou relacionar alterações nesse sistema de neurotransmissão com as acima citadas subdivisões de processos relacionados à memorização temporária de informações visuais e/ou espaciais. No presente estudo procuramos investigar a ação do donepezil no armazenamento de informações de identidade de objetos e de sua localização no espaço, a separação mais comumente abordada na literatura, bem como a sua integração. Empregou-se também o teste clássico de blocos de Corsi, que avalia memorização dinâmica espacial.

### **1.2.3.1. Atenção**

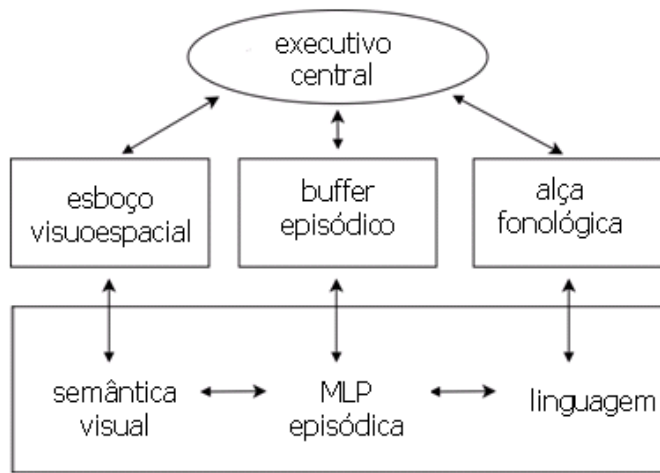
O sistema atencional supervisor proposto por Norman & Shallice (1986) constituiu o modelo para a caracterização das funções do executivo central proposto por Baddeley. Há, portanto, uma sobreposição entre o conceito de memória operacional/executivo central e atenção (Baddeley, 2007). Mais especificamente, a atenção pode ser subdividida em atenção do tipo *bottom-up* e *top-down* (ver Baddeley, 2007).

O processamento *top-down*, controlado, envolve ativação de sistemas superiores como lobo frontal e necessita da consciência (Dehaene et al., 2006). Esse tipo de processamento faz parte dos processos relacionados a

atividades executivas, regidos pelo executivo central, e refletem atenção para o controle da ação (ver Baddeley, 2007).

Já a atenção do tipo *bottom-up* é ativada automaticamente por estímulos salientes (Buschman & Miller, 2007), os quais estão associados ao aumento das representações neurais desses estímulos (Furey et al., 2007) e reflete atenção relacionada à percepção (ver Baddeley, 2007). Com efeito, um estudo realizado por Timothy et al. (2007) demonstrou que a atenção do tipo *bottom-up* está relacionada a sinais no córtex sensorial parietal e conseqüentemente reflete percepção dos estímulos, enquanto que a atenção controlada do tipo *top-down* envolve sinais no córtex frontal.

O controle executivo envolve, então, seleção, controle e coordenação de processos que são importantes para a integração da percepção (processo automático) com a ação (processo controlado) (Repovs & Baddeley, 2006). O sistema colinérgico está intimamente relacionado a esses dois processos atencionais, em especial no processamento de estímulos visuoespaciais que foram o foco do presente estudo (ver mais detalhes a seguir). Todavia, há uma grande dificuldade em integrar as áreas de conhecimento que tratam de atenção do tipo *top-down* e *bottom-up*, em parte porque a literatura que trata de atenção *bottom-down* em geral se restringe ao estudo de processamento visual automático, ao passo que os testes de investigação de memória/funções executivas envolvem processamento de informações de diversas modalidades. No presente estudo foi dada ênfase aos processos controlados relacionados à memória operacional.



(adaptado de Baddeley, 2000)

Figura 5 – Memória operacional.

#### 1.2.4. Memória operacional, atenção e manipulações colinérgicas

O funcionamento da alça fonológica é frequentemente avaliado pelo teste de *digit span* em ordem direta (ver Sun et al., 2005). Não há nenhuma indicação de que esse componente seja alterado por manipulações colinérgicas. Por exemplo, em voluntários jovens saudáveis não foi evidenciado prejuízo nesse teste após dose aguda de escopolamina (Rusted et al., 1991), dose aguda de donepezil (Nathan et al., 2001), e tampouco após uso crônico de inibidores da AChE em jovens saudáveis e pacientes com declínio cognitivo leve (Grön et al., 2005; Grön et al., 2006; FitzGerald et al., 2008).

Um teste classicamente utilizado para medir a memória operacional visuoespacial é o bloco de Corsi, ordem direta (Della Salla et al., 1999, Vandierendock et al., 2004). Apenas um trabalho estudou os efeitos de manipulação colinérgica nesse teste. Nesse estudo, a administração crônica de galantamina em homens idosos com declínio cognitivo leve não foi eficaz para melhorar o desempenho nesse teste (Grön et al., 2006).

Deve-se manter em mente, todavia, que esse teste reflete a capacidade de retenção de informações espaciais *seqüenciais*, *dinâmicas*, como discutido antes, e não mensura o armazenamento de informações

espaciais estáticas (Piccardi et al., 2008). Não há na literatura um teste que seja de consenso uma ferramenta de avaliação do componente visuoespacial da memória operacional que envolva estímulos estáticos.

Testes frequentemente selecionados para estudar o executivo central são o *digit span* (ver Sun et al., 2005) e blocos de Corsi (Vandierendonck et al., 2004), ambos na ordem inversa de recordação. Poucos estudos envolvendo manipulação colinérgica investigaram os efeitos nesses testes. Foram encontrados apenas estudos envolvendo voluntários idosos e administração crônica de AChEi, nos quais não foi observada alteração de desempenho tanto no *digit span* quanto no blocos de Corsi na ordem inversa (Grön, 2005, 2006; FritzGerald et al., 2008). Porém, quando da utilização de antagonistas colinérgicos (tanto de receptores muscarínicos quanto nicotínicos) em dose aguda, em jovens saudáveis, notou-se piora no *digit span* inverso (Rusted, 1988; Rusted & Warburton, 1988; Rusted et al., 1991; Rusted & Eaton-Williams, 1991; Green et al., 2005; Ellis et al., 2006; Mintzer & Griffiths, 2007; Thomas et al., 2008).

Esses efeitos indicam a relação entre o sistema colinérgico e o funcionamento do executivo central, que está intimamente relacionado à atenção e à codificação e recuperação de memórias de longo prazo (ver Baddeley, 2007). Warburton & Rusted (1993) de fato há muito sugeriram que a modulação dos efeitos dos agentes colinérgicos na memória depende de modificações atencionais (ver mais detalhes a seguir) e da capacidade limitada de mecanismos executivos (ver também Rusted & Warburton, 1988).

Não existem estudos que investigaram possíveis relações entre o retentor episódico e manipulações colinérgicas, provavelmente por ser ainda um conceito recentemente incorporado à literatura científica. Encontrou-se apenas um trabalho que sugeriu ser o donepezil, administrado cronicamente, capaz de melhorar o funcionamento desse subcomponente da memória operacional em adultos saudáveis, embora os autores deste estudo não tenham realizado testes capazes de mensurar o funcionamento desse componente (Grön et al., 2005).

Uma tarefa que vem sendo empregada como medida desse tipo de memória é a recordação imediata de histórias (Baddeley, 2000; Baddeley &

Wilson, 2002; Baddeley, 2007), já que esse teste apresenta uma quantidade de itens maior do que a capacidade de armazenagem da alça fonológica. Pelo fato das frases compostas pela história terem sentido lógico e seqüencial, as informações são armazenadas no retentor episódico através de *chunks*, ou seja, agrupamentos de informações com sentido (Baddeley, 2000).

Com relação aos achados na literatura acima citados que utilizaram agonistas e antagonistas colinérgico e fizeram avaliação de memória episódica (Beglinger et al., 2004, 2005; Koontz & Baskys, 2005; Grön et al., 2005, 2006; Devi et al., 2007; FitzGerald et al., 2008), não foram relatadas alterações na memória imediata de uma única lista de estímulos ou de histórias, que poderiam indicar alterações de memória que envolvessem o retentor episódico.

No presente estudo consideramos como medidas de funcionamento do retentor episódico também tarefas que envolvem integração de informações de identidade de objetos e sua localização no espaço (ver a seguir).

### 1.3. Vias neuroanatômicas colinérgicas e tipos de processamento visuoespacial

Excluído: ¶

A habilidade de lembrar onde um objeto está consiste num dos tipos mais comuns de memória e requer múltiplos processos (Postma et al., 1998, 2008; Kessels et al., 1999). A memória para localização de objetos de modo geral envolve processos automáticos, *bottom-up* (Hasher & Zack, 1979) e controlados, *top-down* (ver Andrade & Meudell, 1993; Postma et al., in press), ao passo que a memória da identidade de objetos parece estar envolvida em ambos os processos da memória, tanto automáticas como controladas, além do aspecto contextual (Postma et al., in press).

Excluído: JÁ FOI PUBLICADO, NÃO?

Em tarefas que envolvem detecção de estímulos visuais e espaciais é muito difícil determinar qual a contribuição da atenção do tipo *bottom-up* e *top-down*. Isso ocorre particularmente em trabalhos que avaliam efeitos de manipulações colinérgicas, já que ambos esses processos cognitivos parecem ser por elas alterados (ver Vossels et al., 2008). Estudos realizados com voluntários jovens saudáveis que envolveram a utilização de doses agudas de agonistas colinérgicos como a nicotina, ou inibidores da acetilcolinesterase, como o donepezil, mostraram haver uma melhora na atenção do tipo *top-down*

em testes de discriminação de estímulos e atenção sustentada (Mumenthaler et al., 2003, Bentley et al., 2004, Meinke et al., 2006, Thiel et al., 2004), enquanto que doses agudas de bloqueadores colinérgicos (tanto de receptores muscarínicos quanto nicotínicos) diminuíram o desempenho dos voluntários jovens saudáveis nessas tarefas (Parrott, 1986; Green et al., 2005).

Investigações de atenção do tipo *bottom-up* visual e sua modulação colinérgica em voluntários jovens saudáveis também mostraram que agonistas colinérgicos reduzem o tempo de reação em testes de atenção visual, enquanto que antagonistas colinérgicos aumentaram o tempo de reação em testes atencionais (Parrott, 1986; Newhouse et al., 1994; Bozzali et al., 2006; Furey et al., 2007, 2008).

Um teste que pode ser empregado para avaliar atenção do tipo *bottom-up* é o Tempo de Inspeção Visual (IT) (Deary & Stough, 1996). O IT consiste numa medida simples de medição da velocidade de processamento da informação visual, que não é confundida com velocidade motora, motivação ou uso de estratégia (para descrição do teste ver item 3.2 da bateria de testes) (Nathan & Stough, 2001) e que é sensível a manipulações colinérgicas. Por meio da administração aguda do donepezil em voluntários jovens saudáveis, Hutchison et al. (2001) demonstraram que o aumento das concentrações de acetilcolina melhoram o desempenho no IT, ao passo que bloqueadores nicotínicos prejudicam o desempenho nesse mesmo teste (ver também Thompson et al., 2000) (Figura 6).

No sistema nervoso central, as fibras colinérgicas originam-se no núcleo basal de Meynert (Kandel et al., 2003) e se concentram em núcleos localizados no mesencéfalo, prosencéfalo basal (Kandel et al., 2003) e regiões tegmentais (Everitt & Robbins, 1997) que se difundem por meio de uma rede de fibras neurais por todo o córtex, amígdala e hipocampo (Everitt & Robbins, 1997; Rang et al., 2003).

O lobo occipital contém a maior porção do córtex visual e tem como principal função o processamento visuoespacial (Dale et al., 2005). Ele inclui duas principais vias para o processamento visuoespacial: a) a via dorsal, “do onde” ou “de como” (*where path* ou *how path*) que conecta o córtex occipital ao parietal, e está envolvida na interpretação da localização no espaço e controle



de movimentos; e b) a via ventral “do o que” (*what path*), que conecta o córtex occipital ao temporal, e determina a identidade de objetos. Assim, essas vias são segregáveis funcional e anatomicamente, embora haja integração das informações processadas em ambas (Müller e Knight, 2006).

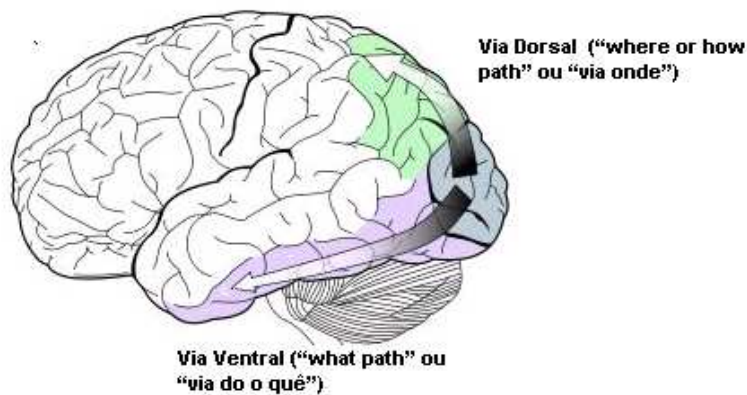


Figura 4 – Representação das vias ventral e dorsal referentes ao processamento visuoespacial (de <http://.images.google.com.br/cholinergicpath>)

Há evidências de que o processamento da “via do onde/como” é mais sensível ao aumento das concentrações de acetilcolina do que a “via do o quê” (Wezenberg et al., 2005).

Segundo Postma et al. (2008) a memória para identidade de objetos, que envolve a “via do o quê”, depende ainda de estruturas do lobo temporal, especificamente no hemisfério direito, exceto quando as condições de tarefa permitam a codificação verbal, o que faz com que o hemisfério esquerdo também esteja envolvido. Essa memória que envolve a identidade do objeto parece estar relacionada, como citado anteriormente, a processos controlados e automáticos (Postma et al., in press). O processamento da posição espacial, por sua vez, o qual envolve a “via onde” é automático (Postma et al., in press) inclui o senso de posição exata e métrica e um sentido mais relativo de posições categóricas (por exemplo, a bola vermelha está *a direita* da mesa de madeira). O primeiro parece incluir o córtex parietal posterior direito, enquanto o último mostra preferência da parte análoga no hemisfério esquerdo (Postma et al., 2008). Esses autores também indicam que as áreas pré-frontais e

hipocampais estão envolvidas na localização espacial, dependendo da janela de tempo para guardar a informação ativa na memória. Enquanto a área fronto-parietal pode ser a mais importante durante períodos mais curtos (isto é, o processamento de memória operacional, *online*), contribuições hipocampais podem se tornar mais essenciais para a recordação episódica. A junção de objetos a posições, por sua vez, envolve mais a formação hipocampal (Postma et al., 2008). Segundo estudos recentes, esses processamentos corticais visuoespaciais estão envolvidos com a ação da acetilcolina (Postma et al. 2008; Thomas et al. 2008).

#### **1.4. Habilidades espaciais**

Outra questão não investigada na literatura que trata do papel do sistema colinérgico na modulação cognitiva visuoespacial é se esse sistema está diretamente relacionado às diferentes habilidades espaciais determinadas em estudos fator-analíticos (Carroll 1993; ver também Miyake et al. 2001). Carroll (1993) determinou a existência de 5 habilidades espaciais, que se distinguem em termos da demanda exigida do sistema de memória operacional, particularmente o componente executivo (ver Pompéia et al., 2008).

Carroll (1993) define as 5 habilidades da seguinte forma: a) visualização, habilidade de manipular padrões visuais, como indicado pelo nível de dificuldade e complexidade de material visual que pode ser manipulado com sucesso, considerando a velocidade da solução dos problemas (ver anexo 1); b) habilidade de transformação espacial, ou velocidade de manipulação de padrões visuais relativamente simples de alguma forma, como rotação mental ou transformação egocêntrica (ver abaixo) (ver anexo 2); c) flexibilidade de fechamento, ou velocidade de apreender e identificar um padrão visual, sem saber de antemão o que representa, quando o padrão é disfarçado ou obscurecido de alguma forma (ver anexo 3); d) velocidade de fechamento, ou velocidade de encontrar, apreender e identificar um padrão visual, sabendo de antemão como é, quando o padrão é disfarçado ou obscurecido de alguma forma (ver anexo 4); e) velocidade de percepção, ou velocidade em encontrar um padrão visual conhecido, ou em comparar um ou mais padrões em um

campo visual sem que os padrões sejam disfarçados ou obscurecidos de alguma forma (ver anexo 5).

A comparação dos efeitos do donepezil nessas habilidades pode fornecer indícios sobre o papel da acetilcolina na cognição visuoespacial, assim como a distinção entre os efeitos em tarefas visuais e espaciais.

Excluído: ¶

## 2. JUSTIFICATIVA

Excluído: ¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶

O sistema colinérgico está envolvido no processamento cognitivo, em especial aquele voltado a estímulos visuoespaciais (ver Vossels et al., 2008). O aumento da quantidade de acetilcolina disponível para se ligar a receptores colinérgicos resulta em melhora no desempenho, ao passo que anticolinérgicos muscarínicos e nicotínicos resultam em efeitos contrários, ou seja, piora no desempenho (ex. Rusted & Warburton, 1988; Warburton & Rusted, 1993; Hutchison et al., 2001; Thompson et al., 2002; Thiel et al., 2005; Furey et al., 2008a, 2008b). Contudo, não há evidências concretas de que doses agudas do AChEi donepezil se comporte como outras drogas que aumentam a quantidade de acetilcolina na fenda sináptica, a despeito de diversos resultados positivos, na população jovem, com relação à melhora cognitiva aguda por outros agonistas colinérgicos, como a nicotina (Thompson et al., 2002; Thiel et al. 2005) e a fisostigmina (ex Bentley et al., 2004; Furey et al., 2008a, 2008b).

No estudo envolvendo dose aguda administrada a voluntários jovens saudáveis, Nathan & Stough (2001) mostram não haver efeito do donepezil (5 mg) em testes relacionados com a atenção, velocidade motora e medidas de memória operacional (*trail making test A and B*, *digit span* ordem direta e inversa). Diferentemente, Hutchison et al. (2001) mostrou melhora no Tempo de Inspeção Visual (IT) (Figura 5), um marcador fisiológico do status funcional do sistema colinérgico após o uso dessa mesma dose em voluntários com as mesmas características (Nathan & Stough, 2001). Essa dose aguda de 5 mg do donepezil levou também à reversão parcial de déficits induzidos no IT pelo antagonista nicotínico mecamilamina (Thompson et al., 2000), dando assim suporte à idéia de que a atividade cognitiva envolvida nesse teste esteja relacionada à manipulação colinérgica em indivíduos jovens saudáveis.

