

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**

**Instituto de Biologia**

**Curso de Ciências Biológicas**



**Trabalho de Conclusão de Curso**

**Análise da ação de dois compostos de tiazolidinonas sobre a aquisição e a consolidação da memória de camundongos**

**Franciele Elisa Stoll**

**Pelotas, 2014**

**Franciele Elisa Stoll**

**Análise da ação de dois compostos de tiazolidinonas sobre a aquisição e a consolidação da memória de camundongos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial á obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Adriana Lourenço da Silva

Coorientadora: Giovana Duzzo Gamaro

Pelotas, 2014

Dados de catalogação na fonte:  
Ubirajara Buddin Cruz – CRB-10/901  
Biblioteca de Ciência & Tecnologia - UFPel

S875a Stoll, Franciele Elisa

Análise da ação de dois compostos de tiazolidinonas sobre a aquisição e a consolidação da memória de camundongos/ Franciele Elisa Stoll. – 39f : il. – Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Ciências Biológicas). Universidade Federal de Pelotas. Instituto de Biologia. Pelotas, 2014. – Orientador Adriana Lourenço da Silva ; coorientador Giovana Duzzo Gamaro.

1.Biologia. 2.Memória. 3.Esquia inibitória. 4.Roedores.  
5.Envelhecimento. 6.Acetilcolina. I.Silva, Adriana Lourenço da.  
II.Gamaro, Giovana Duzzo. III.Título.

CDD:616.831

**Banca Examinadora**

**Profª Drª Adriana Lourenço da Silva (Orientadora)**

**Profª Drª Rachel Krolow Santos Silva Bast (banca)**

**Prof Dr. Wilson João Cunico Filho (banca)**

**Mestrando Arthur Hipolito (suplente)**

## **Agradecimentos**

Aos meus pais Jorge e Clair, por estarem sempre presentes em minha vida. Muito obrigada por todo amor incondicional, por todo incentivo, motivação e por serem o meu porto seguro.

Á minha irmã Daniela, obrigada por todos os conselhos, pela eterna amizade, carinho e amor.

Ao meu namorado Alison, por sempre estar ao meu lado, pela paciência comigo nesse final de faculdade e por me apoiar incondicionalmente.

Á minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Adriana Lourenço da Silva, muito obrigada por todas as oportunidades, todos os ensinamentos, por toda a paciência, pela amizade e permanente atenção e suporte para que esse trabalho pudesse ser realizado. Serei eternamente grata.

Á Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Giovana Duzzo Gamaro, minha coorientadora, pela oportunidade de estágio, quando tudo parecia perdido para mim, foi através de você que pude me encontrar, serei eternamente grata. Muito obrigada por todas as oportunidades, ensinamentos e amizade.

Ao Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho, que disponibilizou os compostos que foram objeto de estudo neste trabalho. Á Doutoranda Daniela Gouvea, e aos Mestrandos Daniel Schuch e Adriana Neves que sintetizaram os compostos, muito obrigada pela disponibilidade e atenção, sem vocês esse trabalho jamais teria sido possível.

Ao Mestrando Arthur Hipolito e a Graduanda Pâmela Avelar, saibam que a ajuda de vocês foi fundamental, muito obrigada por tudo.

Á todos os funcionários do Biotério Central da UFPel por toda a atenção, apoio e ajuda concedida durante a experimentação.

As professoras de estágio supervisionado Monica Blauth e Juliana Fernando pelas correções e apontamentos realizados, com certeza contribuíram para a melhora deste trabalho.

A FAPERGS e PIBIC-UFPel muito obrigada pelo apoio financeiro.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

## Resumo

STOLL, Franciele Elisa. **Análise da ação de dois compostos de tiazolidinona sobre a aquisição e a consolidação da memória de camundongos.** 2014. 39f. – Trabalho de conclusão de curso – Graduação em Ciências Biológicas – Bacharelado, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2014.

