



UNIVERSIDADE SALGADO DE OLIVEIRA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA ATIVIDADE FÍSICA

**PODE A CAFEÍNA PRODUZIR EFEITOS ADICIONAIS AO EXERCÍCIO
AERÓBIO PARA MELHORA DO DESEMPENHO COGNITIVO E MOTOR EM
JOVENS TREINADOS?**

FABYANA RIBEIRO FERREIRA BERNARDES

Niterói

2015

FABYANA RIBEIRO FERREIRA BERNARDES

**PODE A CAFEÍNA PRODUZIR EFEITOS ADICIONAIS AO EXERCÍCIO
AERÓBIO PARA MELHORA DO DESEMPENHO COGNITIVO E MOTOR EM
JOVENS TREINADOS?**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências da Atividade Física da Universidade Salgado de Oliveira, como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Atividade Física.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Eduardo de Carvalho Machado

Co-orientador: Prof. Dr. Nuno Barbosa F. Rocha

Niterói

2015

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universo
Campus Niterói

B519p

Bernardes, Fabyana Ribeiro Ferreira.

Pode a cafeína produzir efeitos adicionais ao exercício aeróbico para melhora do desempenho cognitivo e motor em jovens treinados? / Fabyana Ribeiro Ferreira Bernardes - Niterói, 2015.

32 p. : il.

Bibliografia: p. 34-37

Dissertação apresentada para obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Atividade Física - Universidade Salgado de Oliveira, 2015.

Orientador: Dsc. Sergio Eduardo Carvalho Machado.

1. Cafeína - Efeito fisiológico. 2. Exercícios aeróbicos. 3. Exercícios - Fisiologia. 4. Atividade física. 5. Esporte - Fisiologia. 6. I. Título.

CDD 796

Bibliotecária: Elizabeth Franco Martins CRB 7/4990

FABYANA RIBEIRO FERREIRA BERNARDES

**PODE A CAFEÍNA PRODUZIR EFEITOS ADICIONAIS AO EXERCÍCIO
AERÓBIO PARA MELHORA DO DESEMPENHO COGNITIVO E MOTOR EM
JOVENS TREINADOS?**

Dissertação apresentada ao Programa de
Mestrado em Ciências da Atividade Física da
Universidade Salgado de Oliveira, como
requisito à obtenção do grau de Mestre em
Ciências da Atividade Física.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Sergio Eduardo de Carvalho Machado

Universidade Salgado de Oliveira - UNIVERSO

Prof. Dr. Geraldo Albuquerque Maranhão Neto

Universidade Salgado de Oliveira - UNIVERSO

Prof. Dr. Aldair José de Oliveira

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – UFRRJ

Dedico aos meus filhos Lucas Eduardo e João Vitor ao meu esposo Fabiano, aos meus Pais, familiares, pela motivação e compreensão na realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A palavra agradecer me permite reconhecer as pessoas queridas que acompanharam a minha trajetória como mestranda. Além de possibilitar relembrar momentos de angústias, indefinições, tristeza pelo falecimento da minha Tia Socorro Neiva e avó Maria Rosa (saudades eternas), inúmeras viagens no sentido São Luís –MA/Rio de Janeiro-Niterói/RJ e vice-versa, cansaço, medo, conhecimentos, troca de informações, amizades e principalmente a vontade de realizar um sonho de ser Prof.^a Msc. Fabyana Bernardes que a cada dia se aproxima. Hoje sinto como essa soma de sentimentos foi importante para a minha vida pessoal e profissional. Portanto, meus sinceros agradecimentos:

A Deus, pela força e saúde necessárias ao nosso viver.

A meus filhos Lucas Eduardo e João Vitor que na sua inocência dizia frases assim: “Mamãe você vai ficar um mês sem me ver!”, “Quando voltar já estou grande”, “Quando vai terminar esse mestrado para dormir comigo?”. Essas frases me causavam sentimentos opostos de tristeza e incentivo. Obrigada por, nesses dois anos, entender que era importante mamãe estudar para o mestrado. Te amo muito, meus filhotes!

A Fabiano, meu querido esposo, por suprir as minhas ausências e se dedicar de forma brilhante com os nossos filhos. Nesse período você foi um amor de pessoa, amigo, parceiro, colaborador, minha “força” nos momentos de fraqueza, e muitas outras qualidades que foram importantes neste processo. Você é muito especial e obrigada por tudo!

A meus pais José Marcondes Ferreira e Marizaura Ribeiro Ferreira, por toda motivação e ensinamento nesta jornada, investimentos e amor dados, incondicionalmente, na minha caminhada. Aos meus irmãos Sheila, Phlamarion, Carla Cyntya e Junior que me apoiaram com conselhos e palavras de carinho e suporte aos meus filhos. Nossa, como amo vocês!

A Tia Hália Maria, Socorro Neiva (*in memoriam*), Tia Djanira, Domingas, que na minha ausência sentia-se como a “mãe” dos meus filhos dando-lhe amor e atenção. Muito obrigada!

Em especial a minha Tia Iara que a conheci em 2012 devido ao mestrado e pode me acolher em sua residência fazendo-me sentir em casa.

A banca composta pelos professores Dr. Sergio Machado, Dr. Geraldo Maranhão e Dr. Aldair José de Oliveira pelas valiosas contribuições para os avanços na trajetória final desta pesquisa.

Em especial ao meu professor e orientador Dr. Sergio Machado exemplo como pesquisador na área de neurociência, pela orientação constante na elaboração deste trabalho que me possibilitou uma aprendizagem significativa, direcionando-me com sabedoria no percurso até a obtenção desse título.

A Universidade Salgado de Oliveira - UNIVERSO-RJ, por meio do Programa de Pós-Graduação em Atividade Física e Saúde (PPGCAF), que possibilitou a criação deste imprescindível curso de Mestrado.

Ao coordenador do Mestrado, Dr. Roberto, pelo carinho e contribuições neste trabalho e a todos os professores do PPGCAF, que durante este percurso nos deram apoio e conhecimento.

Ao Grupo de Estudos de Biodinâmica (PPGCAF) que trouxe muitas reflexões e discussões que contribuíram nesta pesquisa, especialmente Geraldo e Sergio.

A turma do Mestrado Ciências da Atividade Física do ano 2013 que reuniu qualidades especiais como dedicação e companheirismo. Destaco os amigos, Arlindo Fernandes, Marcus Vogel, Ana Galvão, Michelle Trovoadá, Camila Pelaes, Ana Carolina, Jarbas, Thiago, Rodrigo Portal, Antônio, Maria Lucia, que nesta fase final da pesquisa fizemos um momento de troca de ideias, monitoramento e torcida para concluirmos a dissertação. Obrigada, queridos, pelos ensinamentos compartilhados!

A todos os alunos que fizeram parte dos treinamentos, e profissionais, voluntários, por terem me ajudado a concluir esse estudo.

As secretárias do curso Ana Lilian e Tayná Felix, pelo carinho e apoio constante. Ao IFMA–Instituto Federal de Educação Ciências e Tecnologia e UFMA- Universidade Federal do Maranhão, pelo apoio ao me ausentar quando necessário do trabalho. Aos meus alunos do UFMA que me ensinam a cada dia e incentivam a minha qualificação profissional.

A todas as pessoas que me ajudaram direta ou indiretamente, na construção deste trabalho.

RESUMO

Introdução. A ingestão de cafeína em doses moderadas produz efeitos positivos sobre o estresse, humor, memória, e sobre o desempenho cognitivo. Entretanto, ainda é controverso se efeitos adicionais a tarefas cognitivas podem ser induzidas com doses de cafeína antes da prática de exercício aeróbio. **Objetivo.** Observar o efeito agudo da administração de cafeína adjuvante ao exercício aeróbio sobre a melhora do desempenho de memória e atenção e tempo de reação (TRS). **Métodos.** 20 homens destros, fisicamente ativos realizaram duas visitas com procedimentos randomizados. Na primeira visita foi realizado um teste cardiopulmonar de esforço. Na segunda visita, dois grupos, a) uso de cafeína (CAF) ou placebo (PLA), ingeriram 500mg de cafeína ou placebo. Após 60 min, foram realizados os testes cognitivos, TRS, e uma sessão de exercício aeróbico em esteira a 70% VO₂Máx (30 min). Imediatamente após o exercício, os testes foram repetidos, e novamente após 30 min de repouso. **Resultados.** Os testes de memória melhoraram significativamente após o exercício ($p = 0,001$). A atenção não se modificou em consequência do tratamento ou exercício ($p = 0,068$). Por fim, com o teste psicomotor de TRS, ambos os grupos apresentaram ganhos significativos, no entanto, observou-se que o grupo CAF foi significativamente mais rápido no TRS, em comparação com o grupo PLA. **Conclusão.** A cafeína foi capaz de induzir melhoras sobre o TRS, assim como para a tarefa de memória, com efeitos inexpressivos sobre a atenção.