Excluído: ar

Nesses estudos os efeitos cognitivos de donepezil foram testados antes de atingir o pico de concentração plasmático teórico da droga, entre 3 e 4 horas após a administração oral [90 min: Nathan et al., (2001) e Hutchison et al., (2001); 135 min.: Thompson et al., (2000)]. Hutchison et al., (2001) justificaram o tempo de testagem como sendo o tempo no qual a concentração

cerebral máxima de acetilcolina é atingida após doses orais agudas de donepezil, mas a referência citada refere-se à informação obtida em ratos.

A farmacocinética de donepezil varia consideravelmente entre espécies (Geerts et al., 2005) e as concentrações sanguíneas em voluntários jovens sadios aumentam vagarosamente até chegar ao ponto máximo e estável em 3 a 4 hs após a ingestão oral (Jann et al., 2002). Como uma correlação direta é observada entre a concentração plasmática do donepezil e a magnitude da inibição da AChE (Rogers et al., 1998), esperar-se-iam efeitos maiores em períodos mais próximos ao pico de absorção, efeitos esses que deveriam permanecer relativamente estáveis durante algumas horas, já que a meia vida de eliminação do donepezil é longa (Jann et al., 2002). Considerando esta questão metodológica, não é surpreendente a ausência de resultados consistentes quanto aos efeitos cognitivos nootrópicos do donepezil. A avaliação feita antes da concentração atingir o pico plasmático poderia refletir num desempenho subótimo e/ou concentrações variáveis de acetilcolina. Desta forma, testagens mais tardias deveriam revelar resultados mais consistentes nos domínios cognitivos que se beneficiam de aumento desse neurotransmissor.

Com efeito, o único artigo encontrado na literatura que avaliou efeitos agudos do donepezil (5 mg) após ser atingido o pico plasmático mostrou uma melhora leve na habilidades visuomotoras em sujeitos idosos sadios, bem como reversão parcial de prejuízos visuospaciais após a administração aguda de escopolamina (Thomas et al., 2008). Todavia, esses resultados não podem ser estendidos a adultos jovens porque a idade é considerada um modulador importante nas funções cognitivas que são realçadas por AChEis (Grön et al., 2005).

Assim, o objetivo do presente estudo foi examinar o curso temporal de efeitos cognitivos da dose aguda de 5mg de donepezil, dose empregada em estudos prévios com voluntários jovens saudáveis. As testagens foram realizadas antes do pico de absorção, de modo a coincidir com o tempo em que foram realizados os trabalhos de Nathan et al. (2001) e Hutchinson et al. (2001), e também próximo do pico de concentração plasmático teórico da droga (210 min após administração oral da droga).

A bateria de testes incluiu tarefas que avaliam os seguintes domínios cognitivos que se mostraram sensíveis a manipulações agudas da acetilcolina em adultos jovens, com ênfase em testes visuoespaciais: memória episódica verbal e visuoespacial (p. ex. Broocks et al., 1998; Curran et al., 1998; Curran, 2000; Bozzali et al., 2006; Ellis et al., 2006) e memória operacional considerando seus diversos domínios, tanto os que parecem alterados por essas manipulações [o executivo central (Rusted, 1988; Rusted & Warburton, 1988; Rusted et al., 1991; Rusted & Eaton-Williams, 1991; Dooley & Lamb, 2000; Green et al., 2005; Ellis et al., 2006; Mintzer & Griffiths, 2007; Thomas et al., 2008), o retentor episódico (ver Grön et al., 2005), e esboço visuoespacial (ver Thomas et al., 2008)], como a alça fonológica, que a princípio não é afetada por alterações da acetilcolina (Rusted et al., 1991; Grön et al., 2005; Grön et al., 2006; FitzGerald et al., 2008). O desempenho relacionado à alça fonológica foi controlado de modo a melhor compreender os efeitos sobre a recordação inversa de dígitos e a memória episódica verbal, tarefas que envolvem inicialmente a recordação de informações verbais na memória operacional.

Enquanto alterações da memória auditiva/verbal pela manipulação colinérgica foi extensivamente investigada, são menos claras a natureza e/ou a magnitude do efeito da manipulação colinérgica na memória visuoespacial (Thomas et al., 2008). Wezenberg et al. (2005) propuseram que efeitos colinérgicos visuoespaciais poderiam ser diferenciados segundo as vias neurais envolvidas, especificamente aqueles que processam informação sobre a identidade de objeto (“via do o quê”) ou sobre posições espaciais (“via do onde ou como”) (ver também Postma et al., 2008). Baseado em seus resultados de efeitos de doses agudas de rivastigmina, um inibidor da AChE, Wezenberg et al. (2005) concluíram que o processamento da “via do onde/como” é mais sensível ao aumento das concentrações de acetilcolina do que a “via do o quê”. Porém, esses autores chegaram a essa conclusão por meio da comparação do desempenho dos sujeitos em tarefas de memorização de objetos e de sua localização no espaço usando paradigmas diferentes, que poderiam ser diferentemente sensíveis à manipulação colinérgica empregada e não necessariamente refletir diferenças nos efeitos da rivastigmina sobre o

desempenho nesses testes. Os testes utilizados também não permitiram a avaliação dos efeitos da manipulação das concentrações de acetilcolina na integração dos objetos com suas posições espaciais.

Assim, o ideal seria empregar o mesmo paradigma para avaliar os efeitos de drogas que alteram as concentrações de acetilcolina na memorização de objetos, de sua localização no espaço, bem como a integração dessas informações, como é possível empregando o paradigma desenvolvido por Postma e colaboradores (Postma et al., 1998; Kessels et al., 1999; Postma et al., 2004, 2008) (ver item 2, descrição dos testes).

Propomos aqui empregar este paradigma que permite testar a hipótese referente à melhora no desempenho em testes visuoespaciais através do aumento da ACh por meio da comparação direta da recordação imediata e tardia da identidade de objetos (memória visual), memória da posição espacial de objetos (memória espacial), e a integração da identidade de objetos e a sua posição espacial. Não há até o momento nenhum estudo que tenha investigado o papel específico da acetilcolina neste paradigma.

Ao se considerar que o esboço visuoespacial inclui componentes visuais e espaciais distintos (ver Repovs & Baddeley, 2006), o uso do paradigma *Object Relocation* com a recordação imediata permite a avaliação da recordação da identidade de objeto e as suas posições espaciais enquanto esta informação está ainda presente na memória operacional. Ademais, este paradigma permite avaliar a capacidade para conservar a informação integrada *online* da identidade de objeto e a sua posição, que na memória operacional seria provavelmente controlada pelo subcomponente de retentor episódico episódico (ver Baddeley, 2007). Além das tarefas de objeto para posição, a bateria de teste incluiu a avaliação de processos cognitivos que foram mostrados como sendo sensíveis a alterações colinérgicas como discutido em cima: o tempo de inspeção visual (IT), memória episódica (a recordação tardia da história), e tarefas que avaliam os subcomponentes principais da memória operacional, a alça fonológica (*digit span* ordem direta), o esboço visuoespacial (teste blocos de Corsi ordem direta), o executivo central (*digit span* e blocos de Corsi, ambos ordem inversa), e o buffer episódico (a recordação imediata história: ver Baddeley, 2000; Baddeley & Wilson, 2002).

Os efeitos agudos do donepezil sobre as 5 habilidades visuoespaciais descritas por Carroll (1993) foram também avaliadas empregando testes *ETS Kit of Factor-Referenced Cognitive Tests* (Ekstrom et al. 1979). Esses testes têm demonstrado validade construtiva, são de rápida execução e requerem pouco treino, sendo por isso freqüentemente utilizados na literatura (ver bateria de testes item 1.1). Foram também avaliadas alterações de humor por meio de escalas analógicas visuais.

O estudo dos efeitos da dose aguda em voluntários jovens saudáveis tem uma série de vantagens para a compreensão de efeitos psicotrópicos: os efeitos da droga não podem interagir com mudanças do potencial fisiológico causadas pelo envelhecimento ou doenças; mudanças fisiológicas induzidas pelo uso crônico desta droga, tal como a tolerância, são evitadas; já que o número de anos de escolaridade influencia no desempenho cognitivo, sujeitos podem ser selecionados para ter níveis equivalentes de escolaridade, que é difícil com populações clínicas ou idosas; há um número maior de participantes potenciais, realçando oportunidades de replicar resultados; os sujeitos podem agir com auto-controle quando tratados com placebo, que foi emparelhado a grande número desses participantes, aumentando o poder experimental dos estudos; as dosagens podem ser variadas para manipular o grau de efeitos cognitivos.



### 3. OBJETIVO

#### 3.1. Objetivo geral:

Avaliar o curso temporal dos efeitos cognitivos de doses orais únicas de 5 mg de donepezil em jovens saudáveis por meio de testagem em dois momentos após a ingestão do medicamento: antes do pico (aos 90 min.) e próximo ao pico de absorção teórico (aos 210 min.).

#### 3.2. Objetivos específicos:

Avaliar os efeitos agudos do donepezil em:

1. Memória operacional, considerando seus diversos subsistemas
2. Memória episódica verbal e visuoespacial
3. Tempo de inspeção visual
4. Habilidades visuoespaciais
5. Processamento de material visuoepacial considerando as vias “do o quê” e “de como/onde”.

## 4. MATERIAL E MÉTODO

### 4.1. Sujeitos:

Foram avaliados 24 sujeitos, do sexo masculino que se declararam saudáveis, com idades entre 18 e 35 anos ( $\bar{x}=24.5$ ;  $SD=3.6$ ), com índice de massa corpórea (IMC: peso/altura<sup>2</sup>) entre 20 e 25 ( $\bar{x}=22.9$ ;  $SD=1.7$ ), mínimo de 11 anos de escolaridade e que tinham o português como primeira língua. Eles preenchem os seguintes critérios de inclusão e exclusão: sem diagnóstico ou histórico de problemas psiquiátricos, cardíacos, hepáticos, hormonais e glaucoma, dependência de substância psicotrópicas inclusive álcool e nicotina, epilepsia, limitações auditivas e visuais não corrigidas e que não estavam tomando medicamentos na época do experimento. Os participantes deveriam também apresentar escores dentro da normalidade nas escalas de avaliação de traço de ansiedade (escala –IDATE) e Beck de depressão (versões adaptadas para uso no Brasil; ver Gorenstein & Andrade 1996), isto é, com escores entre a média  $\pm$  um desvio-padrão na escala IDATE e menor que 10 na escala Beck.

**Excluído:** declaradamente saudáveis

**Excluído:** :

### 4.2. Tratamentos:

Os tratamentos, placebo (glicose) e donepezil (5 mg) foram formulados em cápsulas idênticas. O donepezil foi adquirido em farmácia convencional cujo nome comercial é ERANZ®, fabricado pelo laboratório Wyed registro da ANVISA nº 121100106.

### 4.3. Procedimento

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) sob o número 0247/06 (anexo 6). Todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento informado, livre e esclarecido (anexo 15), O experimento foi duplo-cego, randomizado, controlado com placebo e em grupos paralelos de tratamento.

Os sujeitos foram recrutados dentre estudantes da UNIFESP. Eles passaram inicialmente por uma triagem, na qual teriam que responder aos seguintes questionários: Escala de depressão de Beck (anexo 7), escala de avaliação de traço de ansiedade (IDATE; anexo 8 e questionário de histórico clínico e estado físico (anexo 9). Os sujeitos que se encaixaram nos critérios de inclusão e exclusão compareceram ao Instituto do Sono às 8h da manhã (após tomarem café da manhã, inclusive a ingestão normal de cafeína). Ao chegarem, foram deslocados para o ambiente de experimentação onde ingeriram uma cápsula de tratamento (placebo ou donepezil). Logo após a ingestão, os voluntários foram treinados a executar os testes por meio de versões curtas de cada uma das tarefas que compunha a bateria de testes. O treino foi importante para não haver diferença no desempenho dos sujeitos entre os dois tempos de testagem.

Os voluntários foram testados individualmente em dois momentos: o primeiro correspondendo ao tempo comumente empregado para avaliar os efeitos cognitivos do donepezil em experimentos de doses agudas em voluntários jovens saudáveis (90 min. após a ingestão da droga; tempo 1) e num segundo momento, próximo ao pico de absorção teórico do donepezil (210 min., tempo 2; ver Jann et al., 2002). Ao término das testagens, os voluntários foram alimentados e transportados para casa.

A bateria de testes (ver a seguir) aplicada nos tempos 1 e 2 foi composta pelos mesmos testes e na mesma seqüência, mas diferentes versões foram usadas, balanceadas por sujeitos e grupos experimentais, versões essas que também diferiram das empregadas durante o treino dos sujeitos.

#### **4.4. Bateria de testes:**

##### **Testes de processamento visuoespacial**

4.4.1. Subtestes da bateria ETS Kit of Factor-Referenced Cognitive Tests (Ekstrom et al. 1979): testes de papel e caneta correspondentes a 5 habilidades visuoespaciais definidas por Carroll (1993).

4.4.1.1. Teste de dobradura (*Paper Folding Test; anexo 1*): mensura habilidade de visualização. É mostrado ao sujeito uma representação de um pedaço de papel dobrado que contém furos. O sujeito deve determinar a localização dos furos quando o papel é desdobrado e selecionar uma dentre 5 alternativas. Os itens aumentam em dificuldade, com o mais complexo requerendo três dobras. São 10 modelos com múltiplas escolhas. Foi determinado o número de acertos e erros cometidos durante 3 min.

4.4.1.2. Teste de rotação de cartão (*Card Rotation Test; anexo 2*): avalia habilidade de transformação espacial. Requer que os participantes visualizem 8 modelos bi-dimensionais e indiquem quais dentre 10 alternativas da mesma figura, em rotações planas, são iguais ao modelo, em contrapartida a imagens em espelho. É determinado o número de acertos e erros cometidos durante 3 min.

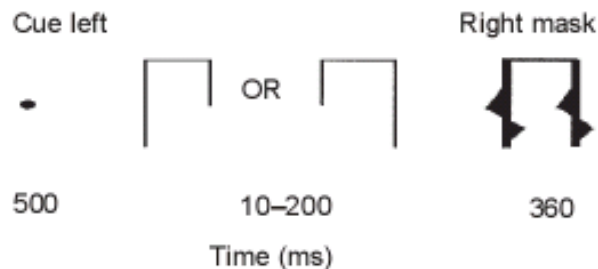
4.4.1.3. Complementação *Gestaltica* (*Gestalt Completion; anexo 3*): avalia flexibilidade de fechamento. Os sujeitos devem identificar a que correspondem 10 figuras incompletas. É determinado o número de acertos durante 2 min.

4.4.1.4. Teste de padrão escondido (*Hidden Patterns Test; anexo 4*): avalia velocidade de fechamento. Um modelo é mostrado ao sujeito e esse deve determinar dentre 200 outros desenhos complexos quais os que contém o modelo. É determinado o número de acertos e erros cometidos durante 3 min.

4.4.1.5. Teste de figuras idênticas (*Identical Pictures; anexo 5*): teste de velocidade de percepção. A tarefa consiste em indicar qual dos 5 desenhos é igual a um modelo. Há 48 figuras modelo com 5 opções de figuras correspondentes ao modelo e semelhantes entre si. É determinado o número de acertos cometidos durante 1 min e 30 seg. Esse teste é equivalente a testes de cancelamento (Carroll 1993; pg. 350)

4.4.2. Inspection Time (IT) (Deary & Stough, 1996; ver figura 5): a tarefa envolve atenção do tipo *bottom-up*, isto é, a discriminação visual de dois estímulos simples, ou seja, os sujeitos devem julgar qual de duas linhas de

diferentes comprimentos apresentadas simultaneamente na tela do computador é a mais curta e pressionar a tecla correspondente. Uma pista é apresentada por 500 ms, em seguida o estímulo alvo é apresentado, contendo um lado mais longo que o outro e seu tempo de exposição variou entre 16 ms a 192 ms, seguidos de um mascaramento retrógrado (*backward mask*) com duração de 360 ms, que cobre totalmente a área dos estímulos (ver Figura 6 na introdução). Após 2 s da resposta do sujeito, a mesma seqüência de eventos é repetida. Um procedimento matemático (PEST) é empregado para variar a duração dos estímulos e determinar o tempo de inspeção visual num nível de acurácia de 90%. A duração inicial dos estímulos é de 140 ms para todos os sujeitos e 11 inversões de tempo de apresentação são necessárias antes que o IT seja estimado. Há um treino anterior à realização da tarefa com 10 tentativas com tempos de exposição de 200 ms. O teste dura em torno de 10 min.



Revista Medical Hypotheses, 2001.

Figura 5 - Teste tempo de inspeção visual.

**4.4.3. *Object Relocation:*** paradigma e programa descrito em Kessels et al. (1999) e Postma et al. (1998) que avalia recordação imediata da identidade dos objetos e suas localizações no espaço, e também a capacidade de reter informações integradas sobre a identidade do objeto e sua localização. Os sujeitos são posicionados a aproximadamente 50 cm do computador. Diversos objetos comuns coloridos de aproximadamente 1 x 1 cm aparecem proporcionalmente distribuídos em um quadrado de 19 x 19 cm na tela e os estímulos permanecem por 30s na tela (modelo). Os objetos então desaparecem e reaparecem em ordem aleatória numa fileira acima do

quadrado. Solicita-se que os sujeitos recolorem todos os objetos nas mesmas posições que no modelo com auxílio do *mouse*, sem limite de tempo, imediatamente após a apresentação do modelo (recordação imediata) e três min depois (recordação tardia), exceto na Condição Cópia, que envolve somente uma medida (ver abaixo). Durante o intervalo de três min os sujeitos realizam outras tarefas da bateria de testes. Vários foram os subtestes, ou condições, empregados usando esse paradigma. As figuras utilizadas (anexo 10) e foram selecionadas em estudos piloto com 20 participantes com idades entre 23 e 30 anos com nível universitário a partir dos estímulos presentes no programa. Foram empregadas nos testes as figuras mais fáceis de serem nomeadas em português.

Os estímulos utilizados foram separados em conjuntos de figuras de número variável necessárias para os diversos subtestes (condições) do programa. Esses conjuntos foram balanceados levando em consideração a frequência da palavra mais usada para nomear a figura (da figura) na língua portuguesa e o número de letras (anexo 11). As figuras não foram repetidas em versões diferentes dos testes. Foram montadas três versões para cada condição, sendo uma correspondente ao treino e as demais para as baterias de teste (1 e 2).

4.4.3.1. Condição Posição ou *Position (POS)*: dez objetos iguais são apresentados na tela do computador durante 30s. A tarefa dos sujeitos é recolocar os objetos, com auxílio do *mouse*, em suas posições, sem auxílio de pontos marcados. A pontuação consistiu na medida de “melhor localização” (“*best fit*”) a qual foi computada baseada no pareamento das posições originais e nas quais os objetos são recolocados. Esse distanciamento foi feito através da combinação de todas as localizações originais com todas as posições nas quais os objetos foram recolocados (10 combinações no presente estudo) e medidos em mm (milímetro). Escores menores indicam melhor desempenho. O escore na recordação imediata mensura a memória operacional espacial; a tardia, a memória episódica para esse tipo de informação.