A memória é o armazenamento de informações adquiridas pela vivência e/ou observação de fatos que podem ser resgatados quando for necessário. Representa uma das funções mais importantes do encéfalo, pois está ligada ao aprendizado, a capacidade de planejamento, abstração, julgamento crítico e atenção. Possui a capacidade de definir um indivíduo, pois ninguém é capaz de recordar da mesma maneira as mesmas experiências vividas. Podemos classificar a memória quanto ao tempo em que as informações permanecem armazenadas: memória de curta duração e memória de longa duração. Sendo que ambas apresentam a fase de aquisição, a fase de consolidação e a fase de evocação. Porém mesmo que estabelecidas e consolidadas, as memórias nem sempre são permanentes, podendo ser esquecidas. O esquecimento pode ser fisiológico ou patológico. A Doença de Alzheimer (DA) é um exemplo de doença neurodegenerativa que causa esquecimento em grau patológico. Os medicamentos disponíveis para tratamento da DA, são apenas sintomáticos, não há medicamentos para recuperar ou incrementar a função da memória ou as funções cognitivas. A descoberta de fármacos que combatam a perda da memória em idosos é urgente, tendo em vista o aumento da expectativa de vida mundial e nacional. As tiazolidinonas são moléculas heterocíclicas promissoras, vários efeitos terapêuticos já foram descritos na literatura. Por isso, neste estudo testamos dois compostos derivados das tiazolidinonas: AK26 e DP9 sobre a aquisição e consolidação da memória em camundongos. Através da esQUIVA inibitória, análises quantitativas para a memória foram realizadas. O composto AK26 melhorou a aquisição de memória de curta e longa duração, mas não melhorou a consolidação da memória de curta e longa duração nas doses de 50,100 e 200 mg/kg. O composto DP9 somente foi testado em doses menores (5,10 e 20 mg/kg) não demonstrando melhora na aquisição de memória de curta e longa duração. A tiazolidinona AK26 melhora a aquisição de memória em camundongos e não demonstra prejuízos cognitivos na fase de consolidação de memória. Estudos adicionais sobre as demais fases da memória, assim como testes em diferentes doses desses compostos são necessários.

Palavras-chave: memória; esQUIVA inibitória; roedores; envelhecimento; acetilcolina.

## Abstract

STOLL, Elisa Franciele. **Analysis of the action of two compounds thiazolidinone on the acquisition and consolidation of memory in mice.**

2014.39f - Completion of course work- Degree in biological sciences- Bachelorship, Institute of Biology, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2014.

The memory is the storage of information acquired by living and / or observation of facts that can be redeemed when needed. Is one of the most important functions of the brain, because it is linked to learning, capacity planning, abstraction, critical judgment and attention. Has the ability to define an individual, because no one can remember the same way the same experiences. We classify memory about the time that the information remains stored: short-term memory and long term memory. Both of which show the acquisition phase, the consolidation phase and the phase of evocation. But even established and consolidated, memories are not always permanent and may be forgotten. Forgetting may be physiological or pathological. Alzheimer's Disease (AD) is an example of a neurodegenerative disorder that causes forgetfulness pathologic grade. The drugs available for the treatment of AD are only symptomatic, there are no drugs to restore or increase the function of memory and cognitive functions. The discovery of drugs that combat memory loss in the elderly is urgent, given the rising expectations of global and national life. The heterocyclic thiazolidinones are promising molecules have various therapeutic effects were reported. Therefore, this study tested two compounds derived from thiazolidinones: AK26 and DP9 on the acquisition and consolidation of memory in mice. Through inhibitory avoidance, quantitative analyzes were performed to memory. The compound AK26 improved memory acquisition of short and long duration, but did not improve the consolidation of memory for short and long duration at doses of 50,100 and 200 mg / kg. The compound DP9 was only tested at lower doses showing no improvement in memory acquisition of short and long term. The AK26 thiazolidinone improves memory acquisition in mice and shows no cognitive impairment in the consolidation phase of additional memory. Additional studies on other phases of the memory as well as testing different doses of these compounds are needed.

Keywords: memory; Inhibitory avoidance; rodents; aging; acetylcholine.