Palavras-chave: Cafeína. Desempenho cognitivo. Exercício aeróbico. VO₂Máx.

ABSTRACT

Introduction. Caffeine intake in moderate doses produces positive effects on stress, mood, memory, and on cognitive performance. However, it is still controversial whether additional effects to cognitive tasks can be induced with doses of caffeine before aerobic exercise. **Aim.** Observe the acute effect of administration for adjuvant caffeine to aerobic exercise on improved memory performance and attention and reaction time (SRT). **Methods.** 20 fighting men, physically active were two visits, with random procedures. The first visit was carried out cardiopulmonary exercise testing. On the second visit, two groups, a) use of caffeine (CAF) or placebo (PLA), ingested 500mg of caffeine or placebo. After 60 min, the cognitive tests were performed, TRS, and an aerobic workout on a treadmill at 70% VO_{2max} (30 min). Immediately after exercise, the tests were repeated, and again after 30 min of rest. **Results.** Memory tests improved significantly after exercise ($p = 0.001$). The attention did not change as a result of treatment or exercise ($p = 0.068$). Finally, with psychomotor test TRS, both groups showed significant gains, however, it was observed that the AFC group was significantly faster in the URT, compared to PLA group. **Conclusion.** The caffeine was able to induce improvements on the TRS, as for the memory task, with insignificant effects on attention.

Keywords: Caffeine. Cognitive performance. Aerobic exercise. VO_{2max} .

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Procedimento de estimulação em diferentes intensidades de neurônios hipocampais nas regiões de interesse (CA1 e CA2). Observe que a resposta é dependente da intensidade da estimulação, bem como, da dose de cafeína administrada	12
Figura 2 – Desenho experimental do estudo	19
Figura 3 – Resultado comparativo entre grupos de tratamento CAF e PLA no teste de RAVLT	23
Figura 4 – Resultado comparativo entre grupos de tratamento CAF e PLA no teste D2.....	24
Figura 5 – Resultado comparativo entre grupos de tratamento CAF e PLA no teste TRS	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CAF	Grupo que fez uso de cafeína
D2	Teste de atenção sustentada ou seletiva
DP	Desvio Padrão
F%	Erros de confusão
FC	Frequência cardíaca
GZ	Medida quantitativa de velocidade de trabalho
LABNAF	Laboratório de Neurociência da Atividade Física
MATLAB	MATrix LABorator
PLA	Grupo que fez uso de placebo
PSE	Percepção subjetiva de esforço
RAVLT	Rey Auditivo Verbal Learning Test
RCT	Estudos controlados e randomizados
SLK	Medida de tempo de reação
SNC	Sistema nervoso central
TRS	Tempo de reação simples
UNIVERSO	Universidade Salgado de Oliveira
VO2Máx	Consumo máximo de oxigênio

SUMÁRIO

CAPÍTULO I: PROBLEMA	11
1.1 Introdução	11
1.2 Justificativa e Relevância	13
1.3 Objetivo Geral.....	13
1.4 Objetivos Específicos	13
1.5 Hipótese	13
CAPÍTULO II: ESTADO DA ARTE	14
2.1 Efeitos da cafeína sobre a cognição	14
2.2 Efeitos do exercício aeróbio sobre a cognição	15
CAPÍTULO III: MÉTODOS.....	18
3.1 Tipo de Pesquisa	18
3.2 Amostra	18
3.3 Procedimentos Experimentais	18
3.4 Teste Cardiopulmonar de Esforço	19
3.5 Avaliação Neurocognitiva	20
3.6 Protocolo de Exercício	21
3.7 Análise Estatística	21
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	22
CAPÍTULO V: DISCUSSÃO	25
CAPÍTULO VI: CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS.....	29

CAPÍTULO I

PROBLEMA

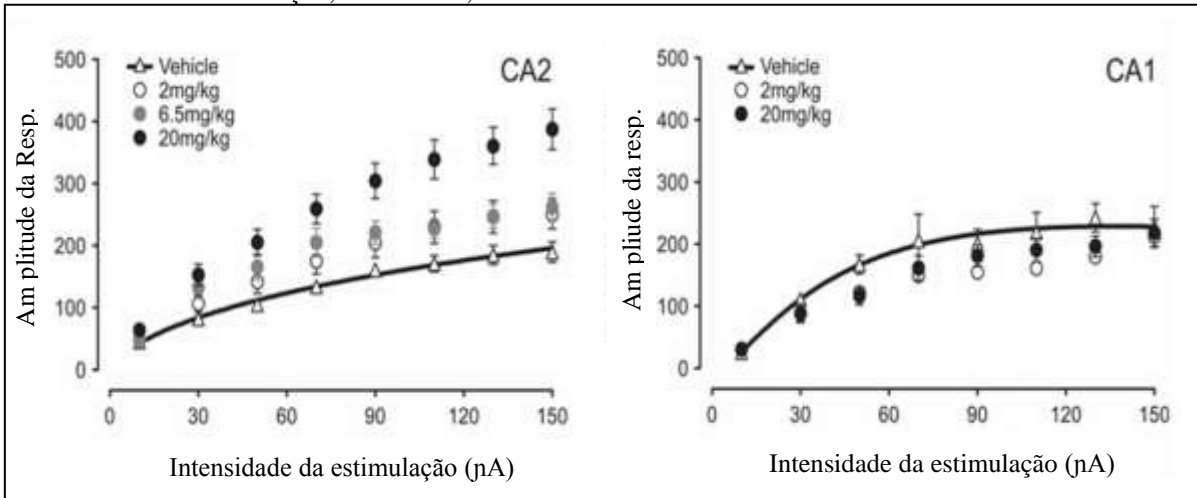
1.1 Introdução

A cafeína é uma metilxantina comumente consumida pela população por suas propriedades psicoestimulantes, e sua ingestão diária quando em doses moderadas parecem produzir efeitos positivos sobre o estresse, humor e memória (FREDHOLM et al., 1999; DUNCAN; OXFORD, 2011). Além desses efeitos, a cafeína também tem sido apontada como um potencial recurso ergogênico capaz de manifestar positiva melhora ao desempenho aeróbio, possivelmente pelo aumento do nível de excitação do sistema nervoso central (SNC), e/ou por um processo de minimização dos efeitos da fadiga, ou uma percepção alterada da mesma (SPRIET, 1995; DOHERTY; SMITH, 2004; 2005; SPRIET; GIBALA, 2004).

Essa facilitação produzida pelo uso da cafeína é normalmente observada a partir de 30 a 45 minutos após sua ingestão, quando é completamente absorvida pelo trato intestinal (DURLACH et al., 2002), e por ser uma molécula hidrofóbica, é capaz de atravessar facilmente a barreira hematoencefálica. Após esse período, é amplamente aceito que esses efeitos estariam relacionados a liberação de serotonina no córtex cerebral, e/ou a interação da metilxantina com receptores de adenosina (RIBEIRO; SEBASTIÃO, 2010). Este último produz uma ação antagônica inibindo as enzimas adenilciclase e fosfodiesterase, aumentando a concentração de adenosina monofosfato (AMPcíclico), poderoso sinalizador de processos fisiológicos. Decorrente disso, outras substâncias como por exemplo, as catecolaminas, atuam estimulando o cronotropismo e inotropismo positivo (BENOWITZ, 1990). Portanto, um estado preparação, vigília e alerta são observados, e parecem favorecer tarefas cognitivas que demandem principalmente atenção, memória, e também o desempenho psicomotor.