4.4.3.2. Condição Combinada ou *Combined (COM)*: dez objetos diferentes são apresentados por 30s e em seguida os voluntários tentam recolocá-los, com auxílio do *mouse*, em suas posições iniciais sem a pista da marcação. Para essa condição, a pontuação foi feita através da medida do

“deslocamento absoluto” (*absolute displacement*) que leva em consideração a capacidade de memorizar a posição juntamente com a identidade dos objetos. O deslocamento da recolocação dos objetos foi medida em mm. Escores menores indicam melhor desempenho. O escore na recordação imediata mensura a memória operacional para integração de identidade de estímulos com suas posições espaciais; a tardia, a memória episódica para esse tipo de informação.

4.4.3.3. Condição Recordação dos Objetos: vinte objetos diferentes são expostos durante 30s. Passado esse tempo, a tela ficava cinza e os sujeitos devem nomear o maior número de objetos possível. A pontuação consistiu no número de objetos recordados. Escores menores indicam pior desempenho. O escore na recordação imediata mensura a memória operacional de identidade de estímulos (visual); a tardia, a memória episódica para esse tipo de informação.

4.4.3.4. Condição Cópia: dois quadrados de 15 x 15 cm são apresentados simultaneamente lado a lado na tela do computador. O da esquerda contém 10 objetos distribuídos aleatoriamente e o da direita é vazio e possui os mesmos 10 objetos acima dele. Os sujeitos devem copiar a disposição do quadro a esquerda no quadro a direita. O escore é o mesmo usado na condição combinada. Essa condição de controle permite determinar se há limitações motoras ou perceptuais que podem interferir no posicionamento de objetos nas demais condições do paradigma.

4.4.4. Teste blocos de Corsi (direto e inverso) (ver Kessels et al. 2000, Vandierendonck et al, 2004): teste de memória operacional visuoespacial (ordem direta) e executivo central (ordem inversa), versão computadorizada adaptada de Miyake et al. (2001). Nesse teste foram mostrados conjuntos de 9 blocos (caixas pretas sobre fundo branco) dispostos aleatoriamente na tela. Na primeira seqüência dois blocos mudam de cor a cada 1s e o sujeito deve indicar com o *mouse* a mesma seqüência vista. Em caso de acerto a seqüência aumenta até que o sujeito cometa dois erros com o mesmo número de seqüências. Posteriormente os sujeitos realizaram uma versão indireta do teste, indicando as seqüências de trás para frente. Em cada seqüência foram utilizadas disposições aleatórias de blocos na tela de modo a diminuir a

Excluído: 4

probabilidade que os sujeitos atribuam numeração aos blocos e, assim, utilizassem estratégias verbais para a recordação (ver Miyake et al. 2001).

### **Testes não visuoespaciais**

4.4.5. Recordação da História (Correa & Gorenstein, 1988a, 1988b): é lida pelo experimentador, em voz alta, uma história padronizada de 14 itens e os voluntários deve recordá-la com a maior precisão possível imediatamente após a leitura (recordação imediata) e após 30 min (recordação tardia). O escore foi dado segundo o número e a precisão dos itens lembrados (1 ponto=evocação exata; 0,5=evocação parcial ou uso de sinônimos; 0=itens não recordados). Esse teste avalia o conceito clássico de memória de curto prazo ou o funcionamento do retentor episódico (durante a recordação imediata; ver Baddeley & Wilson, 2002) e memória episódica de longo prazo (na recordação tardia após 30 min.).

4.4.6. Dígit span (WAIS; Wechsler, 1955) ou *span* de dígitos: avalia o subsistema fonológico da memória operacional (na ordem direta) e executivo central (ordem inversa) (Sun et al., 2005; Baddeley, 2007). Seqüências crescentes de dígitos são apresentadas oralmente na velocidade de um por segundo. Ao final de cada seqüência, os sujeitos devem repeti-las na ordem direta. Em caso de erros, outra seqüência de mesmo número de dígitos é apresentada. O teste termina quando ocorrem erros em duas seqüências de mesmo número de dígitos. O escore é o número de dígitos contidos na seqüência máxima repetida corretamente. O mesmo método é utilizado para avaliar a evocação inversa de dígitos, a não ser pelo fato de que as seqüências devem ser repetidas de trás para frente.

### 4.4.7. DSST, SCT, MS

4.4.7.1. Teste de substituição de dígitos por símbolos (*Digit symbol substitution test*: DSST; anexo 12): O DSST é um subteste da Wechsler Adult *Intelligence Scale* (WAIS; Wechsler, 1955) que mensura habilidade de codificação que envolve funções cognitivas e de associação, bem como aspectos motores (controlados com a tarefa DSCP, ver abaixo) e de memória (controlado com o teste MS, ver abaixo) (ver Wezenberg et al., 2005). Consiste



na substituição de números por símbolos correspondentes, em 90 segundos. O escore é o número de dígitos substituídos corretamente.

4.4.7.2. Teste de cópia de símbolos (*Symbol copying test*: SCT; anexo 13): de modo a controlar o componente motor envolvido na tarefa DSST, os sujeitos também realizaram um teste de cópia dos símbolos empregados na tarefa DSST durante 90s. O escore é o número de símbolos copiados corretamente.

4.4.7.3. Teste de memória de símbolos (MS; anexo 14): de modo a controlar o componente de memória do DSST, imediatamente após sua realização os símbolos usados serão apresentados e os sujeitos devem dizer a quais números correspondiam. O escore foi o n° de símbolos corretamente atribuído aos números.

#### 4.4.8. Avaliação subjetiva (tabela 5)

4.4.8.1. Escalas analógicas-visuais de humor (VAMS; Guimarães, 1998): compostas de 16 escalas analógicas através das quais os sujeitos experimentais avaliam alterações de humor. Cada escala representa a gama completa de um tipo de alteração do humor separadas por um traço de 100 mm (por exemplo, “alerta \_\_\_ sonolento”). Os sujeitos são instruídos a fazer um traço vertical dessa reta, que corresponde a como ele se sente naquele momento, considerando os extremos das retas como as sensações máximas. A essas escalas foi incluída uma medida de avaliação do tratamento ingerido (se placebo ou donepezil) (ver anexo 16).

## 5. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP e seguiu os princípios sugeridos na resolução 196 do Ministério da Saúde, que determina as normas de experimentação em sujeitos humanos.

## 6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados através de análises de variância (ANOVAs) seguidas de testes *t* de Tukey. O limite de significância foi de 5%. Para as variáveis demográficas e de avaliação de ansiedade (IDATE traço) e depressão (inventário Beck de depressão), foram utilizadas ANOVAs de uma via, com tratamento (ou grupo) como fator.

As análises das medidas de desempenho e de avaliação subjetiva envolveram tratamento (donepezil e placebo) e tempo (tempo 1 – 90 min.; e tempo 2 – 210 min.) como fatores, foi utilizada ANOVA de 2 vias. As variáveis do teste *Object Relocation* e a recordação da história, que tiveram também o fator retardo (recordação imediata e tardia). Para essa análise utilizou-se ANOVA de 3 vias.

Resultados não citados significam ausência de diferença significativa.

## 7. RESULTADOS

Os sujeitos tratados com placebo e donepezil foram comparáveis em termos de idade, índice de massa corpórea (IMC) e em seus escores nas escalas de avaliação de traço de ansiedade (IDATE) e depressão (BECK) (ver tabela 1) ( $p > 0,05$ ). De uma forma geral, quando houve efeito de tratamento, o donepezil melhorou o desempenho quando comparado ao grupo controle.

TABELA 1: Média ( $\pm$ DP) das variáveis demográficas dos voluntários.

VARIÁVEIS	PLACEBO (n=12)		DONEPEZIL (n=12)	
	$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP
Índice de massa corpórea (IMC)	23,54	0,27	22,29	10,72
Idade (anos)	25,33	0,27	23,58	20,74
Inventário de ansiedade traço-estado (IDATE), escala traço	36,33	7,93	34,10	8,88
Inventário BECK de depressão	3,25	2,45	4,00	2,89

Excluído: 80,89

Excluído: 0

Excluído: 0

Excluído: 0

Excluído: 0

Excluído: 0

Em termos dos resultados dos testes de caneta e papel de avaliação de habilidades visuoespaciais da bateria *ETS Kit of Factor-Referenced Cognitive Tests* (tabela 2), os resultados mostraram uma gama de efeitos do grupo donepezil sobre o grupo placebo.

No teste Rotação de Cartões houve tendência ao efeito de droga ( $F_{1,22}=3,40$ ,  $p < 0,08$ ), mostrando desempenho superior do grupo donepezil, e efeito de tempo ( $F_{1,22}=14,94$ ,  $p < 0,0009$ ), com desempenho melhor no tempo 2, indicando um aprendizado da tarefa, assim como houve para o teste de Padrões Escondidos ( $F_{1,22}=12,95$ ,  $p < 0,002$ ), sem efeito de droga. Para o teste de Dobradura, houve tendência ( $F_{1,22}=3,69$ ,  $p < 0,07$ ) do donepezil ter melhor desempenho.

TABELA 2: Média ( $\pm$ DP) nas variáveis de desempenho no testes de habilidades visuoespaciais do *ETS Kit of Factor-Referenced Cognitive Tests*, por tratamento e tempo de testagem (1: 90 min. 2: 210 min. após a ingestão do tratamento). Ver texto para efeitos.

VARIAVEIS	TEMPO TESTAGEM	PLACEBO		DONEPEZIL	
		$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP
Dobradura (no.) habilidade de visualização	T1	5,8	2,5	7,4	1,8
	T2	6,3	2,6	7,7	1,1
Rotação de cartões (no.) habilidade de transformação espacial	T1	30,6	9,7	36,8	10,8
	T2	34,7	13,2	43,9	9,3
Padrão escondido (no.) velocidade de fechamento	T1	68,6	11,1	70,3	11,9
	T2	74,9	13,0	75,7	13,3
Figuras idênticas (no.) velocidade de percepção	T1	35,5	7,5	37,3	7,4
	T2	34,9	7,2	40,7	5,4
Gestalt (no.) flexibilidade de fechamento	T1	5,6	2,7	6,7	2,4
	T2	7,0	2,6	7,3	1,8

Verificou-se para o teste das Figuras Idênticas interação de tratamento e tempo ( $F_{1,22}=4,96$ ,  $p<0,04$ ), tendo o desempenho dos sujeitos que ingeriram donepezil no tempo 2 sido melhor que o dos que receberam placebo nos dois tempos ( $ps<0,003$ ) e donepezil no tempo 1 (tendência,  $p<0,06$ ) (ver Figura 6).

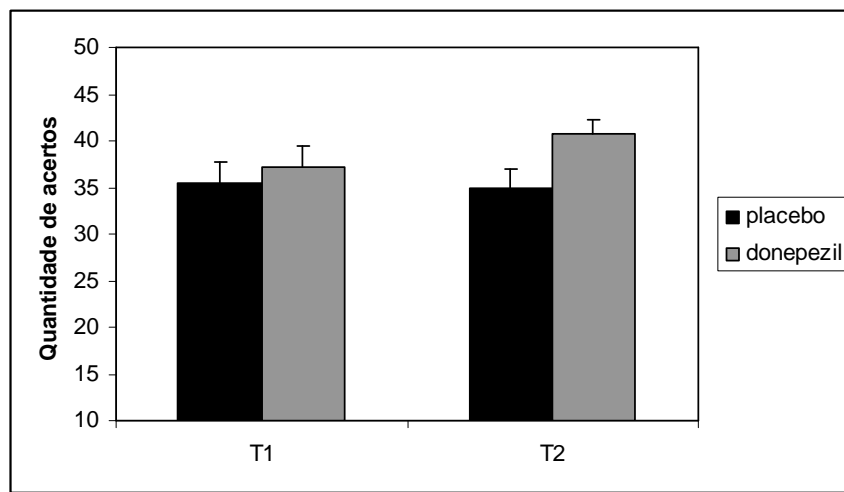


Figura 6 - Média ( $\pm$ EP) do número de acertos no teste figuras idênticas nos dois tempos de testagem, (T1: 90 min. T2: 210 min. após a ingestão do tratamento). Ver texto para efeitos.

Para o teste de tempo de inspeção visual (IT), a ANOVA revelou um efeito de interação de tratamento e tempo ( $F_{1,22}=4,99$ ,  $p<0,04$ ), tendo o donepezil no tempo 1 levado a melhor desempenho do que o placebo nos dois tempos ( $p_s<0,02$ ; Figura 7 e Tabela 3).

TABELA 3: Média ( $\pm$ SD) no teste Tempo de Inspeção Visual (IT) por tratamento e tempos de testagem (1: 90 min. 2: 210 min. após a ingestão do tratamento).

VARIÁVEIS	TEMPO TESTAGEM	PLACEBO		DONEPEZIL	
		$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP
Tempo de inspeção visual (ms)	T1	95	48	72	13
	T2	89	52	81	22

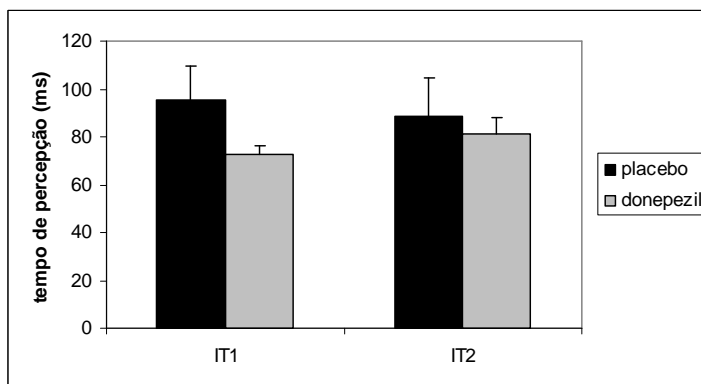


Figura 7: Média ( $\pm$ EP) do tempo de percepção visual (em milissegundos – ms) por tratamento nos dois tempos de testagem (1: 90 min. 2: 210 min. após a ingestão do tratamento). Houve uma interação de tratamento e tempo, na qual o desempenho do grupo donepezil no tempo 1 foi melhor com relação ao grupo placebo nos tempos 1 e 2.

Com relação ao paradigma *Object Relocation* (Tabela 4), foram estudadas as seguintes condições: Posição (POS), Combinada (COM) Recordação de Objetos e Cópia. Não houve diferença entre os tratamentos na condição Cópia, indicando que o donepezil não altera a percepção da distribuição dos objetos nem nas habilidades construtivas.

TABELA 4: Média ( $\pm$ DP) nos testes do paradigma *Object Relocation* por tratamento e tempos de testagem (1: 90 min. 2: 210 min. após a ingestão do tratamento).

VARIÁVEIS	TEMPO TESTAGEM	PLACEBO		DONEPEZIL	
		$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP
Recordação imediata dos objetos (no.)	T1	8,9	3,2	11,9	2,6
	T2	9,0	2,8	11,3	2,7
Recordação tardia dos objetos (no.)	T1	5,8	3,2	8,7	4,0
	T2	5,7	2,8	8,4	2,4
Recordação imediata condição Posição (best fit; mm)	T1	169	50	159	26
	T2	206	66	163	35
Recordação tardia condição Posição (best fit; mm)	T1	208	55	168	34
	T2	226	60	197	37
Recordação imediata condição Combinada (abs; mm)	T1	276	100	188	101
	T2	261	98	166	118
Recordação tardia condição Combinada (abs; mm)	T1	288	109	214	108
	T2	282	138	192	122
Condição Cópia (abs; mm)	T1	66	34	59	28
	T2	64	22	74	34

NB. *best fit*=posicionamento sem considerar a identidade do objeto; deslocamento absoluto (abs)= considera o posicionamento juntamente com a identidade do objeto. Ver texto para efeitos.

Na condição Posição (Figura 8) os sujeitos tiveram que reposicionar objetos (todos iguais) seguindo uma configuração previamente vista, sem nenhum tipo de marcação ou indicação na tela. Na medida de posicionamento (*best fit*, mm), ou seja, a distância média dos objetos recolocados de suas posições iniciais, as análises mostraram efeitos de tratamento ( $F_{1,22}=7,57$ ,  $p<0,02$ ) e retardo ( $F_{1,22}=18.68$ ,  $p<0,0003$ ). Houve também uma tendência de interação ( $F_{1,22}=4,10$ ;  $p=0,055$ ). Uma análise exploratória revelou um complexo padrão de efeitos. Não houve diferença entre os tratamentos na recordação imediata no posicionamento no tempo 1, porém uma vantagem do grupo donepezil foi observada na recordação tardia ( $p<0,02$ ). No tempo 2, o

posicionamento imediato foi melhor no grupo donepezil quando comparado ao grupo placebo, o qual teve desempenho pior quando comparado ao mesmo tratamento no tempo 1 ( $p < 0,05$ ). Da mesma forma, voluntários do grupo placebo apresentaram um pior desempenho após o retardo de 3 min (comparando recordação imediata e tardia), enquanto que o grupo donepezil apresentou apenas uma tendência de melhora ( $p = 0,07$ ).

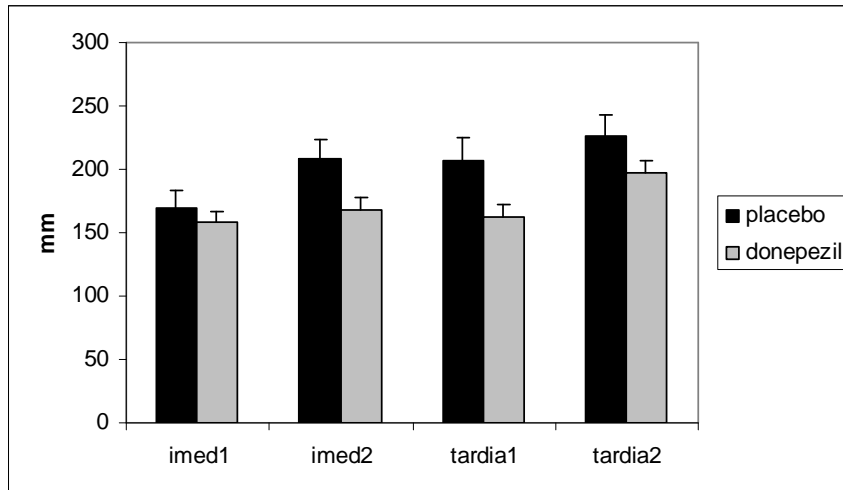


Figura 8: Média ( $\pm EP$ ) na condição Posição referente aos erros de posicionamento (*best fit*) em milímetros (mm) na recordação imediata (imed) e tardia (tardia), por grupo de tratamento e tempo de testagem (1: 90 min. 2: 210 min. após a ingestão dos tratamentos). Ver texto para efeitos.