## Lista de Figuras

Figura 1- Identificação dos componentes do Sistema Límbico.....	15
Figura 2 - Processo de formação da memória.....	18
Figura 3 - Estrutura Geral da Tiazolidinona.....	23
Figura 4 - Estruturas DP9(4-CH <sub>3</sub> ) e AK26 (4-CH <sub>3</sub> ).....	23
Figura 5 – Composto DP9 (Aquisição).....	29
Figura 6- Composto AK26 (Aquisição).....	30
Figura 7- Composto AK26 (Consolidação).....	30



## Sumário

1 Introdução .....	9
1.1 Objetivo geral.....	12
1.2 Objetivos específicos.....	12
2 Revisão de literatura .....	13
2.1 Definição de memória.....	13
2.1.1 Formação e Mecanismos.....	14
2.1.2 Classificação da memória.....	16
2.1.3 Esquecimento.....	18
2.1.4 Doença de Alzheimer (DA) .....	20
2.2 Tratamentos farmacológicos.....	21
2.3 Tiazolidinonas.....	23
3 Material e métodos .....	25
3.1 Obtenção dos compostos e camundongos.....	25
3.1.1 Princípios éticos.....	26
3.1.2 Esquiva Inibitória.....	27
3.1.3 Análise estatística.....	28
4 Resultados .....	29
4.1 Compostos DP9 (aquisição).....	29
4.2 Compostos AK26 (aquisição e consolidação).....	30
4.3 Discussão .....	31
5 Conclusão .....	34
Referências.....	35

## 1 Introdução

A memória consiste em diversos mecanismos responsáveis pela aquisição, formação, conservação e evocação de informações. Existem diversas formas de se classificar a memória, de acordo com o seu conteúdo, com a função ou com a duração (IZQUIERDO, 2002).

Em relação à duração existem as memórias de curta e as de longa duração. Elas podem ser divididas em três fases: a aquisição é a que transforma os estímulos sensoriais em informação que será posteriormente consolidada ou então esquecida; a consolidação consiste na etapa em que essas informações são armazenadas para o uso dali a muito tempo (memória de longa duração) ou pouco tempo (memória de curta duração)., evocação é que resgata as informações armazenadas na memória para o uso. O tempo para consolidação de uma memória de longa duração é de 3 a 6 horas, memórias que foram adquiridas há menos tempo são consideradas de curta duração (IZQUIERDO, 2002).

As memórias, porém, não são armazenadas de forma integral e mesmo estabelecidas e consolidadas, não são permanentes. Este é o fenômeno do esquecimento: somos melhores na generalização e na abstração de conhecimentos do que na retenção de um registro literal de eventos (DALMAZ; NETTO, 2004).

O esquecimento é fisiológico e ocorre continuamente, enfraquecendo o traço de memória do que foi aprendido. De fato, esquecer é uma função essencial ao bom funcionamento da memória: seria impossível, e pouco prático, evocar com riqueza de detalhes todas as informações que necessitamos num único dia (DALMAZ; NETTO, 2004).

Apesar de algum grau de esquecimento ser necessário para a manutenção das funções cerebrais normais, existem algumas condições patológicas onde o esquecimento se torna patológico. Na doença de Alzheimer (DA), ocorre degeneração cerebral crescente prejudicando irreversivelmente a vida cognitiva do paciente. A amnésia afeta, inicialmente, os fatos recentes e a capacidade de adquirir novas memórias, e evolui afetando a memória remota do indivíduo: os hábitos diários, o reconhecimento de familiares, as habilidades e, por fim, a memória

identidade. É causada pela maciça perda sináptica e de tecido cerebral, atinge o hipocampo e o córtex cerebral, regiões associadas à fala e à memória (DALMAZ; NETTO, 2004; JANUS; WESTAWAY, 2001; ZHAO; TANG, 2002).

O contínuo crescimento da expectativa de vida vem aumentando a importância da busca por medicamentos que combatam as consequências prejudiciais do processo de envelhecimento, entre elas a perda da memória. Não existe ainda no mercado um medicamento que tenha ação pró-mnésica, melhorando a qualidade de vida da população idosa e revertendo as características neurodegenerativas do envelhecimento (ALMEIDA, 2006; IZQUIERDO, 2002).

A busca por novos medicamentos é importante, devido a uma série de fatores, como a falta de seletividade dos fármacos, que levam aos efeitos colaterais indesejados. Assim, o refinamento dos medicamentos depende de uma busca contínua por novas drogas que mantenham a função, mas que tenham poucos efeitos adversos (BALASA et al, 2011; TERRY; BUCCAFUSCO, 2003).