Por exemplo, para explicar a ação antagônica da ligação da cafeína aos receptores de adenosina (A1), Simons et al. (2012) realizaram estimulação sináptica com eletrodos interpostos diretamente no hipocampo nas áreas de CA1 e CA2 de camundongos. Os potenciais evocados pela estimulação seguido da administração oral de 20mg/kg de cafeína, são aumentados principalmente em CA2, sugerindo potencialização sináptica relacionado a memória de reconhecimento (Figura 1).

Figura 1 – Procedimento de estimulação em diferentes intensidades de neurônios hipocampais nas regiões de interesse (CA1 e CA2). Observe que a resposta é dependente da intensidade da estimulação, bem como, da dose de cafeína administrada.



Fonte: Adaptado de Simons et al. (2012).

No entanto, especula-se que um possível efeito deletério aconteça após exceder determinado nível de alerta, o que pode deteriorar o desempenho psicomotor, produzindo uma relação entre ativação do SNC e o desempenho cognitivo, uma curva invertida em forma de U. Esse mecanismo é explicado pela lei de Yerkes–Dodson (ANDERSON, 1994), na qual afirmam que existe um nível ótimo de interação “neurotransmissor-receptor”, ou “substância-receptor” capaz de gerar uma facilitação dos processos cognitivos, mas quando o nível de interação e excitação do SNC é excessiva, uma série de manifestações deletérias são manifestadas, tal como, altos níveis de ansiedade, irritabilidade, e estresse, reduzindo o desempenho cognitivo (SMITH, 2002). Esse evento descrito é semelhantemente ao observado pela interação excessiva de glicocorticóides a receptores específicos, na qual produzem o mesmo padrão de “U” invertido, e por fim, prejuízos ao mecanismo de potencialização de longo prazo (“*long-term potentiation*”) (LUPIEN et al., 2002).

Em contrapartida, existem evidências de efeitos adversos decorrentes do uso excessivo e indiscriminado da cafeína, trazendo prejuízos gastrointestinais (RABELLO; FORTE; GALVÃO, 2000), assim como, hipercauciúria, em outras palavras, aumento da concentração de cálcio na urina, e também por via intestinal. Tal mecanismo pode estar relacionado a uma supressão da produção de prostaglandinas (subunidade E2), que por sua vez influencia o metabolismo ósseo. Para esse mecanismo ainda são necessárias maiores investigações (MASSEY, 1993; MASSEY; WHITING, 1993).

1.2 Justificativa e Relevância

A realização deste estudo se justifica para o melhor entendimento acerca do uso da cafeína como um facilitador motor e cognitivo em diferentes tarefas cotidianas realizadas por indivíduos saudáveis, além do seu possível uso dedicado à melhora do desempenho esportivo de alto rendimento. Especula-se que tal facilitação possa favorecer principalmente a memória, e a velocidade de reação, bem como aspectos relacionados ao aprendizado, ou se estendendo a outros domínios cognitivos, conforme observado em estudos com modelos animais.

Em uma outra visão, juntamente com o exercício aeróbio, a administração da cafeína pode auxiliar na redução de efeitos deletérios causados à diferentes domínios cognitivos observados, por exemplo, em pacientes com diferentes tipos de transtornos psiquiátricos, revertendo de forma aguda, e melhorando o seu desenvolvimento.

1.3 Objetivo Geral

Estabelecer o efeito agudo da administração de 500 mg de cafeína adjuvante ao exercício aeróbio sobre a melhora do desempenho cognitivo e psicomotor.

1.4 Objetivos Específicos

- a) Investigar os possíveis efeitos da cafeína em tarefas de atenção e memória imediatamente após um protocolo de exercício aeróbico contínuo em esteira ergométrica;
- b) Investigar os possíveis efeitos sobre o tempo de reação simples (TRS), após a realização de um exercício aeróbio de característica contínua.

1.5 Hipótese

Acredita-se que todos os domínios cognitivos serão positivamente afetados pela atividade aeróbia, e que adicional a esse efeito, o grupo que fizer uso da cafeína, obterão significativas melhoras cognitivas em relação ao grupo praticante apenas do exercício aeróbio.

CAPÍTULO II

ESTADO DA ARTE

2.1 Efeitos da cafeína sobre a cognição

A literatura reporta estudos realizados com diferentes domínios cognitivos, como por exemplo, atenção (seletiva, dividida ou sustentada), aprendizado, e memória (de trabalho, de curto prazo ou longo prazo, e de percepção), função executiva (raciocínio, planejamento, avaliação e pensamento estratégico), linguagem (fluência verbal, vocabulário e expressão), e psicomotora (NEHLIG, 2010). Entretanto, inúmeras respostas contraditórias são apresentados pela literatura, e apenas em parte desses domínios são categoricamente observados positivas respostas com a ingestão de cafeína. Por exemplo, Haskell et al. (2008) realizaram quatro tipos de intervenções distintas administrando em um mesmo grupo: a) 0 mg de cafeína + 0 mg de theanina; b) 150 mg de cafeína; c) 250 mg de theanina; d) 150 mg de cafeína + 250 mg de theanina, e observaram resultados diversos, como por exemplo, efeito significativo de melhora no tempo de reação simples, e no tempo de reação de memória de trabalho apenas para o grupo que ingeriu cafeína e theanina, enquanto que para o tempo de reação de dígito em vigiância, somente o grupo de cafeína obteve resultado de melhora (HASKELL et al., 2008). Quando se tratou do processamento rápido de informação visual, não fez diferença se os indivíduos ingeriram apenas cafeína ou cafeína e theonina, ambos obtiveram significativos resultados de melhora no desempenho da tarefa (HASKELL et al., 2008). O estudo de Aguiar et al. (2012) em parte apresentou resultados significativos e que corroboram dos resultados de Haskell et al. (2008), suportando que o tempo de reação simples (visual: $242,1 \pm 25,9^*$ vs. $254,3 \pm 28,2$; audiovisual: $242,5 \pm 31,2^*$ vs. $255,6 \pm 30,02$; respectivamente para cafeína e placebo) pode ser altamente influenciado e reduzido pelo uso da cafeína (3 mg/kg), mas não para o tempo de reação auditivo ($259,1 \pm 27,76$, $269,1 \pm 27,05$, respectivamente para cafeína e placebo, $p = 0,1$) e de discriminação sensorial (visual ou auditivo, aleatoriamente), $268,0 \pm 35,7$ vs. $276,8 \pm 31,2$, respectivamente para cafeína e placebo ($p = 0,2$). Esses estudos contradizem o já previsível estudo de Durlach (1998), na qual utilizaram uma baixa quantidade de cafeína (60 mg/dose) para mensurar o tempo de reação simples, não apresentando nenhum resultado significativo sobre o tempo de reação simples.

Os resultados dos estudos podem variar de acordo com a metodologia empregada, a complexidade da tarefa e o domínio cognitivo aplicado, dose de cafeína administrada, bem como, o nível de base anormal de excitação do SNC, conforme observado em idosos. Parece

que neste último caso com a idade, a sub-ótima condição de excitação do SNC podem amplificar respostas cognitivas induzidas pela cafeína. A literatura reporta efeitos de estimulação do SNC e melhora do desempenho em tarefas cognitivas principalmente com doses entre 200 a 500 mg de ingestão de cafeína (LIEBERMAN, 2003; ATTWOOD et al., 2007). Para população de idosos talvez doses menores diárias seriam recomendadas (± 150 mg de cafeína) para já apresentarem significativo estado de alerta, atenção, e processamento de informações (CROPLEY et al., 2012).

Com a hipótese de que outros componentes do café pudessem agir em associação com a cafeína induzindo respostas positivas, quando altera-se aumentando (ácido colinérgico) ou reduzindo (cafeína) alguns desses componentes observados normalmente no café, administrando café descafeinado (11,4 mg/dose) com altos níveis de ácido colinérgico (520,9 mg/dose), café descafeinado (4,8 mg/dose) com baixos níveis de ácido colinérgico (223,8 mg/dose), ou café cafeinado (167,4 mg/dose), observou-se potencialização com uso de cafeína apenas para tarefas de processamento de informação visual rápido, aprendizado visual verbal. O humor e a tarefa de diferenciação de palavras coloridas (“*stroop color wordtest*”) também apresentaram maior nível de excitação e melhora, no entanto, o café descafeinado com alto nível de ácido colinérgico induziu efeito semelhante. As demais tarefas reconhecimento de faces (tendendo a faces negativas), tempo de inspeção, não apresentaram diferenças significativas entre as intervenções. Esses resultados sugerem que não só a cafeína pode induzir efeito excitatório sobre o SNC e as tarefas cognitivas, indicando que o ácido colinérgico pode exercer modulatório efeito positivo principalmente sobre alterações no humor. Os autores especulam que receptores benzodiazepínicos poderiam estar envolvidos nesses processos fisiológicos, no entanto, faltam evidências para sustentar tal informação (CROPLEY et al., 2012).