Na condição Combinada (*Combined*), tanto as figuras (diferentes) como suas posições na tela devem ser lembradas. A medida de posicionamento dos objetos (*absolute displacement, mm*) considera a identidade dos objetos e as posições onde os sujeitos recolocam as figuras em relação a onde havia figuras antes. Novamente foi verificado efeito de tratamento ( $F_{1,22}=5,16$ ;  $p < 0,04$ ) e retardo ( $F_{1,22}=4,70$ ;  $p = 0,05$ ). Voluntários que receberam o tratamento com donepezil apresentaram melhor desempenho e a recordação imediata foi melhor que a tardia (Figura 9).

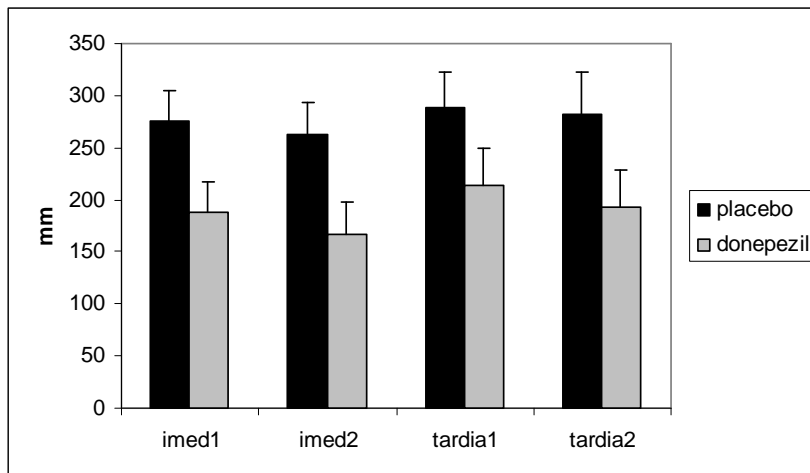


Figura 9: Média ( $\pm$ EP) na condição Combinada referente aos erros de deslocamento absoluto (abs) em milímetros (mm) na recordação imediata (imed) e tardia (tardia), por grupo de tratamento e tempo de testagem (1: 90 min. 2: 210 min. após a ingestão dos tratamentos). Houve melhor desempenho após donepezil e na recordação imediata.

As análises da Recordação da identidade dos Objetos do paradigma *Object Relocation* revelaram que o donepezil melhorou o desempenho quando comparado ao grupo de tratamento placebo ( $F_{1,22}=6,64$ ;  $p<0,02$ ), e a recordação imediata foi melhor que a recordação tardia ( $F_{1,22}=103,17$ ;  $p<0,0001$ ) (Figura 10).

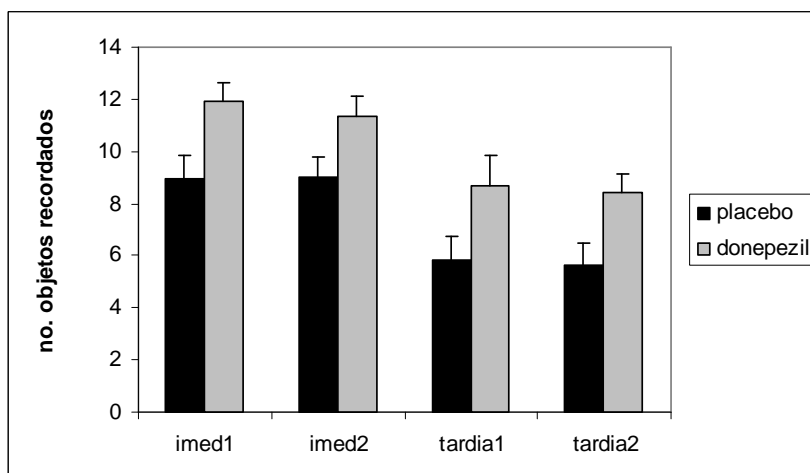


Figura 10 - Média ( $\pm$ EP) da recordação de objetos por grupo de tratamento e tempo de testagem (1: 90 min. 2: 210 min. após a administração do donepezil), nas condições imediata (imed) e tardia (tardia). Houve melhor desempenho após donepezil e na recordação imediata.



Esse aumento da recordação da identidade dos objetos, tanto na recordação imediata quanto na tardia (após 3 minutos), poderia explicar a mudança positiva no desempenho na condição Combinada, que também envolve recordar a identidade dos objetos após a ingestão do donepezil. Como houve correlação significativa entre a recordação da identidade dos objetos e a medida na condição Combinada no tempo 1 (imediate:  $r=-0,68$ ;  $p<0,0003$ ; tardia:  $r=-0,72$ ;  $p<0,00007$ ) e no tempo 2 (imediate  $r=-0,48$ ;  $p<0,02$ ; tardia:  $r=-0,47$ ;  $p<0,03$ ), foi covariada a primeira da segunda, os efeitos de tratamento e retardo deixaram de ser significativos ( $ps>0,22$ ). Esse resultado sugere que a alta memorização da identidade dos objetos é armazenada juntamente com suas posições no espaço. Note que não foram realizadas análises para as medidas da condição Posição, pois os estímulos utilizados foram sempre o mesmo objeto em diferentes posições (ver explicação dos testes item 4.4.1); portanto o teste não envolveu memorização da identidade do objeto.

Com relação aos efeitos da recordação de história (Figura 11), em contraste com os resultados da recordação dos objetos, verificou-se uma melhora específica do grupo donepezil ( $F_{1,22}=5,70$ ;  $p<0,03$ ), bem como efeito de retardo ( $F_{1,22}=35,70$ ;  $p<0,0001$ ) e a interação desses fatores ( $F_{1,22}=4,34$ ,  $p<0,05$ ). A análise *a posteriori* mostrou uma perda normal de informação das recordações imediata para tardia em ambos os grupos de tratamento (donepezil  $p=0,052$ , tendência; placebo  $p<0,0003$ ). Porém, o grupo donepezil apresentou uma melhor recordação tardia com relação ao grupo tratado com placebo ( $p<0,0005$ ), apesar da equivalência na recordação imediata entre os tratamentos ( $p=0,21$ ).

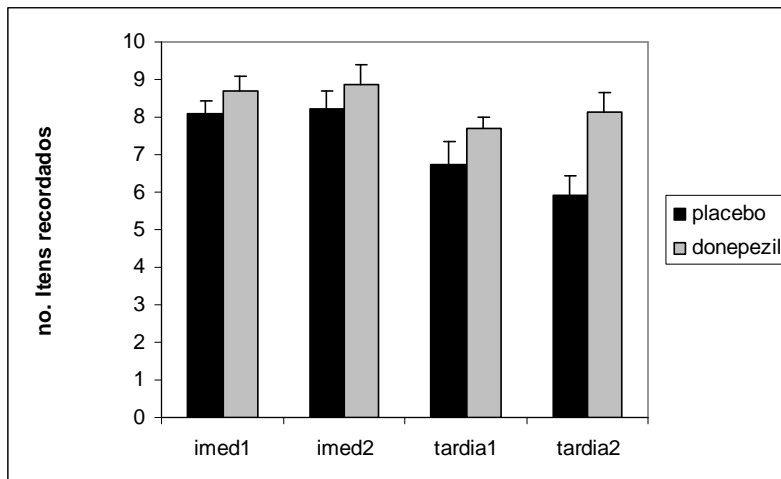


Figura 11: Média ( $\pm$ EP) do número de itens recordados da história imediata (imed) e tardiamente (tardia) por grupo de tratamento e tempo de testagem (1: 90 min. 2: 210 min. após a ingestão dos tratamentos). A interação entre grupo de tratamento e retardo refletiu um efeito positivo do donepezil na recordação tardia, bem como piora da recordação após o retardo para os dois tratamentos.

Considerando os testes de avaliação de memória operacional, observou-se somente interação de tratamento e tempo na recordação inversa de dígitos ( $F_{1,22}=4,84$ ,  $p<0,04$ ) (tabela 5), uma medida de funcionamento do executivo central. O donepezil no tempo 2 melhorou o desempenho no mesmo tempo em relação a placebo ( $p<0,03$ ). Quando foi subtraído o *span* de dígitos indireto do direto (ANOVA de uma via com tratamento como fator), uma medida que indica perda de informações em termos da simples manutenção de dígitos na alça fonológica para a manipulação dessas informações pelo executivo central, verificou-se novamente essa mesma interação ( $F_{1,22}=5,96$ ;  $p<0,03$ ).

TABELA 5: Média ( $\pm$ DP), por tratamento, no desempenho dos testes de memória nos tempos de testagem 1 (90 min. após a ingestão) e tempo 2 (210 min. após a ingestão), correspondendo ao pico de absorção plasmática). ver texto para efeitos.

VARIÁVEIS	TEMPO TESTAGEM	PLACEBO		DONEPEZIL	
		$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP
Recordação imediata da História (no.)	T1	8,1	1,3	8,7	1,3
	T2	8,2	1,6	8,9	1,9
Recordação tardia da História (no.)	T1	6,8	2,1	7,7	1
	T2	5,9	1,8	8,1	1,9
<i>Digit span</i> ordem direta ( <i>span</i> )	T1	6,7	1,2	7,2	1,6
	T2	7,0	1,5	6,9	1,31
<i>Digit span</i> ordem inversa ( <i>span</i> )	T1	5,8	1,8	5,8	1,2
	T2	5,5	1,5	6,4	1
Blocos de Corsi ordem direta ( <i>span</i> )	T1	5,7	1,2	6,5	1,2
	T2	6,3	0,9	6,4	0,9
Blocos de Corsi ordem inversa ( <i>span</i> )	T1	5,8	1,3	6,2	1,1
	T2	5,7	1,3	6,3	0,8

Para o DSST ( $F_{1,22}=4,75$ ,  $p<0,04$ ), sujeitos de ambos os tratamentos pioraram no tempo 2, indicando possivelmente cansaço dos voluntários já que esse teste foi o último a ser realizado (ver tabela 6). Não houve efeito do donepezil em termos dos aspectos psicomotores, tampouco mnemônicos nessa tarefa (DSCP e MS).

Excluído: ¶  
¶  
¶

TABELA 6: Média ( $\pm$ DP) nas variáveis de desempenho no testes de habilidades visuoespaciais do por tratamento e tempo de testagem (1: 90 min. 2: 210 min. após a ingestão do tratamento).

VARIAVEIS	TEMPO TESTAGEM	PLACEBO		DONEPEZIL	
		$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP
Teste de substituição de dígitos por símbolos - DSST	T1	58,2	12,1	61,0	13,4
	T2	56,0	13,5	58,7	12,0
Teste de cópia de símbolos - DSCP	T1	154,0	19,8	140,2	28,5
	T2	153,9	18,9	139,7	23,0
Teste de memória de símbolos - MS	T1	6,1	2,2	7,4	2,0
	T2	7,4	1,9	7,2	1,8

**Medidas de avaliação de humor** (VAMS – Escala Visual Analógica de Humor) (tabela 7)

Houve efeito de tratamento nas escalas de humor, o grupo donepezil tendo apresentado as sensações subjetivas de maior força ( $F_{1,22}=4,90$ ;  $p<0,04$ ), (ver Figura 14) e mais agilidade ( $F_{1,22}=6,90$ ;  $p<0,02$ ), (ver Figura 15), maior alegria (tendência:  $F_{1,22}=4,00$ ;  $p=0,058$ ) (ver Figura 13) com relação ao grupo que ingeriu placebo. É interessante ressaltar que apesar dos voluntários em cada grupo apresentarem resultados bastante diferenciados nas escalas de humor, não houve diferença significativa quanto à auto-percepção do tratamento ingerido.

TABELA 7: Média ( $\pm$ DP) das medidas nas escalas analógica-visuais de humor por grupo de tratamento e tempo de testagem (T1: 90 min. e T2: 210 min.)

VARIÁVEIS	TEMPO TESTAGEM	PLACEBO		DONEPEZIL	
		$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP
Alerta- sonolento (mm)	T1	48,1	23,2	31,5	30,7
	T2	37,2	25,5	26,5	31,4
Calmo-agitado (mm)	T1	26,5	25,9	17,9	23,9
	T2	29,5	27,9	11,2	17,4
Forte – Fraco (mm)	T1	42,3	26,1	20,2	18,8
	T2	35,3	24,4	19,2	18,8
Confuso- com idéias claras (mm)	T1	74,2	22,9	80,9	18,8
	T2	79,9	22,4	80,0	26,2
Agil – Desageitado (mm)	T1	34,7	23,7	20,4	14,1
	T2	33,3	24,2	20,5	19,4
Apático- desajeitado (mm)	T1	70,3	19,1	75,6	28,7
	T2	73,7	19,0	78,8	26,7
Satisfeito – insatisfeito (mm)	T1	19,5	22,6	13,8	17,4
	T2	23,5	24,8	12,1	15,6
Preocupado – tranqüilo (mm)	T1	82,1	20,9	87,5	14,5
	T2	77,8	20,6	90,1	15,3
Raciocínio difícil – perspicaz (mm)	T1	62,1	31,1	81,3	16,4
	T2	77,0	21,6	82,7	17,2
Tenso – relaxado (mm)	T1	72,2	22,2	80,0	12,2
	T2	72,4	21,4	89,0	15,3
Atento – distraído (mm)	T1	40,0	28,9	24,2	23,0
	T2	28,2	24,1	24,3	31,5
Incompetente – competente (mm)	T1	72,8	20,4	78,8	28,4
	T2	75,3	19,5	84,7	17,3
Alegre - Triste (mm)	T1	28,9	24,0	14,3	24,6
	T2	26,2	23,7	13,4	16,9
Hostil – amistoso (mm)	T1	75,4	23,1	89,1	14,1
	T2	83,8	17,3	90,1	14,2
Interessado – desinteressado (mm)	T1	25,5	25,4	17,1	27,5
	T2	25,4	24,9	16,1	22,6
Retraído – sociável (mm)	T1	76,3	26,0	89,8	14,1
	T2	83,2	16,7	88,7	14,8
Droga – placebo (mm)	T1	37,7	39,1	33,4	37,3
	T2	32,8	39,3	31,8	34,8

NB. o menor número reflete à taxa mais próxima do tipo de humor descrito primeiro em cada linha da tabela, o maior número ao segundo tipo de humor listado.

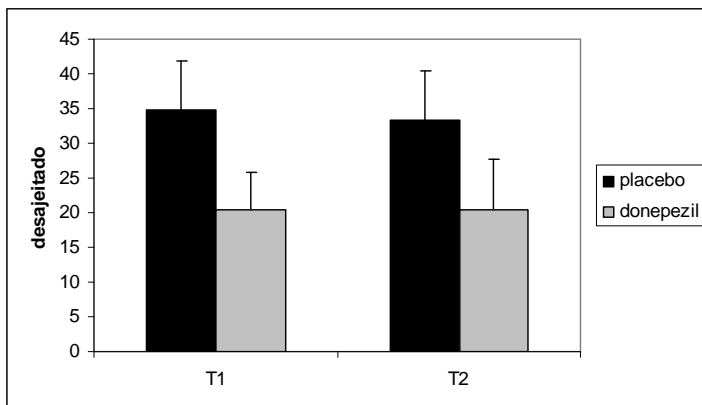


FIGURA 12: Média ( $\pm$ EP) do valor correspondente à sensação subjetiva de estar desajeitado por grupo de tratamento e tempo de testagem (T1: 90 min. e T2: 210 min. após a ingestão dos tratamentos). O tratamento com donepezil melhorou o humor.

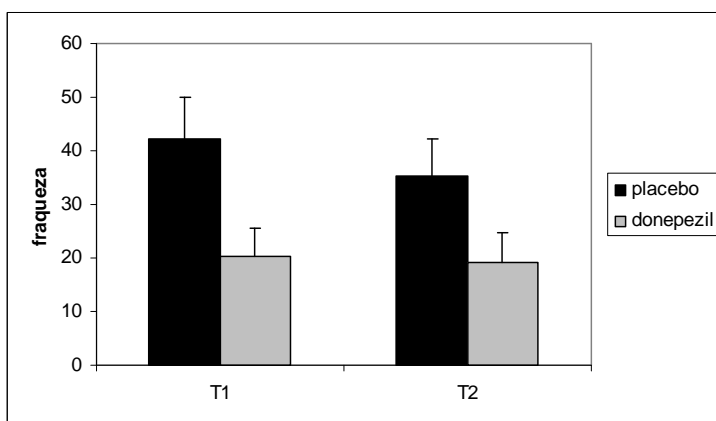


FIGURA 13: Média ( $\pm$ EP) correspondente à sensação subjetiva de estar fraco por grupo de tratamento e tempo de testagem (T1: 90 min. e T2: 210 min. após a ingestão dos tratamentos). O tratamento com donepezil melhorou o humor.

## 8. DISCUSSÃO

No presente estudo o efeito da administração aguda de 5 mg de donepezil melhorou o desempenho em diversos domínios cognitivos, isto é, processos atencionais do tipo *bottom-up*, memória episódica, retentor episódico, habilidades visuoespaciais e executivo central, resultado que confirma achados prévios sobre o potencial nootrópico do donepezil em voluntários jovens saudáveis (Thompson et al., 2000; Hutchison et al., 2001). Como nenhuma medida usada envolveu limite de tempo para responder, a diminuição não específica do tempo de reação que pode ocorrer após a ingestão de muitos agonistas colinérgicos (e.g. Meinke et al., 2006) não pode ser considerada causa dos efeitos nootrópicos do donepezil no presente estudo. Esses efeitos tampouco podem ser explicados como secundários a alterações do alerta (ver Thomas et al., 2008), que foi equivalente entre os dois tratamentos.

Considerando o objetivo principal do presente estudo, que foi investigar o curso temporal dos efeitos cognitivos agudos do donepezil, verificaram-se efeitos nootrópicos antes de atingido o pico de concentração plasmático da droga (90 min. após a administração oral, aqui tempo 1), como encontrado para o tempo de Inspeção Visual no estudo de Hutchison et al. (2001). Na maior parte dos casos esses efeitos permaneceram significativos no pico de absorção. Uma exceção foi o teste *digit span* na ordem inversa. No presente estudo e no de Nathan et al. (2001) o desempenho nesse teste foi inalterado 90 min. após a administração de donepezil, mas foi melhorado próximo ao pico de absorção (210 min. após administração; tempo 2). Isso parece indicar que o funcionamento das funções executivas requer maiores concentrações de acetilcolina. O papel da acetilcolina em modular processos executivos é consistente com achados de trabalhos prévios que relataram que doses agudas de escopolamina, um bloqueador de receptores muscarínicos, prejudicam essas funções (Rusted, 1988; Rusted & Warburton, 1988; Rusted et al., 1991; Rusted & Eaton-Williams, 1991; Green et al., 2005; Ellis et al., 2006; Mintzer & Griffiths, 2007; Thomas et al., 2008). Portanto, para que toda a gama de efeitos cognitivos do donepezil seja verificada, parece ser importante conduzir avaliações próximas ao seu pico de absorção.