Apesar de todo o conhecimento acumulado sobre a DA, as ferramentas terapêuticas para o tratamento farmacológico do Alzheimer e de outras demências já existentes, são ainda pouco específicas e eficazes (DALMAZ; NETTO, 2004). Porém, a utilização de agonistas colinérgicos tem sido uma estratégia bastante utilizada na busca de tratamentos para o combate ao mal de Alzheimer e da perda de memória que ocorre no processo de envelhecimento (BALASA et al; 2011; BUCCAFUSCO, 2003). A estimulação de vias colinérgicas por agonistas colinérgicos melhora a cognição em animais e humanos, enquanto os medicamentos anticolinérgicos tem um efeito negativo sobre as funções cognitivas em humanos (KALARIA; BALLARD, 1999; ROMÁN; TATEMACHI, 1993).

As tiazolidinonas são compostos heterocíclicos que podem ser obtidas através de reação de multicomponente entre um aldeído ou cetona, uma amina primária e o ácido mercaptoacético. Alguns desses compostos são conhecidos por apresentarem diversos tipos de ações no sistema nervoso central - como atividade anticonvulsivante, antipsicótica, analgésica, hipnótica e anti-amnésica (VERMA.,SARAF, 2008). Recentemente, esta classe de heterociclos também foi estudada como agonista colinérgico do receptor muscarínico 1 para o combate a Doença de Alzheimer (CHANDRA et al., 2008).

Mattos et al.(2013) avaliaram os compostos derivados das tiazolidinonas, AK26 e DP9 e observaram a inibição *in vitro* da acetilcolinesterase-AChE (enzima que degrada a acetilcolina), no córtex cerebral e no hipocampo de roedores, sugerindo que esses compostos podem ser bons candidatos terapêuticos para o tratamento de disfunções colinérgicas associadas à DA. Em estudos realizados por Campesato (2013), os compostos AK26 e AK13 apresentaram-se como possíveis drogas ansiolíticas e não demonstraram prejuízos cognitivos sobre a memória de camundongos.

Levando-se em consideração o potencial terapêutico e promissor das tiazolidinonas, neste experimento testamos a ação dos compostos AK26 e DP9 exclusivamente *in vivo*, a fim de analisar os efeitos desses compostos sobre a aquisição e consolidação da memória de camundongos.

## **1.1 Objetivo geral**

Analisar os efeitos de duas tiazolidinonas sobre a memória de camundongos.

## **1.2 Objetivos específicos**

1.2.1 Verificar qual a ação dos compostos na aquisição da memória de curta duração;

1.2.2 verificar qual a ação dos compostos na aquisição da memória de longa duração;

1.2.3 verificar qual a ação dos compostos na consolidação da memória de curta duração;

1.2.4 verificar qual a ação dos compostos na consolidação da memória de longa duração.

## **2 Revisão de literatura**

### **2.1 Definições de memória**

O termo memória tem sua origem etimológica no latim e significa a faculdade de reter ou adquirir ideias, expressões, imagens e conhecimento. É o registro de fatos vividos e observados, podendo ser resgatados quando preciso. Por isso, a memória é considerada a base de todo o saber e de toda a existência humana desde o nascimento, pois todo o nosso cérebro funciona através da memória. Graças a ela, comemos, andamos, falamos porque nos lembramos de como fazê-lo. A memória determina a nossa individualidade como pessoas e como povos (RELVAS, 2008).

Para Dalmaz., Netto (2004) e Izquierdo (2002) a memória é o que define um indivíduo e faz com que ele seja diferente de todos os demais, pois ninguém será capaz de recordar as mesmas experiências. Tudo isso irá variar conforme as experiências prévias e a condição daquele indivíduo no momento da aquisição e armazenamento da memória. Para perceber estímulos internos e externos e respondê-los adequadamente, se requer uma rede de células capazes de reter essas situações.

Quando ocorre percepção de informações, sejam estímulos fisiológicos, estímulos sensoriais e benéficos ou prejudiciais, elas são processadas gerando uma resposta do organismo, baseado no arsenal de informações já armazenadas. É necessário manter as respostas, adequadas ou não, para prever as ações futuras com maior sucesso. Através desse mecanismo que os grupos neuronais derivaram na estrutura complexa do sistema nervoso (IZQUIERDO, 2002).