2.2 Efeitos do exercício aeróbico sobre a cognição

O estado da arte propõe que a atividade de caráter aeróbico é capaz de promover significativa melhora sobre o desempenho de diferentes tarefas cognitivas (TOMPOROWSKI, 2003; AUDIFFREN et al., 2008; COLES; TOMPOROWSKI, 2008; DAVIS et al., 2011). No entanto, para tal efeito de potencialização, parece existir uma estreita relação entre a intensidade administrada durante o exercício aeróbico, a tarefa cognitiva aplicada e a complexidade da mesma, e o nível de treinamento dos sujeitos (KRAMER et al., 2005), para que exerça uma manifestação motora, sensorial, ou somatosensorial aprimorada.

Frequentemente observa-se que em intensidades moderadas de exercício positivo efeito é modulado sobre a cognição. Kashiwara et al. (2009), discutem a respeito de uma relação de “U” invertido em relação observado nas intervenções do exercício sobre a cognição. Isso significa que tanto em baixas intensidades quanto em intensidades extremamente elevadas parece não haver significativa melhora aguda em diferentes domínios cognitivos. Então, é proposto por esses autores que intensidades próximas ao limiar de lactato conduzam a resultados otimizados do desempenho cognitivo (KASHIHARA et al., 2009). Corroborando da relação de “U” invertido teorizada, Hogervorst et al. (1996), realizaram em 15 atletas de ciclismo treinados uma pedalada “*time trial*” (simulação de prova) de aproximadamente 1h de exercício ao redor dos 75% do $VO_{2Máx}$, alcançando a exaustão. Os resultados do desempenho cognitivo mensurados anteriormente e posteriormente ao protocolo de exercício indicaram positivo efeito sobre o tempo de reação simples, entretanto, a tarefa motora de velocidade foi prejudicada por influência da fadiga, bem como, a tarefa de trilhas coloridas, sugerindo uma relação entre a fadiga física e a mental (HOGERVORST et al., 1996). Entretanto, quando se administrou em outro estudo três doses de cafeína (150, 225, 320 mg/L) para realizar o mesmo protocolo de simulação de prova, para os mesmos 15 atletas de ciclismo de endurance, foram observados melhoras significativas no desempenho atencional, motor e de memória comparado ao placebo antes e após o exercício exaustivo. Isto sugere que a cafeína pode induzir efeitos adicionais ao exercício aeróbio, ou neste caso, um efeito anti-depressor do sistema nervoso central (HOGERVORST et al., 1999).

Cronicamente esse efeito de influência do exercício aeróbio pode ser explicado a partir de uma série de modificações fisiológicas, como por exemplo, a formação de novos neurônios, redes de conexões sinápticas, ou simplesmente a melhora da transmissão dos estímulos nervosos (VAN PRAAG et al., 2005; VAN PRAAG, 2008). A neurogênese frequentemente é observada induzida a partir da intervenção do exercício aeróbio, e portanto, o desempenho cognitivo a longo prazo também sofreria modificações. Além do mais, a concentração de fatores neurotróficos derivados do cérebro (BDNF), a chave de muitos processos neuroquímicos para plasticidade neuronal, também poderia exercer significativo efeito principalmente sobre o aprendizado e a memória (VAYNMAN; GOMEZ-PINILLA, 2005; FERRIS et al., 2007).

Apesar das evidências e dos possíveis mecanismos fisiológicos aplicados, uma recente revisão sistemática publicada no sistema *Cochrane Database* em 2015 apresentou resultados controversos em relação aos ganhos cognitivos. Young et al. (2015) buscou apenas publicações chamadas de tentativas controladas e randomizadas (RCT), e observaram em 754

participantes de 8 a 26 semanas de intervenção e não foram evidenciados benefícios do exercício aeróbio sobre qualquer domínio cognitivo, incluindo os estudos que evidenciaram melhora no componente cardiorrespiratório. Essas diferenças podem ser decorrentes a processos metodológicos variados, o que prejudica a força da análise e os resultados encontrados.

CAPÍTULO III

MÉTODOS

3.1 Tipo de Pesquisa

O presente projeto é de caráter experimental e transversal. O estudo foi realizado no Laboratório de Neurociência da Atividade Física (LABNAF) do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Atividade Física da Universidade Salgado de Oliveira (UNIVERSO).

3.2 Amostra

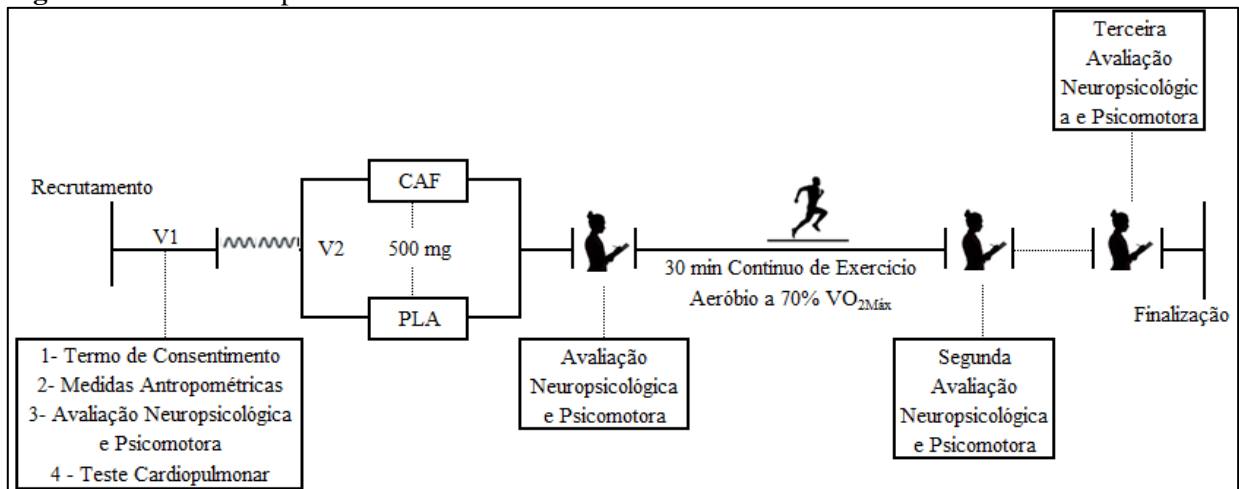
Vinte homens destros, nível superior completo, fisicamente ativos, e não-fumantes foram convidados a participar do estudo, e responderam ao inventário de Edimburg de lateralidade (Odfield, 1971), bem como, relataram seus níveis de consumo de cafeína(uso regular) por meio de questionário. Todos os indivíduos eram consumidores de chá e/ou café regulares, sendo usado como critério de consumo de corte a dose de 200 mg/dia de cafeína para consumido resmoderados (SMITH; ROGERS, 2000). Foram excluídos os sujeitos que ingerissem mais de 400 mg de cafeína-dia, portadores de doenças mentais ou físicas ou que fizessem uso de substâncias psicoativas, ou ergogênicas. Antes de participarem do estudo, todos os participantes foram informados sobre os procedimentos, tiveram suas duvidas esclarecidas, assinando um termo de consentimento livre e esclarecido, conforme a resolução 196/96 do Conselho Nacional da Saúde para pesquisas com seres humanos. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Salgado de Oliveira (UNIVERSO), número 1.220.352.