Com relação ao desempenho psicomotor clássico e as habilidades visuoespaciais, sabe-se que todas envolvem o executivo central em diferentes

intensidades e que também diferem em termos da requisição de agilidade mental/motora (ver Pompéia et al., 2008). O donepezil melhorou o desempenho no testes das Figuras Idênticas, que é o teste, dentre os de avaliação de habilidades visuoespaciais, que requer maior agilidade mental/motora e menor envolvimento do executivo central (Pompéia et al., 2008; Hegarty et al., 2000; Miyake et al., 2001), embora envolva esse último componente, possivelmente por causa da necessidade de seleção de respostas, uma importante função executiva (Hegarty et al., 2000). A diminuição do tempo de Inspeção Visual causada por essa droga reforça o achado de melhora na percepção visual (ver discussão mais detalhada abaixo). O donepezil também tendeu a melhorar o desempenho no teste de Dobradura, que é o que mais envolve o executivo central dentre os testes de avaliação de habilidades visuoespaciais (ver Pompéia et al., 2008). Sendo assim, a melhora eliciada pelo donepezil em ambas essas tarefas, assim como no *Digit Span* inverso, aponta para um possível aumento de funções executivas após ingestão aguda dessa droga. A tendência de efeito de tratamento no teste de Rotação de Cartões, que é intermediário em termos de exigência de habilidade perceptiva/motora e de uso do executivo central, corrobora essa idéia, assim como aponta para a também melhora cognitiva do donepezil como sendo produto de uma maior eficiência na manipulação espacial de estímulos visuoespaciais, necessária primordialmente para o teste de Dobradura, rotação de cartões e reposicionamento espacial de objetos nos testes do *Object Relocation* (ver a seguir), todas medidas que foram melhoradas pelo donepezil. Os efeitos de tempo que indicaram melhor desempenho no tempo 2 nos testes de rotações de cartões e padrões escondidos refletiram provável aprendizado nessas tarefas pois ocorreram para ambos os tratamentos.

Após a ingestão do donepezil, o desempenho no teste Tempo de Inspeção Visual melhorou aos 90 min. após sua administração oral, ou seja, antes de atingir o pico-plasmático, confirmando a melhora cognitiva após o donepezil nesse mesmo teste no mesmo intervalo de tempo após a ingestão (Hutchison et al., 2001), assim como após agonistas nicotínicos (Stough et al., 1995; Thompson et al., 2000). Além disso, também foi mostrado que o donepezil causa uma reversão parcial dos efeitos prejudiciais de antagonistas de receptores nicotínicos nesse mesmo teste (Thompson et al., 2000). Essas



modificações positivas no IT após administração aguda do donepezil podem refletir um aumento da atenção visual seletiva durante a codificação de estímulos visuais (Hasselmo & Stern, 2006; Furey et al., 2000a, 2000b, 2008a), ou mais especificamente melhora do processamento atencional *bottom-up* (ver Furey et al. 2008b).

Ao se considerar os acima citados efeitos positivos observados para o *digit span* na ordem inversa, deve-se manter em mente que esse teste, além de envolver processamento verbal e executivo, também parece mobilizar processamento visual (Sun et al., 2005), portanto uma conjunção de atenção executiva (*top-down*) e processamento visual (*bottom-up*) facilitado pelo donepezil podem ter levado ao aumento de desempenho nessa tarefa.

Contudo, o donepezil não teve nenhum efeito no IT no pico de concentração plasmático (tempo 2), o que pode indicar desenvolvimento de tolerância aguda a efeitos colinérgicos, assim como foi encontrado em um estudo prévio com nicotina (Thompson et al., 2002), já que os demais efeitos cognitivos desta droga foram observados em ambos os tempos de testagem.

Quanto à recordação da história, foi encontrado aumento da capacidade dos participantes do grupo donepezil em reter itens de idéias após o tempo de retardo quando comparados ao grupo placebo, uma melhora na memória episódica que foi observada tanto antes como no pico de absorção plasmática. Isto corrobora efeitos de facilitação da memória de longo prazo do tipo episódica obtidos com o donepezil após administração crônica em jovens saudáveis (Grön et al., 2005) e voluntários idosos (FitzGerald et al., 2008), e também após a administração crônica da galantamina em pacientes com declínio cognitivo leve (Koontz & Baskys, 2005; Grön et al., 2006 - para resultados diferentes depois da administração crônica ver Beglinger et al., 2004, 2005). Estes resultados, juntamente com os efeitos positivos da atenção visual e processos executivos, são consistentes com a hipótese de Warburton & Rusted (1993) de que os efeitos de agentes moduladores colinérgicos na memória não são limitados a modificações na atenção, mas estão envolvidos com o mecanismo limitado da capacidade executiva.

Um padrão diferente de resultados foi obtido da recordação dos objetos usados no paradigma Object Relocation. A identidade de objetos foi melhor recordada após a ingestão do donepezil durante a recordação imediata,

que contrasta com a falta de efeitos de tratamento da recordação imediata da história. Esta vantagem persistiu por 3 minutos, apesar da diminuição do número de objetos recordados esperada para uma recordação tardia (Postma et al., 2004) e ocorreu na mesma proporção nos sujeitos tratados com o placebo. Desta forma, a memória de longo prazo para identidade visual foi relacionada à quão bem os voluntários recordavam os estímulos na recordação imediata.

Tendo em vista que o paradigma de Postma et al. (2004) foi seguido estritamente, não foi avaliada a retenção por períodos mais longos. Sendo assim, não foi possível determinar se a vantagem deste tipo de memória para identidade de objetos seria sustentada por intervalos maiores que os 3 minutos sugeridos, como observado na recordação da história. Em todo o caso, a recordação imediata de história e estímulos visuais parecem ser afetados de maneira diferente pelo donepezil. A vantagem na memorização de estímulos visuais possivelmente se deve à melhora no processamento visual (ver Furey et al., 2008a) eliciado pela droga e observado como uma redução no IT. Isso também pode estar relacionado com a melhora encontrada em mecanismos executivos, porque mesmo tarefas visuoespaciais simples parecem implicar o funcionamento do executivo central (Baddeley et al., 1999; Miyake et al., 2001; Repovs & Baddeley, 2006).

O aumento na memorização da identidade dos objetos parecem também ter determinado o melhor posicionamento de objetos na condição combinada no grupo donepezil, pois quando as medidas foram covariadas nessas análises, os efeitos de tratamentos e retardo desapareceram. Parece que o donepezil permite a retenção da identidade de objetos em conjunto com a sua posição espacial, ou seja, uma integração de informações que depende do retentor episódico da memória operacional, um componente que se sugere estar envolvido nos benefícios cognitivos visuoespaciais induzidos por esse composto (Grön et al., 2005). Isto ajusta-se bem com as hipóteses de Hasselmo & Stern (2006), que propõem que mecanismos colinérgicos em estruturas parahipocámpais são responsáveis pela codificação, integração e armazenamento de informações de múltiplas modalidades que podem ser transferidas para a memória episódica de longo prazo. Contudo, a falta de efeitos do donepezil na memorização imediata da história e no *digit span* na

ordem direta (Baddeley, 2000; Baddeley & Wilson, 2002) sugere que o donepezil não beneficia a informação fonológica/verbal na memória operacional. Com efeito, o *digit span* na ordem direta não se mostrou alterado por outras manipulações colinérgicas (p. ex. Rusted, 1988; Grön et al., 2006).

Quanto às relações entre a acetilcolina e a memória operacional espacial, Thomas et al. (2008) propuseram que a modulação colinérgica altera a codificação da memória e a eficácia da recordação. Os nossos achados na condição posição mostraram ambos os efeitos. A proximidade da significância dos efeitos da interação entre tratamento, retardo e tempo indicaram um padrão complexo de resultados, possivelmente devido à grande queda no desempenho no grupo placebo na recordação imediata no tempo 2, que aproximou-se de um efeito solo. A recordação tardia da condição posição espacial também foi melhorada após a ingestão do donepezil no tempo 1, mas esta vantagem não foi observada no tempo 2.

Nesse contexto é importante lembrar que o grupo donepezil melhorou a memória para identidade de estímulos e para sua localização sem ter alterado a capacidades de reconstrução dos padrões apresentados, avaliada por meio da tarefa controle do programa *Object Relocation*, a condição Cópia, tampouco desempenho psicomotor avaliado pelo teste de cópia de símbolos.

O humor positivo induzido pelo donepezil foi reportado antes e depois da administração crônica (Burt, 2000; Khateb et al., 2005; Cummings et al., 2006; Risch et al., 2006; Devi et al., 2007), mas tem sido ignorado na maior parte dos estudos com doses agudas. Como há evidência ampla de que o afeto, ou humor positivo, comparado ao negativo e neutro, tem influência em uma larga variedade de processos cognitivos (ver Dreisbach 2006), o humor positivo induzido por donepezil pode ter estado em parte relacionado às melhoras cognitivas observadas. Assim, alterações de humor por agentes colinérgicos devem ser levadas em consideração quando da avaliação de mudanças cognitivas.

Em contraste com as tarefas do paradigma *Object Relocation*, e o teste das figuras idênticas, que envolvem recordação de estímulos (visual e espacial) estáticos, nenhuma modificação nas tarefas blocos de Corsi ordem

direta e inversa foi observada no grupo donepezil. Essas últimas tarefas foram pouco usadas na literatura envolvendo a modulação colinérgica, embora em um trabalho tenham se mostrado insensíveis a manipulações semelhantes (Grön et al., 2006) como ocorreu aqui. A tarefa blocos de Corsi difere das acima citadas tarefas estáticas, contudo, pois envolve além da manutenção da informação espacial na memória operacional, o seqüenciamento dessas posições (“caminhos” entre blocos), ou informação dinâmica (ver Pickering et al., 2001). Assim, parece importante, quando são considerados os efeitos espaciais das drogas colinérgicas, levar em consideração que a memória operacional visuoespacial pode ser fracionada em operações que envolvem informações estáticas e dinâmicas, bem como informações visuais e espaciais (ver Pickering, 2001; Pickering et al., 2001). Os nossos resultados sugerem que as manipulações colinérgicas alteram o processamento de informações visuais estáticas ao invés de dinâmicas na memória operacional, uma hipótese que deve ser confirmada em novos trabalhos desenhados para responder essa questão.

O esforço para determinar especificamente quais receptores colinérgicos medeiam os efeitos cognitivos observados aqui é limitado em consequência do mecanismo da ação de donepezil que atua inibindo o esgotamento da acetilcolina lançado endogenamente. Por conseguinte, não é possível determinar diretamente em cada caso de alteração cognitiva se o donepezil atuou por sua ação em receptores nicotínicos ou muscarínicos. Contudo, foi proposto que os receptores muscarínicos e nicotínicos interagem funcionalmente de forma sinérgica, em particular na realização de tarefas que envolvem a memória operacional e tarefas de atenção (Green et al., 2005; Ellis et al., 2006), portanto no presente caso o donepezil deve ter tido um efeito em ambos os receptores, ao menos nas alterações visuoespaciais encontradas.

Em suma, a administração oral da dose aguda de 5 mg do donepezil em voluntários jovens melhorou o humor, a memória episódica verbal, memória da posição espacial, aumentou o processamento visual imediato e a recordação de estímulos estáticos visuoespaciais e a junção da identidade do objeto com sua localização no espaço. Com relação às vias colinérgicas visuoespaciais, verificamos que tanto a via relacionada com a identidade do objeto “via o quê”, quanto a via responsável pela sua localização

no espaço “via onde/ como”, foram influenciadas positivamente após a administração do donepezil. Esses benefícios foram observados antes e no pico de concentração plasmático. Além disso, a melhora na tarefa empregada para avaliar o executivo central da memória operacional foi observada apenas no tempo referente ao pico de concentração plasmático teórico (tempo 2). Concluímos que uma para uma compreensão do potencial nootrópico completo do donepezil após administração aguda deve haver avaliação de seus efeitos em tempos próximos ao pico de absorção teórico da droga.

## 9. CONCLUSÃO

Conclusão geral:

O curso temporal dos efeitos cognitivos de doses orais únicas de 5 mg de donepezil em jovens saudáveis, avaliado por meio de testagem em dois momentos após a ingestão do medicamento, mostrou que para a obtenção dos efeitos nootrópicos completos do donepezil deve haver avaliação em tempo próximo ao pico de absorção teórico da droga.

Conclusões específicas:

Uma dose aguda de 5 mg de donepezil:

1. Melhorou a memória operacional visuoespacial estática, funcionamento do executivo central e do retentor episódico para material visuoespacial estático, mas não a memória operacional fonológica;
2. Melhorou a memória episódica verbal e visuoespacial estática;
3. Melhorou o tempo de inspeção visual, embora tenha havido indicação de desenvolvimento de tolerância aguda no pico de absorção teórico da droga;
4. Melhorou habilidades visuoespaciais, em especial as habilidades de velocidade de percepção (teste de figuras idênticas), transformação espacial (teste de rotações de cartões) e visualização (teste de dobradura), embora em alguns casos somente como tendência.
5. Melhorou o processamento de material visuoespacial estático considerando a identidade de objetos (vias “do o quê”) e sua posição no espaço (via “de como/onde”), tanto imediata como tardiamente.

## REFERÊNCIAS

- Andrade J, Meudell P. Short report: is spatial information encoded automatically in memory? *Q. J. Exp. Psychol.* 1993;46:365-375
- [Asselen M, Kessels RP, Kappelle LJ, Postma A.](#) Categorical and coordinate spatial representations within object-location memory. *Cortex.* 2008;44:249-256
- Baddeley AD e Hitch G. Working Memory. In: Bower, G. – Recent advances in learning and motivation. Vol. 8, New York, Academic Press, 1974
- [Baddeley A.](#) Working memory and executive control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1996;351:1397-1403
- Baddeley A. Human Memory Theory and Practice. Revised Edition. Psychology Press. Taylor & Francis Group. 1998
- Baddeley AD, Cocchini G, Della Sala S, Logie RH, Spinnler H () Working memory and vigilance: Evidence from normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Cog* 1999;41:87–108
- Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences.* 2000;4:417-423
- Baddeley A, Wilson B. Prose recall and amnesia: implications for the structure of working memory. [Neuropsychologia](#) 2002;40:1737-1743
- Baddeley A *Working memory: Thought and Action.* Oxford, Oxford University Press 2007
- Beglinger LJ, Gaydos BL, Kareken DA, Tangphao-Daniels O, Siemers ER, Mohs RC. Neuropsychological test performance in healthy volunteers before and after donepezil administration. *J Psychopharmacol* 2004;18:102-108
- Beglinger LJ, Tangphao-Daniels O, Kareken DA, Zhang L, Mohs R, Siemers ER Neuropsychological test performance in healthy elderly volunteers before and after donepezil administration: a randomized, controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:159-165

Bentley P, Vuilleumier P, Thiel MC, Driver J, Dolan RJ. Effects of attention and emotion on repetition priming and their modulation by cholinergic enhancement. *Journal of Neurophysiol* 2003;90:1171-1181

[Bentley P, Husain M, Dolan RJ](#). Effects of cholinergic enhancement on visual stimulation, spatial attention, and spatial working memory. *Neuron*. 2004;41:969-982

Bentley P, Driver J, Dolan RJ Cholinesterase inhibition modulates visual and attentional brain responses in Alzheimer's disease and health. [Brain](#). 2008;131:409-424

Brenner GM. *Pharmacology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 2000.

Bozzali M, MacPherson SE, Dolan RJ, Shallice T. Left prefrontal cortex control of novel occurrences during recollection: a psychopharmacological study using scopolamine and event-related fMRI. *NeuroImage* 2006;33:286-295

Carroll JB. *Human Cognitive Abilities: a Survey of Factor-analytic Studies*. Cambridge University Press: New York 1993

Correa DD, Gorenstein C. Bateria de testes de memória. Parte 1: critérios de elaboração e avaliação. *Arq Bras Psicol* 1988a;38:24-35

Correa DD, Gorenstein C. Bateria de testes de memória. Parte 2: critérios de elaboração e avaliação. *Arq Bras Psicol* 1988b;40: 42-53

Cowan N. What are the differences between long-term, short term, and working memory? W.S. Sossin, J.-C.Lacaille, V.F. Castellucci & S. Belleville (Eds.) *Progress in Brain Research*, Vol. 169, 2008

[Cummings JL, McRae T, Zhang R](#). Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. [Am J Geriatr Psychiatry](#) 2006;14:605-612

Curran HV, Pooviboonsuk P, Dalton JA, Lader MH. Differentiating the effects of centrally acting drugs on arousal and memory: an event-related potential study of scopolamine, lorazepam and diphenhydramine [Psychopharmacology](#) 1998;135:27-36



- Curran VH. Psychopharmacological perspectives on memory. In: Tulving E, Craik FIM (eds). The handbook of memory. Oxford University Press, Oxford, 2000;539-556
- Deary I, Stough C. Intelligence and inspection time. Achievements, prospects, and problems. *Am Psychologist* 1996;51:599-608
- Della Sala S, Gray C, Baddeley A, Allamano N, Wilson L. Pattern span: a tool for unwinding visuo-spatial memory 1999; 37:1189-1199
- Dehaene S, Changeux JP, Naccache L, Sackur J, Sergent C. Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy. [Trends Cogn Sci](#). 2006;10:204-211
- [Devi G](#), [Massimi S](#), [Schultz S](#), [Khosrowshahi L](#), [Laakso UK](#). A double-blind, placebo-controlled trial of donepezil for the treatment of menopause-related cognitive loss. [Gend Med](#) 2007;4:352-8
- Dooley M, Lamb HM. Donepezil: a review. *Drugs & Aging* 2000;16:199-226
- [Dreisbach G](#). How positive affect modulates cognitive control: the costs and benefits of reduced maintenance capability. [Brain Cogn](#) 2006;60:11-9
- Edginton T, Rusted JM. Separate and combined effects of scopolamine and nicotine on retrieval-induced forgetting. [Psychopharmacology \(Berl\)](#) 2003;170:351-357
- [Egeth HE](#), [Yantis S](#). Visual attention: control, representation, and time course. [Annu Rev Psychol](#). 1997;48:269-297
- [Ellis JR](#), [Ellis KA](#), [Bartholomeusz CF](#), [Harrison BJ](#), [Wesnes KA](#), et al. Muscarinic and nicotinic receptors synergistically modulate working memory and attention in humans. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9:175-189
- Ekstrom RB, French JW, Harman HH. Cognitive factors: Their identification and replication. *Multivariate Behavioral Research Monographs* 1979;79:3-84
- Everitt BJ, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. [Annu Rev Psychol](#). 1997;48:649-84