### 2.1.1 Formação e mecanismos

Considere aquilo que você sabe a respeito do mundo, dos outros e de você mesmo: toda essa informação foi adquirida através da experiência e está armazenada em suas memórias. Somos seres com história, construímos nossa identidade através de um processo que mescla as experiências vividas no ambiente e as nossas vivências anteriores, assim, somos quem somos porque aprendemos e lembramos. A memória é uma das funções cognitivas mais complexas que a natureza produziu, e as evidências científicas sugerem que o aprendizado de novas informações e o seu armazenamento causam alterações estruturais no sistema nervoso (DALMAZ; NETTO, 2004).

Ao vivenciar uma experiência, recebemos informações de todo o tipo. A reação do indivíduo frente a um estímulo poderá aumentar ou diminuir a capacidade de se gerar memória sobre um determinado evento. Por isso, episódios emocionais são aqueles captados com uma maior intensidade e quantidade de detalhes no processo de formação de memória (MC EWEN; ROOSENDAAL, 2009).

As informações são percebidas pelo Sistema Nervoso Central através dos sentidos ou através de um desequilíbrio fisiológico. Cada região do cérebro é responsável por algum tipo de informação sensorial (IZQUIERDO, 2002; RELVAS, 2008).

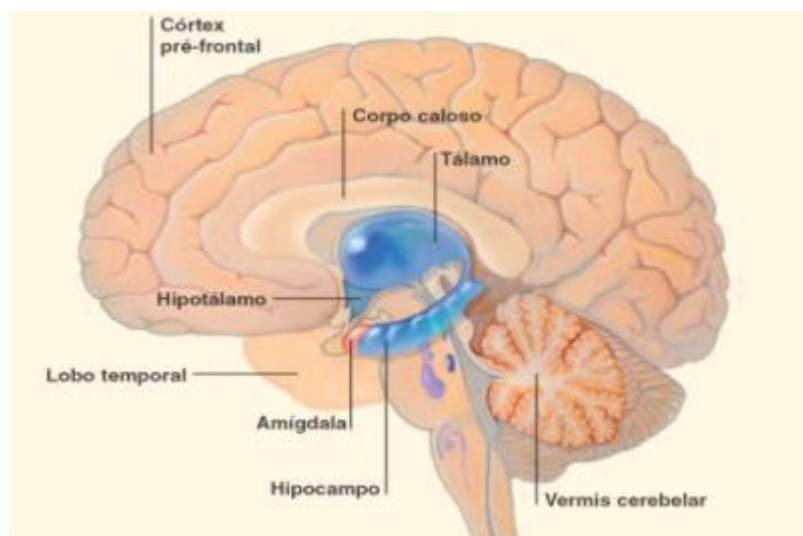
A sinapse é um local de comunicação entre os neurônios e unidade elementar de armazenamento da memória e onde ocorrem sínteses de proteínas, trocas elétricas e ativação de genes que resultam no armazenamento da informação. Deste modo, quanto mais conexões, mais memória (RELVAS, 2008).

Levando-se em consideração que cada neurônio, pode se comunicar com até outros mil neurônios e que o ser humano apresenta de dez bilhões a cem bilhões dessas células, podemos dizer, que é possível haver até cem trilhões de conexões sinápticas. A capacidade de processamento de informações do sistema nervoso provém da interação entre os milhares de sinapses existentes em cada neurônio (RELVAS, 2008).

Em determinadas situações os sentidos visuais e auditivos podem estar sendo mais exigidos, neurônios são ativados de forma simultânea e consistente, a

“força sináptica” dessas conexões são potencializadas. Os sinais luminosos captados pela retina e sons pelos aparelhos auditivos, são transformados em impulsos elétricos que migram para o córtex cerebral, eles circulam antes de serem descartados ou arquivados. O impulso morre, mas a passagem por determinado caminho estabelece conexões, criam-se “ganchos” que permitem ao cérebro recriar imagens. Quando essa informação é resgatada da memória o conhecimento será acessado de forma rápida e simples (RELVAS, 2008).

Manter respostas que sejam úteis ou que geram benefício e prazer, bem como identificar os estímulos potencialmente perigosos quer já tenham sido vivenciados ou que possam ser evitados é a principal função do hipocampo e do sistema límbico (Figura 1). Conectados diretamente ao córtex cerebral que é a área de processamento, onde são feitas decisões e estabelecidas as respostas para os estímulos, seja uma memória a ser retida ou uma ação a ser tomada imediatamente (DALMAZ; NETTO, 2004).