3.3 Procedimentos Experimentais

Foram realizados um total de duas visitas no qual a segunda foi realizada 48h após a primeira. A primeira visita foi composta de quatro partes: a) assinatura do termo de consentimento e inclusão; b) medidas antropométricas e estratificação de risco para doença arterial coronariana; c) familiarização com os testes cognitivos de atenção, memória e tempo de reação; d) teste cardiopulmonar de esforço. Na segunda visita os sujeitos foram aleatoriamente divididos (randomizados) em dois grupos no qual durante o experimento não utilizaram cafeína: a) que fariam uso de cafeína (CAF); b) ou placebo (PLA). Todos ingeriram 500 mg de cafeína ou placebo, e aguardaram em repouso durante 60 minutos para realizar

uma bateria de testes neuropsicológicos e psicomotores pós-ingesta de cafeína. Posteriormente, os indivíduos realizaram uma sessão de exercício aeróbico contínuo em esteira a 70% $VO_{2Máx}$ durante 30 minutos, e imediatamente uma nova bateria de testes neuropsicológicos e psicomotores foram realizados. Por fim, 30 minutos após a sessão de exercício os sujeitos foram submetidos a uma nova bateria de testes neurocognitivos e psicomotores. A abordagem experimental é visualizada na Figura 2.

Figura 2 – Desenho experimental do estudo



Fonte: Elaborado pela autora (2015)

3.4 Teste Cardiopulmonar de Esforço

Os sujeitos iniciaram uma caminhada na esteira ergométrica a 5,0 $km \cdot h^{-1}$ e 1% de inclinação durante um período de 3 min. A partir desse estágio inicial, foram administrados incrementos de 1,0 $km \cdot h^{-1}$ (aprox. 1 MET) a cada minuto objetivando o alcance do máximo desempenho e esforço até a exaustão voluntária. O consumo de oxigênio foi mensurado usando o equipamento de análise de trocas respiratórias ergoespirométricas VO_{2000} (CPX-D *Medical Graphics TM*, Saint Paul, MN, USA) com a calibração de acordo com as especificações do fabricante. As respostas de frequência cardíaca (monitor Polar® modelo RS800), assim como a percepção subjetiva de esforço - PSE (Borg 0-10), foram monitoradas e gravadas a cada minuto até o momento da exaustão. A presença de sinais ou sintomas mencionados, ou a própria exaustão voluntária máxima foi utilizada com critério para finalização do teste.

3.5 Avaliação Neurocognitiva

Foram utilizados os testes D2 e *Rey Auditive Verbal Learning Test* (RAVLT) para analisar os domínios da atenção e memória, assim como, um teste psicomotor de tempo de reação simples (TRS).

O teste D2 consistiu em folhas com 14 linhas com 47 letras mistas aleatoriamente em D ou P para avaliação da atenção sustentada e a seletiva. Os sujeitos foram instruídos a marcar, num período de 20 segundos em cada linha, e dentro de uma sequência das letras (“d” e “p”), apenas a letra “d” com dois traços, podendo ser ambos para cima, ambos para abaixo ou para cima e para baixo. Após 20 segundos um sinal acústico era emitido para que os sujeitos se direcionem à próxima linha. O teste teve uma duração média de 4,67 minutos. O número total de símbolos trabalhados dentro do teste D2 (i.e., GZ – medida quantitativa da velocidade de trabalho), o número de respostas corretas menos erros de confusão (i.e., SKL – medida que reflete o tempo de atenção), e o número total de erros (F%; erros de confusão e erros de eliminação) relacionados com GZ foram calculados e parâmetrizados para atenção sustentada e seletiva. Um valor menor que 100 representa um desempenho pobre e maiores que 100 representa bom desempenho para amostras normativas. Os dados brutos de GZ, SKL e F% foram ajustados por idade para proporcionar uma melhor comparação.

RAVLT consistiu em quinze palavras lidas em voz alta por cinco vezes consecutivas (Lista A), seguido por um teste de recordação livre. Após a quinta tentativa, uma nova lista de interferência de quinze palavras é apresentada (Lista B), seguido de um novo teste de recordação livre dessa lista. Após, uma recordação livre da primeira lista é testada em nova apresentação. Depois de um período de vinte minutos, os indivíduos foram novamente obrigados a recordar as palavras da lista A. Por fim, foi pedido aos sujeitos que identificassem as palavras da lista A, a partir de uma lista de cinquenta palavras que incluía A e B e vinte outras palavras foneticamente ou semanticamente semelhantes.

O TRS foi avaliado após uma sessão de aprendizagem utilizado um software de computador baseado na plataforma MATLAB. O software fornecia estímulos aleatórios luminosos simples que duravam um total de um minuto sendo produzidos 10 estímulos. Os sujeitos foram instruídos a pressionar com o dedo indicador direito uma determinada tecla de um teclado de computador sempre que um estímulo luminoso aparecesse. O sistema calculou o tempo de reação para todos os estímulos, gerando scores.

3.6 Protocolo de Exercício

Os sujeitos foram posicionados na esteira ergométrica após um período de aquecimento livre de 5 min, e iniciaram o protocolo contínuo de exercício com intensidade ajustada a 70% do $VO_{2Máx}$. Ambos os grupos (CAF e PLA) foram encorajados a permanecer na atividade durante um período de 30 minutos. Os sujeitos poderiam abandonar o exercício durante o procedimento ao sinal de qualquer intercorrência, ou por efeito de fadiga. Ao término do exercício, uma volta a calma breve de 3 minutos foi concedido. A FC e PSE a cada cinco minutos durante a sessão de exercício e registrada. Todos os testes foram executados num mesmo período do dia (manhã ou tarde) e com temperatura controlada entre 21 e 23°.

3.7 Análise Estatística

Uma análise descritiva dos dados foi previamente realizada, e foram apresentadas por média \pm desvio padrão (DP). Após a testagem dos pressupostos de normalidade e heterocedasticidade, uma ANOVA de medidas repetidas foi realizada para comparar o tratamento (CAF vs PLA) dado as variáveis dependentes (scores D2, scores RAVLT, e TRS). Foram realizados também o delta percentual e o tamanho do efeito para cada grupo. Todas as análises foram realizadas no *software* SPSS 20.0 *for Windows*[®] (Chicago, USA) sendo adotado uma significância estatística de $p \leq 0,05$.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Foram analisados 20 indivíduos do gênero masculino, de nível superior completo, cujas características antropométricas e de idade média e DP estão representadas logo abaixo na Tabela 1.

Tabela 1 – Características da Amostra

Características Amostras	Grupo CAF	Grupo PLA
	(média ± desvio padrão)	
Idade (anos)	28,3 ± 5,9	30,9 ± 7,2
Massa Corporal (kg)	73,5 ± 6,2	78,3 ± 8,3
Estatura (cm)	175,7 ± 5,9	178,2 ± 7,2
Gordura Percentual (%)	17 ± 4,2	13 ± 4,4

Fonte: Elaborado pela autora (2015)

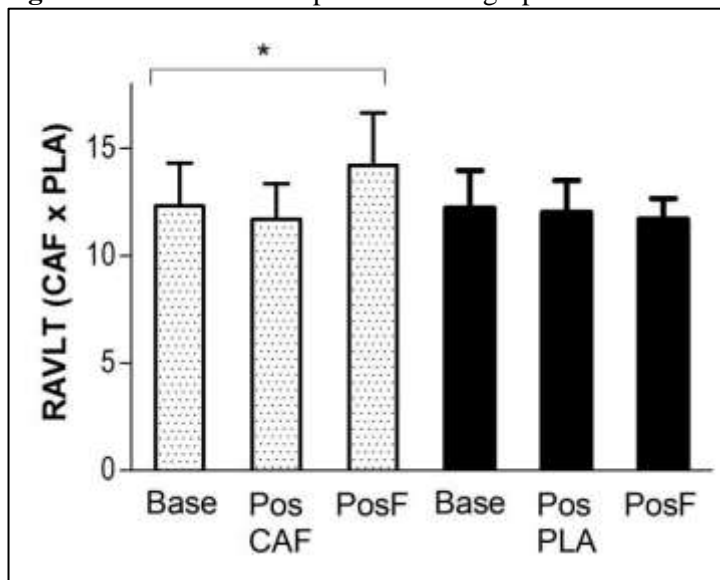
A análise dos dados para tarefa de memória RAVLT revelou interação para a medição pós-exercício. Isto significa que, para o grupo de tratamento CAF os indivíduos melhoraram a sua memória significativamente após exercício, principalmente depois de 30 minutos ($p = 0,014$ - TE 0,95 - moderado). O tempo de atenção sustentada (SLK) se modificou significativamente em consequência do tratamento CAF ($p = 0,000$ - TE 1,33 - alto), juntamente com a velocidade de trabalho (GZ) (0,000 - TE 1,49 - alto), e a redução do % de erros (F%) (0,001 - TE 0,82 - moderado). Por fim, novamente para o grupo que fez uso de CAF o TRS, apresentou ganhos significativos em relação ao grupo PLA (0,000 - TE 1,76 - alto). Observa-se que para todos os resultados o efeito da cafeína demonstrou elevada magnitude do efeito apenas após 30 min de intervalo do exercício aeróbico. Todos os resultados foram analisados e descritos juntamente com suas respectivas magnitudes do efeito da intervenção na Tabela 2. O resultado comparativo e as diferenças entre os momentos dos testes neuropsicológicos e motores foram expressos nas Figuras de 3 a 5.