- Freo U, Pizzolato G, Dam M, Ori C, Battistin L. A short of cognitive and functional neuroimaging studies of cholinergic drugs: implications for therapeutic potentials. *J Neural Transm* 2002;109:857-70
- [FitzGerald DB](#), [Crucian GP](#), [Mielke JB](#), [Shenai BV](#), et al. Effects of donepezil on verbal memory after semantic processing in healthy older adults. *Cogn Behav Neurol* 2008;21:57-64
- [Forlenza OV](#). Pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Rev. psiquiatr. clín.* 2005;32:137-148
- Friedman JI. Cholinergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia: focus on cholinesterase inhibitors and muscarinic agonists. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174:45-53
- [Furey ML](#), [Pietrini P](#), [Alexander GE](#), [Mentis MJ](#), [Szczepanik J](#), et al. Time course of pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of physostigmine assessed by functional brain imaging in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 2000a;66:475-481
- [Furey ML](#), [Pietrini P](#), [Haxby JV](#). Cholinergic enhancement and increased selectivity of perceptual processing during working memory. *Science* 2000b;290:2315-2359
- Furey ML, Ricciardi E, Schapiro MB, Rapoport SI, Pietrini P. Cholinergic enhancement eliminates modulation of neural activity by task difficulty in prefrontal cortex during working memory. *J Cog Neurosc.* 2008a;20:1-12
- [Furey ML](#), [Pietrini P](#), [Haxby JV](#), [Drevets WC](#). Selective effects of cholinergic modulation on task performance during selective attention. *Neuropsychopharmacology* 2008b;33:913-923
- Gorenstein C, Andrade L. Validation of Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1996;29:453-457.
- Green A, Ellis KA, Ellis J, Bartholomeusz CF, Susan I, et al. Muscarinic and nicotinic receptor modulation of object and spatial n-back working memory in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005;81:575-584

- Grön G, Kirstein M, Thielscher A, Riepe MW, Spitzer M. Cholinergic enhancement of episodic memory in healthy young adults. *Psychopharmacology* 2005;182:170-179
- Grön G, Brandenburg I, Wunderlich AP, Riepe MW. Inhibition of hippocampal function in mild cognitive impairment: targeting the cholinergic hypothesis. *Neurobiol Aging* 2006;27:78-87
- Guimarães FS. Escalas analógicas visuais na avaliação de estados subjetivos. *Psiqu Clin*. 1998;25:217-222
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 9ª. Ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1996.
- Hasher L, Zacks RT. Automatic and effortful processes in memory. *J Exp Psychol Gen*. 1979;108:356-388.
- [Hasselmo ME](#), [Stern CE](#). Mechanisms underlying working memory for novel information. [Trends Cogn Sci](#). 2006;10:487-493
- Hegarty M, Shah P, Miyake A. Constraints on using the dual-task methodology to specify the degree of central executive involvement in cognitive tasks. [Mem Cognit](#). 2000;28:376-385
- [Hutchison CW](#), [Nathan PJ](#), [Mrazek L](#), [Stough C](#). Cholinergic modulation of speed of early information processing: the effect of donepezil on inspection time. [Psychopharmacology \(Berl\)](#). 2001;155:440-452
- [Jann MW](#), [Shirley KL](#), [Small GW](#). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. [Clin Pharmacokinet](#) 2002;41:719-739
- Kamboj SK, Curran HV. Neutral and emotional episodic memory: global impairment after lorazepam or scopolamine. [Psychopharmacology \(Berl\)](#) 2006;188:482-488
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Princípios da neurociência*. Ed Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, 2003
- [Khateb A](#), [Ammann J](#), [Annoni JM](#), [Diserens K](#). Cognition-enhancing effects of donepezil in traumatic brain injury. [Eur Neurol](#) . 2005;54:39-45

- Kessels RPC, Postma A, deHaan EHF. Object Location: a program for setting up, running, and analyzing experiments on memory for object locations. *Behav Res Met Instr Comput.* 1999;31:423-428
- [Kessels RP](#), [Postma A](#), [Kappelle LJ](#), [de Haan EH](#). Spatial memory impairment in patients after tumour resection: evidence for a double dissociation. [J Neurol Neurosurg Psychiatr.](#) 2000;69:389-391
- Koontz JMA, Baskys AMD. Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Alz Dis Dem.* 2005;20:295-302
- Lefkowitz RJ, Hoffman BB, Taylor P. The autonomic and somatic motor nervous systems. In. Gilman, A.G.; Ruddon RW, Molinoff PB, Limbird LE e Hardman JG; eds. *The pharmacological basis of therapeutics.* New York. Macgraw-Hill, 1996;p. 105-139
- Logie RH. *Visuo-Spatial working memory.* Hove: Lawrence Erlbaum Associates Ltd. 1995
- Machado ABM. *Neuroanatomia funcional, 2a. ed.* Editora Atheneu. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte, 2005
- [Malouf R](#), [Birks J](#). Donepezil for vascular cognitive impairment. [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2004;1:CD004395
- [Meinke A](#), [Thiel CM](#), [Fink GR](#). Effects of nicotine on visuo-spatial selective attention as indexed by event-related potentials. [Neuroscience](#) 2006;141:201-12
- Mesulan MM. Structure and function of cholinergic pathways in the cerebral cortex, limbic system, basal ganglia, and thalamus of the human brain. In. Broom, F.E. & Kupfer, D.J., *Psychopharmacol.*, New York. Raven Press, p.135-146, 1995
- Müller NG, Knight RT. The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. [Neuroscience.](#) 2006;139:51-58
- Mumenthaler MS, Yesavage JA, Taylor JL, O'Hara R, Friedman L, Lee H, Kraemer HC. Psychoactive drugs and pilot performance: a comparison of nicotine, donepezil, and alcohol effects. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1366-1373

- Miyake A, Friedman NP, Rettinger DA, Shah P, Hegarty M. How are visuospatial working memory, executive functioning, and spatial abilities related? A latent-variable analysis. *J Exp Psychol Gen.* 2001;130:621-640
- Mintzer MZ, Griffiths RR. A triazolam/amphetamine dose-effect interaction study: dissociation of effects on memory versus arousal. [Psychopharmacology \(Berl\)](#) 2007;192:425-440
- [Nagy CF](#), [Kumar D](#), [Cullen EI](#), [Bolton WK](#), [Marbury TC](#), et al. Steady-state pharmacokinetics and safety of donepezil HCl in subjects with moderately impaired renal function. [Br J Clin Pharmacol.](#) 2004;1:18-24
- [Nathan PJ](#), [Stough C](#). Inspection time: a neuropsychophysiological test for measuring the functional integrity of the cholinergic system. [Med Hypotheses.](#) 2001;57:759-60
- Newhouse PA, Potter A, Corwin J, Lenox R. Age-related effects of the nicotinic antagonist mecamylamine on cognition and behavior. *Neuropsychopharmacology*, 1994;10:93-107
- Norman DA, Shallice T. Attention to action: willed and automatic control of behavior. In *Consciousness* 1986
- Paterson D, Nordberg A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain. [Prog Neurobiol.](#) 2000;61:75-111
- Parrott AC. The effects of transdermal scopolamine and four dose levels of the oral scopolamine (0.15, 0.3, 0.6 and 1.2 mg) upon psychological performance. *Psychopharmacology* 1986;89:347-354
- Perlis ML, Smith MT, Orff HJ, Andrews PJ, Gillin JC, et al. The effects of orally administered cholinergic agonist on REM sleep in major depression. *Society of Biological Psychiatry* 2001;51:457-462
- Picciotto MR, Brunzell DH, Caldarone BJ. Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. [Neuroreport.](#) 2002;13:1097-106
- Pickering SJ, Gathercole SE, Hall M, Lloyd SA. Development of memory for pattern and path: Further evidence for the fractionation of visual and spatial short-term memory. *Quart J Exp Psychol.* 2001;54A:397-420

- Pompéia S, Pradella-Hallinan M, Manzano GM, Bueno OF. Effects of lorazepam on visual perceptual abilities. [Hum Psychopharmacol](#). 2008;23:183-192
- Postma A, Izendoorn R, Haan EHF. Sex differences in object location memory. *Brain Cogn*. 1998;36:334-345
- [Postma A](#), [Jager G](#), [Kessels RP](#), [Koppeschaar HP](#), [van Honk J](#). Sex differences for selective forms of spatial memory. [Brain Cogn](#). 2004;54:24-34
- Postma A, Kessels RPC, van Asselen M. How the brain remembers and forgets where things are: the neurocognition of object-location memory. *Neurosc Biobehav Rev*. 2008;32:1339-1345
- Postma A, Antonides R, Wester AJ, Kessels RPC. Spared unconscious influences of spatial memory in diencephalic amnesia. *Exp Brain Research* (in press).
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacologia*, 5a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.
- Rasch BH, Born J, Gais S. Combined blockade of cholinergic receptors shifts the brain from stimulus encoding to memory consolidation. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2006;18:793-802
- [Repovs G](#), [Baddeley A](#). The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. [Neuroscience](#) 2006;139:5-21
- [Risch SC](#), [Horner MD](#), [McGurk SR](#), [Palecko S](#), [Markowitz JS](#), et al. Donepezil effects on mood in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. [Int J Neuropsychopharmacol](#). 2006;9:603-605
- Rogers SL e Friedhoff LT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following single oral doses. [Br J Clin Pharmacol](#). 1998;46:1-6
- Rusted JM. Dissociative effects of scopolamine on working memory in healthy young volunteers. [Psychopharmacology \(Berl\)](#) 1988;96:487-92
- [Rusted JM](#), [Warburton DM](#). The effects of scopolamine on working memory in healthy young volunteers. [Psychopharmacology](#) 1988;96:145-152

- Rusted JM, Eaton-Williams P. Distinguishing between attentional and amnesic effects in information processing: the separate and combined effects of scopolamine and nicotine on verbal recall. *Psychopharmacology* 1991;104:363-366
- Rusted JM, Eaton-Williams P, Warburton DM. A comparison of the effects of scopolamine and diazepam on working memory. *Psychopharmacology* 1991;105:442-445
- Rusted JM, Graupner L, Tennant A, Warburton DM. Effortful processing is a requirement for nicotine-induced improvements in memory. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;138:362-368
- Rusted JM, Alvares T. Nicotine effects on retrieval-induced forgetting are not attributable to changes in arousal. [Psychopharmacology \(Berl\)](#) 2008;196:83-92
- [Schmeichel AM](#), [Buchhalter LC](#), [Low PA](#), [Parisi JE](#), [Boeve BW](#), [Sandroni P](#), [Benarroch EE](#). Mesopontine cholinergic neuron involvement in Lewy body dementia and multiple system atrophy. [Neurology](#) 2008;70:368-373
- [Shigeta M](#), [Homma A](#). Donepezil for Alzheimer's disease: pharmacodynamic, pharmacokinetic, and clinical profiles. [CNS Drug Rev.](#) 2001;7:353-368
- Squire LR. Declarative and non-declarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. In D.L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory systems*. Cambridge, MA:MIT Press.1994, 203-232
- Squire L, Kandel R. Memória: da mente às moléculas. Trad. De Carla Dalmaz e Jorge A. Quillfeldt. Porto Alegre: Artimed, 2003;13-241
- Stahl SM. Psicofarmacologia. Bases neurocientíficas e aplicações clínicas. MEDSI Editora Médica e Científica Ltda. 1998
- [Stough C](#), [Mangan G](#), [Bates T](#), [Frank N](#), [Kerkin B](#), [Pellett O](#). Effects of nicotine on perceptual speed. [Psychopharmacology](#) 1995;119:305-10
- Sun X, Zhang X, Chen X, Zhang P, Bao M, et al. Age-dependent brain activation during forward and backward digit recall revealed by fMRI. [NeuroImage](#) 2005;26:36-47

- [Tarawneh R](#), [Galvin JE](#). Distinguishing Lewy body dementias from Alzheimer's disease. [Expert Rev Neurother](#). 2007;7:1499-1516
- Thiel CM, Henson RN, Morris JS, Friston KJ, Dolan RJ. Pharmacological modulation of behavioral and neuronal correlates of repetition priming. [J Neurosci](#). 2001;21:6846-6852
- Thiel CM, Henson RN, Dolan RJ. Scopolamine but not lorazepam modulates face repetition priming: a psychopharmacological fMRI study. [Neuropsychopharmacology](#) 2002;27:282-292
- Thiel CM, Zilles K, Fink GR. Cerebral correlates of alerting, orienting and reorienting of visuospatial attention: an event-related fMRI study. [Neuroimage](#). 2004;21:318-328
- Thiel CM, Zilles K, Fink GR. Nicotine modulates reorienting of visuospatial attention and neural activity in human parietal cortex. [Neuropsychopharmacology](#) 2005;30:810-820
- [Thompson JC](#), [Stough C](#), [Ames D](#), [Ritchie C](#), [Nathan PJ](#). Effects of the nicotinic antagonist mecamylamine on inspection time. [Psychopharmacology \(Berl\)](#) 2000;150:117-119
- [Thompson JC](#), [Wilby G](#), [Stough C](#). The effects of transdermal nicotine on inspection time. [Hum Psychopharmacol](#). 2002;17:157-161
- [Thomas E](#), [Snyder PJ](#), [Pietrzak RH](#), [Jackson CE](#), [Bednar M](#), et al. Specific impairments in visuospatial working and short-term memory following low-dose scopolamine challenge in healthy older adults. [Neuropsychologia](#) 2008;46:2476-2484
- Timothy Buschman, Miller EK. Top-Down Versus Bottom-Up Control of Attention in the Prefrontal and Posterior Parietal Cortices. [Science](#) 2007;315:1860-1862
- Buschman TJ, Miller EK. Top-Down Versus Bottom-Up Control of Attention in the Prefrontal and Posterior Parietal Cortices [Science](#) 2007;315:1860-1862



- Tulving E. Episodic and semantic memory. In: Tulving, E. & Donaldson, W. – Organization of memory. New York, Academic Press, 1972
- Vandierendonck A, Kemps E, Fastame MC, Szmalec A. Working memory components of the corsi block test. *British Journal of Psychology* 2004;95: 57-79
- Vossels et al., 2008
- Warburton DM, Rusted JM. Cholinergic Control of Cognitive Resources. *Neuropsychobiology* 1993;28:43-46
- Wastek GJ, Yamamura HI. Biochemical Characterization of the Muscarinic Cholinergic Receptor in Human Brain: Alterations in Huntington's Disease. *Molecular Pharmacology*, Vol 14, 768-780, Copyright © 1978 by the American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics
- Wechsler DA (1955) Manual for the Wechsler adult intelligence scale. London, National Foundation for Educational Research*
- Wezenberg E, Verkes RJ, Sabbe BGC, Ruijt GSF, Hulstijn W. Modulation of memory and visuospatial processes by biperiden and rivastigmine in elderly health subjects. *Psychopharmacology* 2005;181:582-594
- Wilkinson DG. The pharmacology of donepezil: a new treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 1999;1:121-35
- Zanini A C, Oga S. *Farmacologia Aplicada*. Atheneu Editora São Paulo. 4ª. Ed. 1989

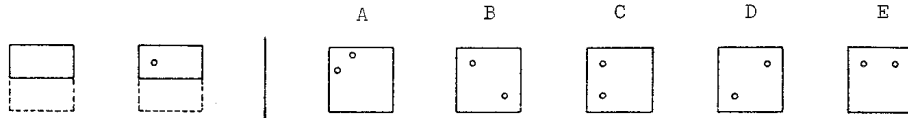
# ANEXOS

Name \_\_\_\_\_

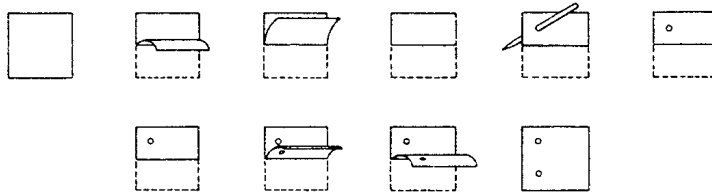
PAPER FOLDING TEST — VZ-2

In this test you are to imagine the folding and unfolding of pieces of paper. In each problem in the test there are some figures drawn at the left of a vertical line and there are others drawn at the right of the line. The figures at the left represent a square piece of paper being folded, and the last of these figures has one or two small circles drawn on it to show where the paper has been punched. Each hole is punched through all the thicknesses of paper at that point. One of the five figures at the right of the vertical line shows where the holes will be when the paper is completely unfolded. You are to decide which one of these figures is correct and draw an X through that figure.

Now try the sample problem below. (In this problem only one hole was punched in the folded paper.)



The correct answer to the sample problem above is C and so it should have been marked with an X. The figures below show how the paper was folded and why C is the correct answer.



In these problems all of the folds that are made are shown in the figures at the left of the line, and the paper is not turned or moved in any way except to make the folds shown in the figures. Remember, the answer is the figure that shows the positions of the holes when the paper is completely unfolded.

Your score on this test will be the number marked correctly minus a fraction of the number marked incorrectly. Therefore, it will not be to your advantage to guess unless you are able to eliminate one or more of the answer choices as wrong.

You will have 3 minutes for each of the two parts of this test. Each part has 1 page. When you have finished Part 1, STOP. Please do not go on to Part 2 until you are asked to do so.

Part 1 (3 minutes)

				A	B	C	D	E
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								

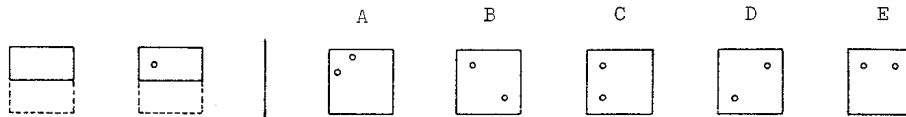
Part 2 (5 minutes)

		A	B	C	D	E
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						

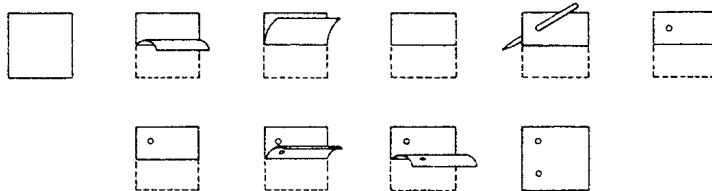
## PAPER FOLDING TEST — VZ-2

In this test you are to imagine the folding and unfolding of pieces of paper. In each problem in the test there are some figures drawn at the left of a vertical line and there are others drawn at the right of the line. The figures at the left represent a square piece of paper being folded, and the last of these figures has one or two small circles drawn on it to show where the paper has been punched. Each hole is punched through all the thicknesses of paper at that point. One of the five figures at the right of the vertical line shows where the holes will be when the paper is completely unfolded. You are to decide which one of these figures is correct and draw an X through that figure.