**Figura 1:** Identificação dos componentes do Sistema Límbico.

Fonte: <http://www.guia.heu.non.br/sistemalimbico.htm>

Outra área envolvida com a neuroquímica da memória é a amígdala, região localizada no lobo temporal e que tem a forma de uma amêndoa. Esta região está fortemente vinculada com a memória emocional, sendo responsável por regular a consolidação de memórias de duração prolongada (DALMAZ; NETTO, 2004). A liberação de noradrenalina e ativação de  $\beta$ -adrenoreceptor nos núcleos lateral e basal da amígdala e núcleo basal acessório, logo o estímulo aversivo, em



roedores, provoca aumento na consolidação de memórias a longo prazo, bem como seus antagonistas geram o efeito oposto (ROOSENDAAL., MCEWEN 2009).

Da mesma forma, receptores GABAérgicos presentes na amígdala quando são inibidos podem aumentar a consolidação de memórias e, quando são ativados reduzi-la. Substâncias endocanabinóides são conhecidas por inibir as atividades GABAérgicas, logo pode ser essa inibição nos núcleos lateral e basal da amígdala e núcleo basal acessório que geram um aumento na consolidação de memórias. A amígdala é considerada centro de processamento das emoções, onde são determinadas as memórias moduladas pelas sensações que provocam ao indivíduo, sendo um importante ponto de controle da ansiedade sobre a memória e sua consolidação (ROOSENDAAL., MC EWEN, 2009; MC GAUGH, 2000).

Segundo Izquierdo e Medina (1997) a modulação da memória durante a esquivia inibitória em camundongos utiliza diferentes receptores para sua formação. As memórias recentes são moduladas localmente por sinapses GABAérgicas, colinérgicas, noradrenérgicas e segundos mensageiros. Extrínsecamente são moduladas pela amígdala e pelo septo medial que lida com os componentes emocionais das memórias. A modulação de memórias tardias é baseada nos receptores dopamina-D1, noradrenalina e 5HT1A (receptor serotonina) no hipocampo (IZQUIERDO, 2002).

Os fatores que afetam a memória estão geneticamente ligados aos ritmos circadiano dos animais, inclusive uma das teorias que explica a diferença nas memórias de longa duração e de curta duração se baseia nas oscilações da atividade fisiológica ao longo do tempo (GERSTNER et al; 2009).

### **2.1.2 Classificação da memória**

Não existe uma única memória, e sim, um conjunto de memórias. Existem memórias simples e complexas. Existem memórias auditivas, visuais, somestésicas, cinestésicas, olfativas, emocionais, complexas e muitas outras. Existe uma memória para cada uma das funções corticais, e existem tantas memórias quantas experiências tivermos tido a oportunidade de viver (RELVAS, 2008).

Segundo Izquierdo (2002), a memória pode ser classificada segundo diferentes aspectos, como o tempo que permanece armazenada, sua função,

forma de aquisição ou ainda se pode ser declarada ou não, como a memória motora, como por exemplo: caminhar ou dirigir.

Classificando-a quanto ao tempo em que a informação permanece armazenada, consideramos memórias de curta e longa duração ou tempo determinado e tempo indeterminado de armazenamento. Cada uma utilizando mecanismos diferentes do cérebro, embora compartilhem as mesmas vias estruturais para armazenamento da informação (IZQUIERDO, 2002).

A memória de curta duração pode ser utilizada para atividades motoras, por exemplo, e requerida para aprendizado, por ser rapidamente criada e rapidamente acessada. Já as memórias de longa duração, bem como a consolidação de memórias, levam tempo para que seja possível determinar o que será recordado e o nível de “importância” daquela informação (DUDAI, 2004; MC GAUGH, 2000).

Izquierdo (2002) afirma que tanto a memória de curta duração quanto a de longa duração apresentam três fases distintas: aquisição, que transforma os estímulos sensoriais percebidos em informação; consolidação, onde a informação é armazenada por tempo indeterminado ou por espaço de tempo determinado; evocação (recuperação), onde se percebe que ocorreu a memorização pelo resgate da informação requerida.