Tabela 2 – Descrição dos resultados, delta % e cálculo do tamanho do efeito

Teste	CAF					PLA					PValor
	Base	Pós	PósF	$\Delta\%$	TE	Base	Pós	PósF	$\Delta\%$	TE	
D2SKL	103.7	105.1	112.5	8.5%	1.33	103.1	102.9	103.2	0.1%	0.01	0.000
D2GZ	100.3	101.1	108.5	8.2%	1.49	98.0	97.5	98.2	0.2%	0.02	0.000
D2F%	98.1	97.2	92.6	5.6%	0.86	96.2	96.1	96.9	0.7%	0.13	0.001
RAVLT	12.3	11.7	14.2	15%	0.95	12.2	12.0	11.7	4%	0.29	0.014
TRS	222.5	212.3	188.6	15%	1.76	227.2	224.9	217.8	4%	0.32	0.000

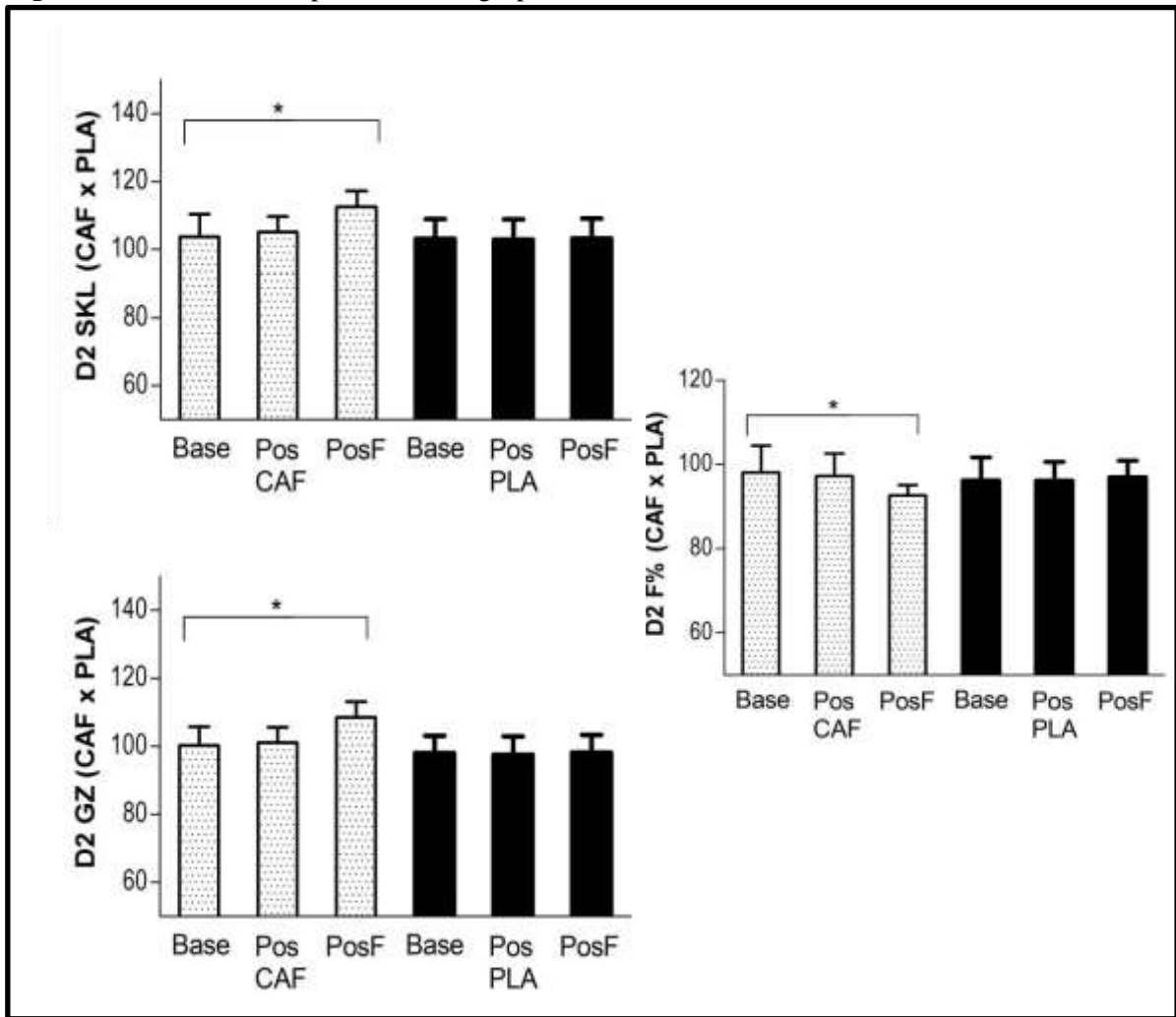
Legendas: CAF – grupo cafeína; PLA – grupo placebo; Base – medida inicial; Pós – medida imediatamente após o exercício; PósF – medida 30 minutos após o exercício; $\Delta\%$ - variação percentual inicial – final; TE – tamanho do efeito; PValor – representação do valor estatístico de P entre grupos CAF e PLA.

Fonte: Elaborado pela autora (2015)

Figura 3 – Resultado comparativo entre grupos de tratamento CAF e PLA no teste de RAVLT

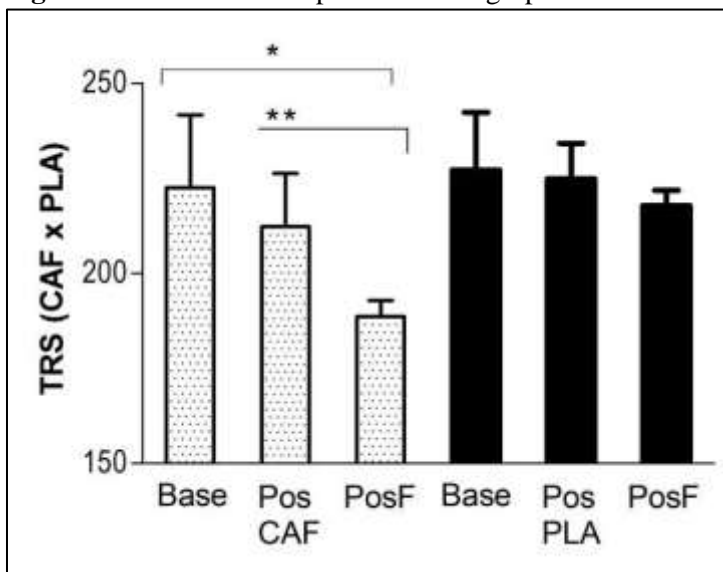
Fonte: Elaborado pela autora (2015)

Figura 4 – Resultado comparativo entre grupos de tratamento CAF e PLA no teste D2



Fonte: Elaborado pela autora (2015)

Figura 5 – Resultado comparativo entre grupos de tratamento CAF e PLA no teste TRS



Fonte: Elaborado pela autora (2015)

CAPÍTULO V

DISCUSSÃO

O objetivo principal do presente estudo foi observar a existência de efeitos adicionais produzidos pela cafeína em tarefas de atenção e memória e tempo de reação, imediatamente, e após um período de intervalo decorrente de um protocolo de exercício aeróbico contínuo em esteira. A hipótese de que a cafeína produziria adicionais efeitos a todos os domínios cognitivos foi parcialmente refutada, uma vez que os principais achados nos mostram que a atividade aeróbia por si só não produziu efeitos significativos para o domínio cognitivo da memória (RAVLT), enquanto que o grupo CAF apresentou uma magnitude do efeito moderado com uso da cafeína. O restante dos achados também sugerem melhora dos domínios cognitivos da atenção e sobre a função motora, advindos exclusivamente do uso da cafeína. Em adendo, foi observado uma tendência determinada a partir do delta percentual, e da magnitude do tamanho do efeito, de que um possível efeito de magnitude pequena sobre o teste de TRS que poderiam ser proporcionados pela atividade aeróbia. No entanto sem significância estatística.