Now try the sample problem below. (In this problem only one hole was punched in the folded paper.)



The correct answer to the sample problem above is C and so it should have been marked with an X. The figures below show how the paper was folded and why C is the correct answer.



In these problems all of the folds that are made are shown in the figures at the left of the line, and the paper is not turned or moved in any way except to make the folds shown in the figures. Remember, the answer is the figure that shows the positions of the holes when the paper is completely unfolded.

Your score on this test will be the number marked correctly minus a fraction of the number marked incorrectly. Therefore, it will not be to your advantage to guess unless you are able to eliminate one or more of the answer choices as wrong.

You will have 3 minutes for each of the two parts of this test. Each part has 1 page. When you have finished Part 1, STOP. Please do not go on to Part 2 until you are asked to do so.

Part 1 (3 minutes)

				A	B	C	D	E
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								

Part 2 (5 minutes)

		A	B	C	D	E
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						



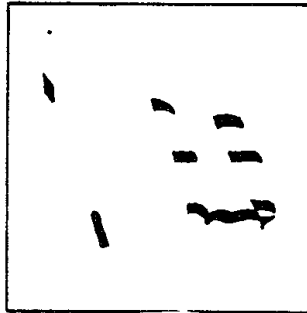
Name \_\_\_\_\_

GESTALT COMPLETION TEST -- CS-1

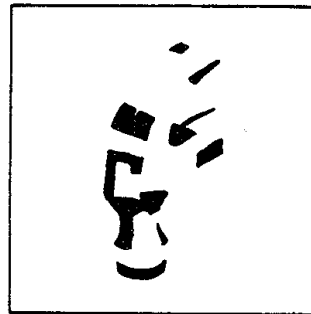
This is a test of your ability to see a whole picture even though it is not completely drawn. You are to use your imagination to fill in the missing parts.

Look at each incomplete picture and try to see what it is. On the line under each picture, write a word or two to describe it.

Try the sample pictures below:



1. \_\_\_\_\_



2. \_\_\_\_\_

Picture 1 is a flag and picture 2 is a hammer head.

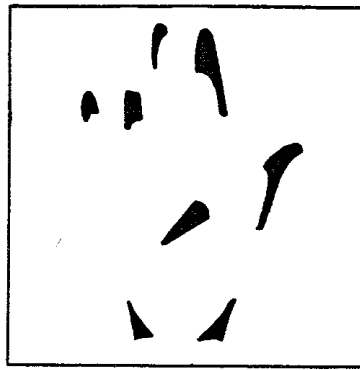
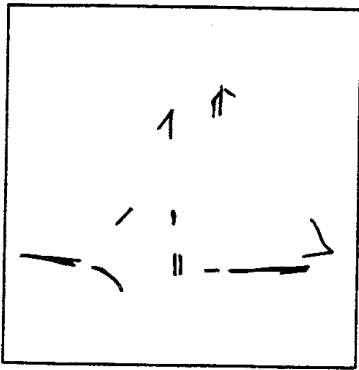
Your score on this test will be the number of pictures identified correctly. Even if you are not sure of the correct identification, it will be to your advantage to guess. Work as rapidly as you can without sacrificing accuracy.

You will have 2 minutes for each of the two parts of this test. Each part has two pages. When you have finished Part 1 (pages 2 and 3), STOP. Please do not go on to Part 2 until you are asked to do so.

DO NOT TURN THIS PAGE UNTIL ASKED TO DO SO

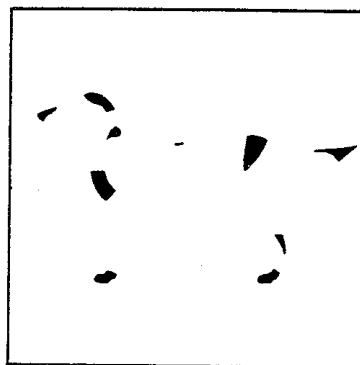
Copyright © 1962 and 1975 by Educational Testing Service. All rights reserved.

Part 1 (2 minutes)



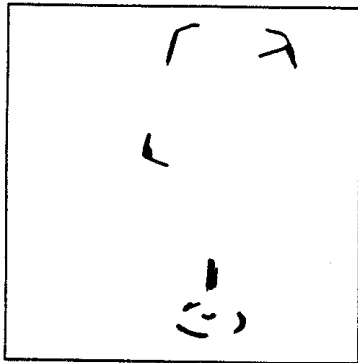
1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

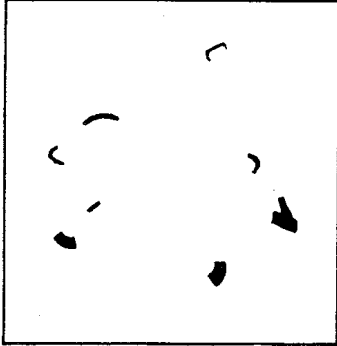


3. \_\_\_\_\_

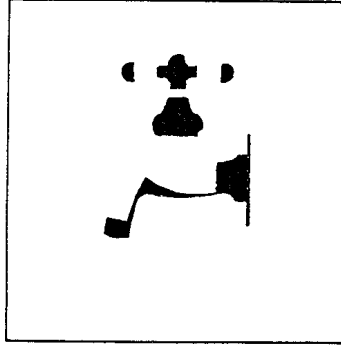
4. \_\_\_\_\_



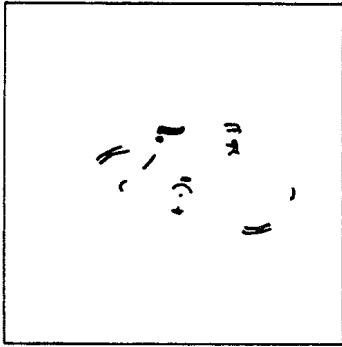
Part 1 (continued)



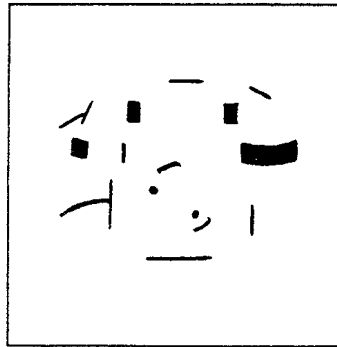
7. \_\_\_\_\_



8. \_\_\_\_\_



9. \_\_\_\_\_

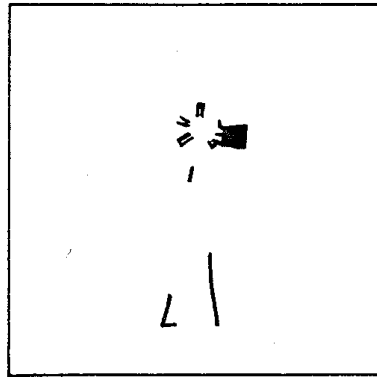


10. \_\_\_\_\_

Part 2 (2 minutes)



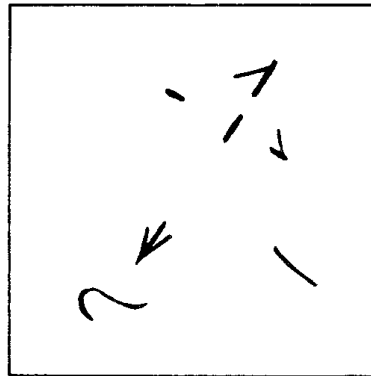
11. \_\_\_\_\_



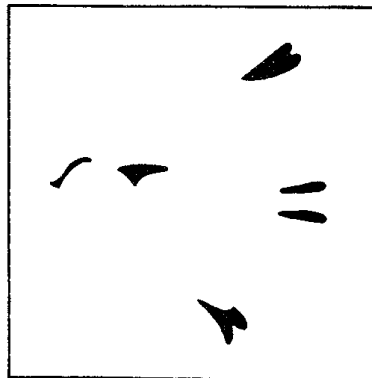
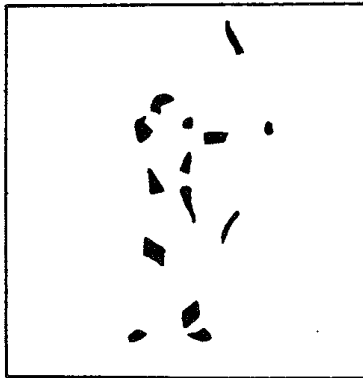
12. \_\_\_\_\_



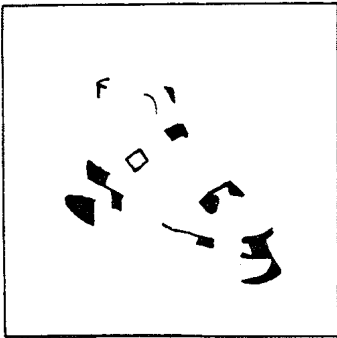
13. \_\_\_\_\_



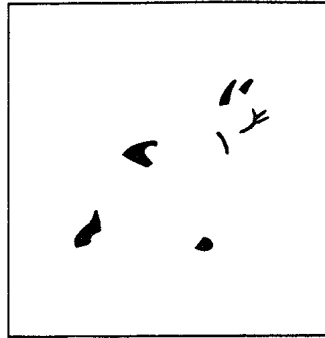
14. \_\_\_\_\_



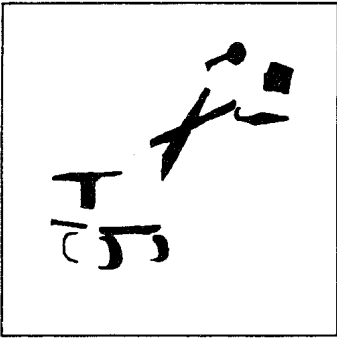
Part 2 (continued)



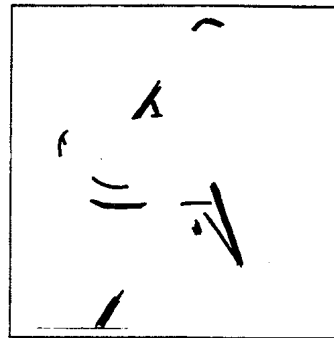
17. \_\_\_\_\_



18. \_\_\_\_\_



19. \_\_\_\_\_



20. \_\_\_\_\_

Name \_\_\_\_\_

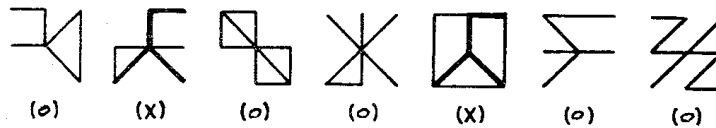
HIDDEN PATTERNS TEST -- CF-2 (Rev.)

How quickly can you recognize a figure that is hidden among other lines? This test contains many rows of patterns. In each pattern you are to look for the model shown below:

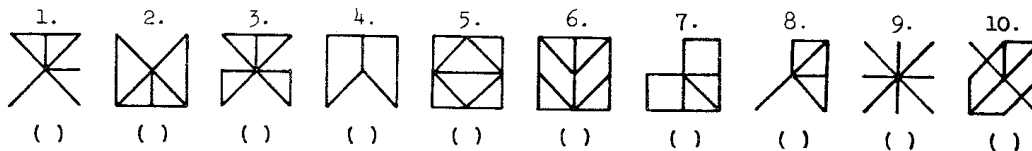


The model must always be in this position, not on its side or upside down.

In the next row, when the model appears, it is shown by heavy lines:



Your task will be to place an X in the space below each pattern in which the model appears and an 0 below the pattern where the model does not appear. Now, try this row:



You should have marked an X below patterns 1, 3, 4, 8, and 10, because they contain the model. You should have marked an 0 below patterns 2, 5, 6, 7, and 9 because they do not contain the model.

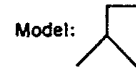
Your score on this test will be the number marked correctly minus the number marked incorrectly. Work as quickly as you can without sacrificing accuracy.

You will have 3 minutes for each of the two parts of this test. Each part has two pages. When you have finished Part 1, STOP. Please do not go on to Part 2 until you are asked to do so.

DO NOT TURN THIS PAGE UNTIL ASKED TO DO SO

Copyright © 1962 and 1975 by Educational Testing Service. All rights reserved.

Part 1 (3 minutes)



 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )
 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )
 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )
 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )
 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )
 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )
 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )	 ( )

## INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO, ESCALA TRAÇO.

Leia cada pergunta e faça um círculo em redor do número à direita que melhor indicar como você **geralmente se sente**.

Não gaste muito tempo numa única afirmação; tente dar a resposta que mais se aproxima de como você se sente **geralmente**.

---

### AVALIAÇÃO

Quase sempre.....4  
Frequentemente.....3

Às vezes.....2  
Quase nunca....1

---

- |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| 01. Sinto-me bem .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 02. Canso-me facilmente .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 03. Tenho vontade de chorar .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 04. Gostaria de poder ser tão feliz<br>quanto os outros parecem ser .....                           | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 05. Perco oportunidades porque não<br>consigo tomar decisões rapidamente .....                      | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 06. Sinto-me descansado .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 07. Sinto-me calmo(a), ponderado(a)<br>e senhor(a) de mim mesmo .....                               | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 08. Sinto que as dificuldades estão se acumulando<br>de tal forma que não as consigo resolver ..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 09. Preocupo-me demais com coisas sem<br>importância.....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Sou feliz .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Deixo-me afetar muito pelas coisas .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Não tenho muita confiança em mim mesmo(a) .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Sinto-me seguro .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Evito ter que enfrentar crises ou problemas .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Sinto-me deprimido .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Estou satisfeito(a) .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Às vezes idéias sem importância me entram<br>na cabeça e ficam me preocupando .....             | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Levo os desapontamentos tão a sério que não<br>consigo tirá-los da cabeça .....                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. Sou uma pessoa estável .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Fico tenso(a) e perturbado(a) quando penso<br>em meus problemas do momento .....                | 1 | 2 | 3 | 4 |



## QUESTIONÁRIO DE HISTÓRICO CLÍNICO E ESTADO FÍSICO

Este questionário tem por objetivo selecionar voluntários para o estudo realizado “Efeito do donepezil e da escopolamina na tarefa visuoespacial em voluntários jovens saudáveis”. Eles deverão preencher critérios rigorosos para participar do estudo, a saber: ser do sexo masculino, ter nível universitário (completo ou incompleto), peso e altura proporcionais ( $\text{peso}/\text{altura}^2$  entre 20 e 25), ser saudáveis, sem histórico de doenças neurológicas, psiquiátricas, ou abuso de drogas, não poderão ser consumidores de grandes quantidades de bebidas alcoólicas/drogas de abuso ou fumantes. Não devem, ainda, estar ingerindo nenhum tipo de medicamento psicotrópico (que age no sistema nervoso) na época do experimento.

Nome: \_\_\_\_\_

Tel.: \_\_\_\_\_;

Idade: \_\_\_\_\_

Peso : \_\_\_\_\_ Altura : \_\_\_\_\_

O português é a sua primeira língua? sim  não

Escolaridade: estudante universitário  Formado

Curso: \_\_\_\_\_

Você já foi voluntário da Sabine? sim  não

Você é canhoto? sim  não

Você se considera de boa saúde? sim  não

Você fuma? sim  não  Quanto: \_\_\_\_\_

Com que frequência você bebe? Quanto? \_\_\_\_\_

Você dorme bem? sim  não

Você pratica alguma atividade física? sim  não

Se sente bem quando se exercita? sim  não

Você está tomando alguma medicação? sim  não

Você tem algum problema de visão? sim  não

Tem visão: normal  corrigida

Você tem algum problema de audição? sim  não

Você tem se sentido muito deprimido ou ansioso ultimamente? sim  não

No geral, se considera mais deprimido ou ansioso que as outras pessoas? sim  não

Em caso positivo, acha que isso pode refletir alguma patologia? sim  não

### **Você já teve ou tem:**

Hipertensão? sim  não

Problemas de fígado (incluindo hepatite)? sim  não

Problemas respiratórios (incluindo tuberculose)? sim  não

Problemas renais? sim  não

Problemas hormonais (incluindo de tireóide) ? sim  não

Problemas neurológicos? sim  não

Já desmaiou? sim  não

Já teve convulsões (epilepsia)? sim  não

Problemas psiquiátricos? sim  não

Problemas de coração? sim  não

Diabete? sim  não

Glaucoma? sim  não

Alguma reação alérgica? sim  não

A que? \_\_\_\_\_

Já fez alguma cirurgias? sim  não

Qual? \_\_\_\_\_

Já ocorreu alguma morte súbita na família? sim  não

O quê e com quem ocorreu? \_\_\_\_\_

Deficiências de leitura, aprendizado, atenção ou hiperatividade? sim  não

Algum outro problema de saúde? \_\_\_\_\_

Obs.: \_\_\_\_\_

## Objetos

### Memória para objetos – versão 1



Cama.ico



Peixe.ico



Lâmpada.ico



Trem.ico



Banana.ico



Diamante.ico



Avião.ico



Sapo.ico



Máquina Fotográfica.ico



Livro.ico



Pilha.ico



Câmera.ico



Rosa.ico



Uva.ico



Helicóptero.ico



Rato.ico



Galinha.ico



Casa.ico



Seringa.ico



Cenoura.ico

### Memória para objetos – versão 2



Cabide.ico



Iglu.ico



Xadrez.ico



Cereja.ico



Caixa.ico



Presunto.ico



Canivete.ico



Fita.ico



Semáforo.ico



Morango.ico



Relógio.ico



Balão.ico



Tv.ico



Presente.ico



Hamburger.ico



Lápis.ico



Abacaxi.ico



Tinta.ico



Camelo.ico



Saleiro.ico

### Memória para Posição - versão 1



Escova de dente.ico

### Memória para Posição - versão 2

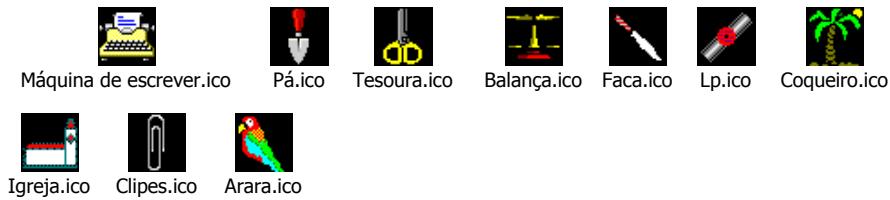


Sorvete.ico

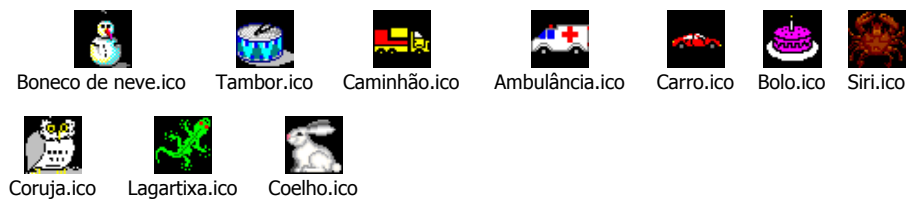
### Combinado - versão 1



### Combinado - versão 2



### Cópia - versão 1



### Cópia - versão 2





Balanceamento dos objetos

nome fig	n°	conj.	condição	n° letras
			Comb	
Cigarro	30	A		7
Iglu	58	A	Comb	4
Dados	39	A	Comb	5
Golfinho	40	A	Comb	8
folha	31	A	Comb	5
Lata	32	A	Comb	4
Melancia	76	A	Comb	9
Fita	114	A	Comb	4
Guarda-chuva	123	A	Comb	11
Maçã	81	A	Comb	4
média				6.1

nome fig	n°	conj.	condição	n° letras
Boneco de neve	110	A	Cópia	12
Tambor	41	A	Cópia	6
Caminhão	119	A	Cópia	8
Ambulância	2	A	Cópia	10
Carro	20	A	Cópia	5
Bolo	17	A	Cópia	4
Siri	34	A	Cópia	4
Coruja	82	A	Cópia	6
Lagartixa	70	A	Cópia	9
Coelho	97	A	Cópia	6
média				7

nome fig	n°	conj.	condição	n° letras
escova de dente	6	A	MemPos	14
escova de dente	6	A	MemPos	14
escova de dente	6	A	MemPos	14
escova de dente	6	A	MemPos	14
escova de dente	6	A	MemPos	14
escova de dente	6	A	MemPos	14
escova de dente	6	A	MemPos	14
escova de dente	6	A	MemPos	14
escova de dente	6	A	MemPos	14
escova de dente	6	A	MemPos	14
escova de dente	6	A	MemPos	14

nome fig	n°	conj.	condição
Máquina de escrever	121	B	Comb
Pá	105	B	Comb
Tesoura	104	B	Comb
Balança	103	B	Comb
Faca	62	B	Comb
LP	73	B	Comb
Coqueiro	84	B	Comb
Igreja	29	B	Comb
Clipes	86	B	Comb
Arara	87	B	Comb
média			

nome fig	n°	conj.	condição
Carta	69	B	Cópia
Âncora	3	B	Cópia
Bicicleta	10	B	Cópia
Queijo	25	B	Cópia
Chave	61	B	Cópia
Óculos	50	B	Cópia
Caminhão	119	B	Cópia
Joaninha	64	B	Cópia
Taça	36	B	Cópia
Pinguim	92	B	Cópia
média			

nome fig	n°	conj.	condição
sorvete	57	B	MemPo:
sorvete	57	B	MemPo:
sorvete	57	B	MemPo:
sorvete	57	B	MemPo:
sorvete	57	B	MemPo:
sorvete	57	B	MemPo:
sorvete	57	B	MemPo:
sorvete	57	B	MemPo:
sorvete	57	B	MemPo:
sorvete	57	B	MemPo:
sorvete	57	B	MemPo:

nome fig	n°	conj.	condição	n° letras
Cama	8	A	Memória	4
Peixe	44	A	Memória	5
Lâmpada	66	A	Memória	7
Trem	117	A	Memória	4
Banana	7	A	Memória	6
Diamante	38	A	Memória	8
Avião	94	A	Memória	5
Sapo	47	A	Memória	4
Máquina fotográfica	19	A	Memória	18
Livro	11	A	Memória	5
Pilha	96	A	Memória	5
Câmera	124	A	Memória	6
Rosa	99	A	Memória	4
Uva	51	A	Memória	3
Helicóptero	33	A	Memória	11
Rato	75	A	Memória	4
Galinha	28	A	Memória	7
Casa	56	A	Memória	4
Seringa	59	A	Memória	8
Cenoura	22	A	Memória	7
média				6,3

nome fig	n°	conj.	condiçã
cabide	54	B	Memória
Iglu	58	B	Memória
xadrez	27	B	Memória
cereja	26	B	Memória
caixa	14	B	Memória
presunto	53	B	Memória
canivete	63	B	Memória
Fita	114	B	Memória
semáforo	116	B	Memória
Morango	112	B	Memória
Relógio	1	B	Memória
Balão	6	B	Memória
TV	120	B	Memória
Presente	48	B	Memória
Hambúguer	52	B	Memória
Lápis	88	B	Memória
Abacaxi	91	B	Memória
Tinta	115	B	Memória
Camelo	18	B	Memória
Saleiro	100	B	Memória
média			

# DSST 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	escor e
×	□	=	—	□	o	L	⊥	∧	

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

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

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

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

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

## DSST 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	escor e
□	∧	⊥	o	—	=	L	×	□	

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

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

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

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

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



### DSST 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	escor e
⌋	=	⊥	—	o	L	×	⊔	∧	

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

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

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

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

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

## DSST 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	escor e
0	—	⌋	^	L	⌊	×	=	⊥	

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

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

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

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

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

## SCT 1

—	=	0	]	—	x	⊥	—	=	0	—	=	x	—	0	⊥	—	0	=	x	⊥	∧	0	=	x

π	—	⊥	=	]	π	x	∧	⊥	⊥	π	]	=	⊥	⊥	—	π	x	⊥	∧	0	]	π	⊥	∧

=	⊥	x	—	]	∧	0	⊥	]	—	⊥	⊥	x	∧	0	]	—	⊥	=	π	⊥	⊥	x	]	0

∧	—	⊥	=	π	—	⊥	0	]	x	∧	⊥	π	x	⊥	0	]	—	∧	=	⊥	x	∧	0	]

=	⊥	x	—	]	∧	0	⊥	]	—	⊥	⊥	x	∧	0	]	—	⊥	=	π	⊥	⊥	x	]	0

∧	—	⊥	=	π	—	⊥	0	]	x	∧	⊥	π	x	⊥	0	]	—	∧	=	⊥	x	∧	0	]

π	—	⊥	=	]	π	x	∧	⊥	⊥	π	]	=	⊥	⊥	—	π	x	⊥	∧	0	]	π	⊥	∧

=	⊥	x	—	]	∧	0	⊥	]	—	⊥	⊥	x	∧	0	]	—	⊥	=	π	⊥	⊥	x	]	0

∧	—	⊥	=	π	—	⊥	0	]	x	∧	⊥	π	x	⊥	0	]	—	∧	=	⊥	x	∧	0	]

π	—	⊥	=	]	π	x	∧	⊥	⊥	π	]	=	⊥	⊥	—	π	x	⊥	∧	0	]	π	⊥	∧

=	⊥	x	—	]	∧	0	⊥	]	—	⊥	⊥	x	∧	0	]	—	⊥	=	π	⊥	⊥	x	]	0

## SCT 2

—	x	⊥	∧	=	o	]	—	=	o	—	=	x	—	o	⊥	—	o	=	x	⊥	∧	o	=	x
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

=	⊥	x	—	]	∧	o	⊥	]	—	⊥	⊥	x	∧	o	]	—	⊥	=	π	⊥	⊥	x	]	o
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

∧	—	⊥	=	π	—	⊥	o	]	x	∧	⊥	π	x	⊥	o	]	—	∧	=	⊥	x	∧	o	]
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

π	—	⊥	=	]	π	x	∧	⊥	⊥	π	]	=	⊥	⊥	—	π	x	⊥	∧	o	]	π	⊥	∧
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

=	⊥	x	—	]	∧	o	⊥	]	—	⊥	⊥	x	∧	o	]	—	⊥	=	π	⊥	⊥	x	]	o
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

π	—	⊥	=	]	π	x	∧	⊥	⊥	π	]	=	⊥	⊥	—	π	x	⊥	∧	o	]	π	⊥	∧
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

=	⊥	x	—	]	∧	o	⊥	]	—	⊥	⊥	x	∧	o	]	—	⊥	=	π	⊥	⊥	x	]	o
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

∧	—	⊥	=	π	—	⊥	o	]	x	∧	⊥	π	x	⊥	o	]	—	∧	=	⊥	x	∧	o	]
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

=	⊥	x	—	]	∧	o	⊥	]	—	⊥	⊥	x	∧	o	]	—	⊥	=	π	⊥	⊥	x	]	o
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

∧	—	⊥	=	π	—	⊥	o	]	x	∧	⊥	π	x	⊥	o	]	—	∧	=	⊥	x	∧	o	]
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

π	—	⊥	=	]	π	x	∧	⊥	⊥	π	]	=	⊥	⊥	—	π	x	⊥	∧	o	]	π	⊥	∧
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

### SCT 3

⊥	—	∧	=	0	x	⊥	—	=	0	—	=	x	—	0	⊥	—	0	=	x	⊥	∧	0	=	x	

⊥	—	⊥	=	⊥	⊥	∧	⊥	⊥	⊥	⊥	=	⊥	⊥	—	⊥	x	⊥	∧	0	⊥	⊥	∧		

=	⊥	x	—	⊥	∧	0	⊥	⊥	—	⊥	⊥	x	∧	0	⊥	—	⊥	=	⊥	⊥	x	⊥	0	

⊥	—	⊥	=	⊥	⊥	∧	⊥	⊥	⊥	⊥	=	⊥	⊥	—	⊥	x	⊥	∧	0	⊥	⊥	∧		

=	⊥	x	—	⊥	∧	0	⊥	⊥	—	⊥	⊥	x	∧	0	⊥	—	⊥	=	⊥	⊥	x	⊥	0	

∧	—	⊥	=	⊥	—	⊥	0	⊥	x	∧	⊥	⊥	x	⊥	0	⊥	—	∧	=	⊥	x	∧	0	⊥

=	⊥	x	—	⊥	∧	0	⊥	⊥	—	⊥	⊥	x	∧	0	⊥	—	⊥	=	⊥	⊥	x	⊥	0	

∧	—	⊥	=	⊥	—	⊥	0	⊥	x	∧	⊥	⊥	x	⊥	0	⊥	—	∧	=	⊥	x	∧	0	⊥

=	⊥	x	—	⊥	∧	0	⊥	⊥	—	⊥	⊥	x	∧	0	⊥	—	⊥	=	⊥	⊥	x	⊥	0	

∧	—	⊥	=	⊥	—	⊥	0	⊥	x	∧	⊥	⊥	x	⊥	0	⊥	—	∧	=	⊥	x	∧	0	⊥

⊥	—	⊥	=	⊥	⊥	∧	⊥	⊥	⊥	⊥	=	⊥	⊥	—	⊥	x	⊥	∧	0	⊥	⊥	∧		

### SCT 4

L	x	⊥	∧	=	0	] —	=	0	—	=	x	—	0	L	—	0	=	x	L	∧	0	=	x

π	—	⊥	=	] π	x	∧	⊥	L	π	] =	⊥	L	—	π	x	⊥	∧	0	] π	⊥	∧		

=	L	x	—	] ∧	0	L	] —	⊥	L	x	∧	0	] —	⊥	=	π	L	⊥	x	] 0			

∧	—	L	=	π	—	⊥	0	] x	∧	L	π	x	⊥	0	] —	∧	=	L	x	∧	0	]	

=	L	x	—	] ∧	0	L	] —	⊥	L	x	∧	0	] —	⊥	=	π	L	⊥	x	] 0			

=	L	x	—	] ∧	0	L	] —	⊥	L	x	∧	0	] —	⊥	=	π	L	⊥	x	] 0			

∧	—	L	=	π	—	⊥	0	] x	∧	L	π	x	⊥	0	] —	∧	=	L	x	∧	0	]	

π	—	⊥	=	] π	x	∧	⊥	L	π	] =	⊥	L	—	π	x	⊥	∧	0	] π	⊥	∧		

=	L	x	—	] ∧	0	L	] —	⊥	L	x	∧	0	] —	⊥	=	π	L	⊥	x	] 0			

∧	—	L	=	π	—	⊥	0	] x	∧	L	π	x	⊥	0	] —	∧	=	L	x	∧	0	]	

π	—	⊥	=	] π	x	∧	⊥	L	π	] =	⊥	L	—	π	x	⊥	∧	0	] π	⊥	∧		

# MEMÓRIA PARA DSST 1

Atribua os símbolos da primeira linha aos números das linhas de baixo:

☐ = ☐ ⊥ ☐ − ☐ 0 ☐ L ☐ × ☐ ☐ ☐ Λ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	escor e

## MEMÓRIA PARA DSST 2

Atribua os símbolos da primeira linha aos números das linhas de baixo:

× □ = − □ ○ □ ⊥ ∩

1	2	3	4	5	6	7	8	9	escor e



## MEMÓRIA PARA DSST 3

Atribua os símbolos da primeira linha aos números das linhas de baixo:

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

1	2	3	4	5	6	7	8	9	escor e

## MEMÓRIA PARA DSST 4

Atribua os símbolos da primeira linha aos números das linhas de baixo:

L x L ^ □ = ⊥ — 0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	escor e

## DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Nome do estudo e instituição onde será realizado: “Manipulação de habilidades visuoespaciais através do uso agudo de drogas com propriedades colinomimética (donepezil) e anticolinérgica (escopolamina) em voluntários jovens saudáveis” a ser realizado na Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

2. O estudo do qual você irá participar tem a finalidade de avaliar os efeitos cognitivos, em sujeitos normais, de duas drogas de ação colinérgica (donepezil e escopolamina) em comparação com placebo (substância inerte, sem ação). Os resultados desse estudo servirão para determinar efeitos cognitivos específicos desses medicamentos.

Esse estudo foi submetido à aprovação da Comissão de Ética da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP e segue os princípios da Resolução 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, referente à regulamentação de estudos em seres humanos.

Os sujeitos desse experimento deverão ser do sexo masculino, ter nível universitário (completo ou incompleto), peso e altura proporcionais (peso/altura<sup>2</sup> entre 20 e 25), ser saudáveis, sem histórico de doenças neurológicas, abuso de drogas ou doenças psiquiátricas, e não consumidores de grandes quantidades de bebidas alcoólicas/drogas de abuso ou fumantes. Além disso, os voluntários não devem estar ingerindo nenhum tipo de medicamento psicotrópico (que age no sistema nervoso) ou hormônio, na época do experimento.

3. Os voluntários participarão de uma sessão na qual será administrado medicamento (donepezil ou escopolamina ou placebo). O estudo também será duplo-cego, isto é, nem você nem o experimentador serão informados de que substância você estará recebendo em cada dia.

Nos dias de teste você deverá chegar ao laboratório no horário proposto pela experimentadora após ter consumido uma refeição leve, com as quantidades usuais de cafeína. Você receberá a medicação ou placebo via oral em duas cápsulas, treinará diversos testes e será avaliado duas horas depois de ingerido a primeira cápsula - tempo necessário para que as drogas atinjam seu efeito máximo -. O teste terá duração aproximada de 4:30 hs. Ao final da sessão você será transportado para casa.

Nos dias de testes você deverá trazer óculos se tem problemas de visão, uma blusa de frio (os medicamentos podem torná-lo sonolento e alterar sua temperatura) e algum material de leitura, pois haverá duas horas de intervalo entre testes.

Nas vinte e quatro horas que antecedem e se seguem ao dia do experimento você não deverá: a) ingerir bebidas alcoólicas; b) ingerir qualquer tipo de medicamento. Se o fizer, por favor avise o experimentador. Você também deverá se comprometer a seguir as instruções que lhe serão fornecidas e a evitar comentar sobre o experimento com outros voluntários em potencial.

4. Os medicamentos envolvidos nesse estudo (donepezil, comercializados com o nome de Aricept, 5,0 mg; escopolamina, 1,2 mg, não comercializada como único composto de nenhum medicamento, e sim juntamente com outros) são

amplamente utilizados em clínica e considerados desprovidos de efeitos colaterais importantes nas doses que serão administradas. Entretanto, eles poderão fazer com que você se sinta alterações gástricas, incluindo náusea, sonolência e tontura e por isso você não deverá dirigir, manipular instrumentos perigosos, ou tomar decisões importantes no dia do experimento (para outros efeitos colaterais, ver bulas anexas).

Para sua segurança haverá um médico responsável nas imediações da sala de testes durante o experimento. Além disso, você terá disponível o telefone da experimentadora, que poderá lhe esclarecer qualquer dúvida ou instruí-lo em caso da ocorrência de qualquer efeito indesejável.

Devido aos efeitos dos medicamentos envolvidos, responsabilizamo-nos por transportar os sujeitos após o experimento para casa. Além disso, você deverá permanecer fora de suas atividades habituais pelo resto do dia.

5. Não há benefícios para o participante.

6. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é Ana Luiza Zaninotto que pode ser encontrada no telefone: (12) 97376097. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162.

9. Você poderá desistir de participar a qualquer momento, sem a necessidade de justificar sua decisão.

10. Sua participação nesse estudo será sigilosa e seu nome não será revelado.

11. Você também poderá ter acesso aos dados coletados a qualquer momento.

12. Não há despesas pessoais para o participante, incluindo exames e consultas, tampouco compensações financeiras, mas você receberá um ressarcimento por despesas de transporte e alimentação.

13. Em caso de danos pessoais diretamente causados pelos procedimentos propostos nesse estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na UNIFESP, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

14. Você tem a garantia que esses resultados serão utilizados somente para o desenvolvimento de pesquisas sobre efeitos dos medicamentos envolvidos.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li nas duas páginas anteriores descrevendo o estudo: “Efeito do donepezil e da escopolamina na tarefa visuoespacial em voluntários jovens saudáveis” e que tive acesso à bula dos medicamentos envolvidos. Discuti com Ana Luiza Zaninotto sobre minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo.

Assinatura do voluntário..... data:.....

Para o pesquisador: Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido desse voluntário para participação nesse estudo.

Assinatura do pesquisador..... data:.....

## ESCALA ANALÓGICA VISUAL DE HUMOR (VAMS)

1. Avalie como você se sente em relação aos itens abaixo
2. Considere a linha como representando a gama completa de cada dimensão e seus extremos como a sensação máxima; as posições intermediárias representam graduações no sentido de um dos extremos.
3. Coloque um traço vertical na posição que melhor se ajustar a como você se sente **NO MOMENTO** em relação a cada item.
4. Trabalhe rapidamente; queremos que registre sua primeira sensação.

ALERTA	_____	SONOLENTO
CALMO	_____	AGITADO
FORTE	_____	FRACO
CONFUSO	_____	C/ IDÉIAS CLARAS
<b>ÁGIL</b>	_____	DESAJEITADO
APÁTICO	_____	DINÂMICO
SATISFEITO	_____	INSATISFEITO
PREOCUPADO	_____	TRANQUILO
RACIOCÍNIO DIFÍCIL	_____	PERSPICAZ
TENSO	_____	RELAXADO
ATENTO	_____	DISTRAÍDO
INCAPAZ	_____	CAPAZ
ALEGRE	_____	TRISTE
HOSTIL	_____	AMISTOSO
INTERESSADO	_____	DESINTERESSADO
RETRAÍDO	_____	SOCIÁVEL

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)