A literatura apresenta desfechos ainda controversos em relação aos efeitos da atividade aeróbia sobre a melhora em domínios cognitivos, como a atenção, função executiva, memória e aprendizado. Tal efeito positivo sobre a cognição parece sofrer influência de diferentes fatores como, idade, prejuízos cognitivos prévios, nível de treinamento, ou os diferentes métodos empregados. Portanto, apenas uma modesta magnitude do efeito (índice “g” de Hedges - $0,158 \pm 0,52$ - $p = 0,03$) parece ser proporcionado a diferentes domínios cognitivos, incluindo a memória e atenção em idosos, conforme observado na meta-análise desenvolvida por Smith et al. (2010). Em nosso estudo, os sujeitos que participaram da sessão do exercício não possuíam comprometimento cognitivo prévio (estudante universitários), portanto, talvez esse tenha sido o motivo pela qual a atividade aeróbia não tenha tido grandes benefícios para o desenvolvimento cognitivo agudo. Nosso grupo CAF em contrapartida exibiu altos scores para tarefa de atenção, o que sugere que de alguma forma 500 mg de cafeína foram suficientes para produzir maior desempenho cognitivo ou aumentar a capacidade atencional sustentada quando comparado ao grupo PLA. Uma explicação também pode ser definida a partir da complexidade dos experimentos cognitivos. Uma variedade de experimentos tem observado que durante tarefas simples sujeitos podem não mostrar uma melhora significativa no desempenho cognitivo, mesmo com a presença de substâncias excitatórias, tal como a cafeína (refs). Em nosso estudo, o teste RAVLT é considerado por seu

nível de razoável complexidade e, portanto, o fator motivacional pode ter facilitado a sustentação atencional e os efeitos induzidos pela cafeína. A literatura reporta que em testes com diferentes exigências cognitivas, ou de baixa carga motivacional para realiza-lo, pode significativamente reduzir a sensibilidade dos testes e influenciar os resultados (TOMPOROWSKI; TINSLEY, 1996). Outros estudos também investigaram a influência da cafeína sobre o SNC e não observaram resultados significativos sobre a atenção (DESLANDES et al., 2005), possivelmente devido a diferenças na metodologia empregada, ou a falta de sensibilidade a certas tarefas.

A cafeína é bem conhecida por melhorar diferentes funções cognitivas, incluindo memória e aprendizado (NURMINEN et al., 1999; SMITH; ROGERS, 2000). Nosso estudo vai de encontro às informações expostas na literatura, onde foram observados maior número de palavras lembradas, possivelmente devido a influência excitatória da cafeína ($p = 0,001$). Era esperado em nossas hipóteses que o exercício também apresentasse significativas melhorias sobre a memória, até porque a literatura também sustenta tal informação (STONES; DAWE, 1993), assim como com o uso de cafeína (ZHANG et al. 2014). O exercício parece afetar especialmente áreas do hipocampo no cérebro, estrutura responsável especificamente pelo aprendizado e memória. O hipocampo recebe informações de cada uma das modalidades sensoriais e projeta amplamente através do cérebro. Embora o exercício crônico aumente a taxa de neurogênese, na qual está envolvida no aprendizado hipocampo-mediado (LOU et al., 2008), estudos tem demonstrado que o exercício agudo aumenta a função colinérgica (LEUNG et al., 2003), expressão de neurotrofinas tal como BDNF (BERCHTOLD et al., 2002; COTMAN; BERCHTOLD, 2002) e induz a expressão de *C-fos*, como marcadores para o aumento da atividade neuronal (OHIWA et al., 2006). Já a cafeína, parece atuar em circuitos fronto-parietais envolvidos no controle cognitivo top-down da memória de trabalho durante o processo de codificação e em circuitos pré-frontais córtico-talâmicos envolvidos na interação entre excitação e o controle top-down durante o processo de manutenção (KLAASSEN et al., 2013). Como uma cascata metabólica no cérebro, a expressão dessas substâncias poderiam ter tido uma influência positiva sobre a memória após exercício agudo (OHIWA et al., 2006). Acreditamos então que diferenças nas metodologias utilizadas na literatura possam ter criados resultados contraditórios com o esperado.

Diferentes investigações tem demonstrado que o tempo de reação (TRS) reduz como consequência do exercício aeróbio agudo de intensidade moderada (TOMPOROWSKI; TINSLEY, 1996; CHMURA et al., 1998; KRUK et al., 2001; KAMIJO et al., 2004). Algumas investigações tem estudado mudanças no nível de excitação em diferentes

intensidades concluem que intensos exercícios ou até a exaustão produzem significativa redução nos níveis de excitação (CHMURA et al., 1998; KAMIJO et al., 2004; 2007), na qual pode ser causada por diferenças no fluxo sanguíneo regional cerebral, alterações neuroquímicas, e alocação de recursos de atenção. Com o aumento exacerbado da excitação o desempenho cognitivo começa a deteriorar-se (CHMURA et al., 1998; KAMIJO et al., 2004; 2007). A curva do tempo de reação neste estudo ajusta-se com a hipótese de Yerkes-Dodson, na qual indica que o desempenho cognitivo é correlacionado com o nível de excitação (KAMIJO et al., 2004; 2007). No entanto, exercício de intensidade moderada conduz a facilitação cognitiva automática até um ponto ótimo. Esse padrão tem sido demonstrado por muitos outros autores e fortemente sugere que moderada intensidade seria o ponto ótimo para melhora da cognição, nível de intensidade adotado na presente dissertação. Nossos resultados relacionado a atividade aeróbia (grupo PLA) apenas demonstraram uma tendência a melhora, não alcançando significância estatística, diferentemente do observado pelo grupo de ingestão de cafeína. Conforme hipótese inicial, o tratamento com cafeína apresentou diferenças significativas em relação ao grupo PLA no período pós 30 min de exercício, indicando que a função psicomotora promoveu uma facilitação cognitiva para o grupo que ingeriu cafeína, conforme observado na literatura (NEHLIG et al., 1992; PATAT et al., 2000). Semelhante ao exercício, a cafeína parece exercer esse efeito positivo através do aumento do nível de excitação no cérebro. Como substância psicoativa, parece alterar a atividade de ativação do sistema reticular ascendente, elevando os níveis excitatórios e conduzindo ao aumento da atividade cortical (NEHLIG et al., 1992; LORIST; TOPS, 2003). Isto por sua vez poderia facilitar a função cognitiva e psicomotora.

CAPÍTULO VI

CONCLUSÃO

O presente estudo conclui que a cafeína foi capaz de induzir positivas melhoras sobre o tempo de reação no desempenho psicomotor, tarefa de memória, e atenção, com magnitude do efeito moderada a alta, porém, sem efeitos adicionais como foi hipotetizado inicialmente. O exercício aeróbio produziu efeitos inexpressivos, sem mudanças significativas sobre a cognição o desempenho psicomotor. Sugere-se então para futuras pesquisas, a utilização de medidas neuropsicológicas mais complexas, bem como, diferentes propostas de configuração de exercícios para confirmar ou refutar os resultados encontrados.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, R. A. et al. Efeito da ingestão de cafeína em diferentes tarefas de tempo de reação. **Rev Bras Ciênc Esporte**, v. 34, n. 2, p. 465-476, 2012.
- ANDERSON, K. J. Impulsivity, caffeine, and task difficulty: a within-subjects test of the Yerkes-Dodson Law. **Personality and Individual Differences**, v. 16, n. 6, p. 813-829, 1994.
- ATTWOOD, A. S. et al. Differential responsiveness to caffeine and perceived effects of caffeine in moderate and high regular caffeine consumers. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 190, n. 4, p. 469-477, 2007.
- AUDIFFREN, M. et al. Acute aerobic exercise and information processing: energizing motor processes during a choice reaction time task. **Acta Psychol (Amst)**, v. 129, n. 3, p. 410-419, 2008.
- BENOWITZ, N. L. Clinical pharmacology of caffeine. **Annu Rev Med**, v. 41, p. 277-288, 1990.
- BERCHTOLD, N. C. et al. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene regulation by exercise and the medial septum. **J Neurosci Res**, v. 68, n. 5, p. 511-521, 2002.
- CHMURA, J. et al. Psychomotor performance during prolonged exercise above and below the blood lactate threshold. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v. 77, n. 1-2, p. 77-80, 1998.
- COLES, K.; TOMPOROWSKI, P. D. Effects of acute exercise on executive processing, short-term and long-term memory. **J Sports Sci**, v. 26, n. 3, p. 333-344, 2008.
- COTMAN, C. W.; BERCHTOLD, N. C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Trends Neurosci**, v. 25, n. 6, p. 295-301, 2002.
- CROPLEY, V. et al. Does coffee enriched with chlorogenic acids improve mood and cognition after acute administration in healthy elderly? A pilot study. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 219, n. 3, p. 737-749, 2012.
- DAVIS, C. L. et al. Exercise improves executive function and achievement and alters brain activation in overweight children: a randomized, controlled trial. **Health Psychol**, v. 30, n. 1, p. 91-98, 2011.
- DESLANDES, A. C. et al. Effects of caffeine on the electrophysiological, cognitive and motor responses of the central nervous system. **Braz J Med Biol Res**, v. 38, n. 7, p. 1077-1086, 2005.
- DOHERTY, M.; SMITH, P. M. Effects of caffeine ingestion on exercise testing: a meta-analysis. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 14, n. 6, p. 626-646, 2004.
- DUNCAN, M. J.; OXFORD, S. W. The effect of caffeine ingestion on mood state and bench press performance to failure. **J Strength Cond Res**, v. 25, n. 1, p. 178-185, 2011.

- DURLACH, P. J. The effects of a low dose of caffeine on cognitive performance. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 140, n. 1, p. 116-119, 1998.
- _____. et al. A rapid effect of caffeinated beverages on two choice reaction time tasks. **Nutr Neurosci**, v. 5, n. 6, p. 433-442, 2002.
- FERRIS, L. T. et al. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. **Med Sci Sports Exerc**, v. 39, n. 4, p. 728-734, 2007.
- FREDHOLM, B. B. et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. **Pharmacol Rev**, v. 51, n. 1, p. 83-133, 1999.
- HASKELL, C. F. et al. The effects of L-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood. **Biol Psychol**, v. 77, n. 2, p. 113-122, 2008.
- HOGERVORST, E. et al. Cognitive performance after strenuous physical exercise. **Percept Mot Skills**, v. 83, n. 2, p. 479-488, 1996.
- _____. Caffeine improves cognitive performance after strenuous physical exercise. **Int J Sports Med**, v. 20, n. 6, p. 354-361, 1999.
- KAMIJO, K. et al. Changes in arousal level by differential exercise intensity. **Clin Neurophysiol**, v. 115, n. 12, p. 2693-2698, 2004.
- _____. The interactive effect of exercise intensity and task difficulty on human cognitive processing. **Int J Psychophysiol**, v. 65, n. 2, p. 114-121, 2007.
- KASHIHARA, K. et al. Positive effects of acute and moderate physical exercise on cognitive function. **J Physiol Anthropol**, v. 28, n. 4, p. 155-164, 2009.
- KLAASSEN, E.B. et al. The effect of caffeine on working memory load-related brain activation in middle-aged males. **Neuropharmacology**, v. 64, p.160-7, jan. 2013.
- KRAMER, A. F. et al. Fitness, aging and neurocognitive function. **Neurobiol Aging**, v. 26, suppl. 1, p. 124-127, 2005.
- KRUK, B. et al. Influence of caffeine, cold and exercise on multiple choice reaction time. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 157, n. 2, p. 197-201, 2001.
- LEUNG, L. S. et al. Cholinergic activity enhances hippocampal long-term potentiation in CA1 during walking in rats. **J Neurosci**, v. 23, n. 28, p. 9297-9304, 2003.
- LIEBERMAN, H. R. Nutrition, brain function and cognitive performance. **Appetite**, v. 40, n. 3, p. 245-254, 2003.
- LORIST, M. M.; TOPS, M. Caffeine, fatigue, and cognition. **Brain Cogn**, v. 53, n. 1, p. 82-94, 2003.
- LOU, S. J. et al. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. **Brain Res**, v. 1210, p. 48-55, 2008.

LUPIEN, S. J. et al. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. **Psychoneuroendocrinology**, v. 27, n. 3, p. 401-416, 2002.

MASSEY, L. K. Dietary factors influencing calcium and bone metabolism: introduction. **J Nutr**, v. 123, n. 9, p. 1609-1610, 1993.

_____; WHITING, S. J. Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone. **J Nutr**, v. 123, n. 9, p. 1611-1614, 1993.

NEHLIG, A. Is caffeine a cognitive enhancer? **J Alzheimers Dis**, v. 20, suppl. 1, n. S85-94, 2010.

_____. et al. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. **Brain Res Brain Res Rev**, v. 17, n. 2, p. 139-170, 1992.

NURMINEN, M. L. et al. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. **Eur J Clin Nutr**, v. 53, n. 11, p. 831-839, 1999.

OHIWA, N. et al. Differential responsiveness of c-Fos expression in the rat medulla oblongata to different treadmill running speeds. **Neurosci Res**, v. 54, n. 2, p. 124-132, 2006.

PATAT, A. et al. Effects of a new slow release formulation of caffeine on EEG, psychomotor and cognitive functions in sleep-deprived subjects. **Hum Psychopharmacol**, v. 15, n. 3, p. 153-170, 2000.

RABELLO, G. D.; FORTE, L.V; GALVÃO, A.C.R. Avaliação clínica da eficácia da combinação paracetamol e cafeína no tratamento da cefaléia tipo tensão. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 58, n. 1, p. 90-98, 2000.

RIBEIRO, J. A.; SEBASTIAO, A. M.. Caffeine and adenosine. **J Alzheimers Dis**, v. 20, suppl. 1, p. 3-15, 2010.

SIMONS, S. B. et al. Caffeine-induced synaptic potentiation in hippocampal CA2 neurons. **Nat Neurosci**, v. 15, n. 1, p. 23-25, 2012.

SMITH, A. Effects of caffeine on human behavior. **Food Chem Toxicol**, v. 40, n. 9, p. 1243-1255, 2002.

SMITH, H. J.; ROGERS, P. J. Effects of low doses of caffeine on cognitive performance, mood and thirst in low and higher caffeine consumers. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 152, n. 2, p. 167-173, 2000.

SMITH, P. J. et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. **Psychosom Med.**, v. 72, n. 3, p. 239-52, apr. 2010.

SPRIET, L. L. Caffeine and performance. **Int J Sport Nutr**, v. 5, p. S84-99, 1995.

_____; GIBALA, M. J. Nutritional strategies to influence adaptations to training. **J Sports Sci**, v. 22, n. 1, p. 127-141, 2004.

STONES, M. J.; D. DAWE. Acute exercise facilitates semantically cued memory in nursing home residents. **J Am Geriatr Soc**, v. 41, n. 5, p. 531-534, 1993.

TOMPOROWSKI, P. D. Effects of acute bouts of exercise on cognition. **Acta Psychol (Amst)**, v. 112, n. 3, p. 297-324, 2003.

_____; TINSLEY, V. F. Effects of memory demand and motivation on sustained attention in young and older adults. **Am J Psychol**, v. 109, n. 2, p. 187-204, 1996.

VAN PRAAG, H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. **Neuromolecular Med**, v. 10, n. 2, p. 128-140, 2008.

_____. et al. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. **J Neurosci**, v. 25, n. 38, p. 8680-8685, 2005.

VAYNMAN, S.; GOMEZ-PINILLA, F.. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 19, n. 4, p. 283-295, 2005.

YOUNG, J. et al. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 4, p. CD005381, 2015.

ZHANG, Y. et al. Effects of caffeine and menthol on cognition and mood during simulated firefighting in the heat.) **Appl Ergon.**, v. 45, n. 3, p. 510-4, maio 2014.