Segundo Lent (2001), a aquisição de informações (aprendizagem) é seguida da retenção, a qual pode durar por tempos curtos ou ainda pode ser transformada em retenção de longa duração pelo processo de consolidação da memória. Em ambos os casos, entretanto, pode haver o processo de evocação (recuperação) ou esquecimento das informações memorizadas (Figura 2). O curso do tempo de consolidação da memória parece variar amplamente dependendo dos parâmetros das tarefas de aprendizado e das estruturas encefálicas envolvidas (MEDINA et al, 2008). Porém, de acordo com Izquierdo (2002) a consolidação das memórias de longa duração leva uma média entre 3 às 6h, sendo que memórias adquiridas a menos tempo serão consideradas de curta duração, podendo ser evocadas e consolidadas como memória de longa duração.

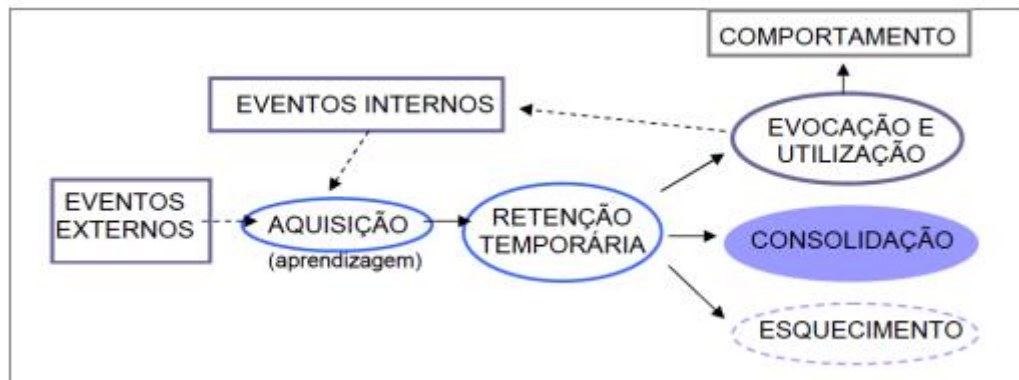


Figura 2: Processo de memória. A aquisição de informações é seguida de retenção que pode ser temporária ou consolidada. Essas informações podem ser ainda lembradas ou expressas no comportamento ou esquecidas.

Fonte: Adaptado de Lent, 2001.

### 2.1.3 Esquecimento

Talvez o maior pesquisador na área da memória nos últimos 50 ou 60 anos, James McGaugh, da Universidade de Califórnia em Irvine, em um livro publicado em 1971, apontou que “talvez o aspecto mais notável da memória seja o esquecimento” (HARLOW et al, 1971).

De fato, esquecemos a imensa maioria das informações que adquirimos. Todos reconhecem que a infância é o período mais importante de nossa vida, porém, se nos convidarem a relatá-la, nenhum de nós levaria mais do que umas poucas horas. O médico que mais sabe sobre medicina poderá expor tudo o que sabe também, no máximo, em poucas horas (CAMMAROTA; IZQUIERDO, 2006).

A maioria de nós lembra com detalhes o que estava fazendo, onde e com quem, no momento em que morreu Ayrton Senna, ninguém se lembra do que aconteceu 24 horas antes ou depois. A morte do Senna é uma memória altamente emocional, que recordaremos sempre porque foi gravada de maneira indelével, as memórias do dia anterior e do dia posterior correspondem a memórias inexpressivas, que logo esquecemos para sempre (CAMMAROTA; IZQUIERDO, 2006).

As memórias mesmo que estabelecidas e consolidadas, não são permanentes. Nós seres humanos e até mesmo outros animais, somos melhores na generalização e na abstração de conhecimentos do que na retenção de um

registro literal de eventos. Sendo assim, o esquecimento também ocorre de maneira fisiológica e continuamente, enfraquecendo o traço de memória do que foi vivido. Portanto, esquecer é considerado uma função essencial ao bom funcionamento da memória: sendo impossível, e pouco prático, evocarmos com riqueza de detalhes todas as informações que necessitamos num único dia (DALMAZ; NETTO, 2004).

A nossa memória opera seletivamente, fazendo escolhas dentre tudo o que nos acontece diariamente. Sem tal esquecimento, seria impossível aprender em meio a tantas lembranças triviais. A perda de memória consistente, que evidenciaria algum problema de saúde, só deve ser considerada quando representar grande prejuízo na vida cotidiana, situação comumente associada ao envelhecimento. Porém, atualmente com o uso intensivo das plataformas digitais e excesso de informações decorrentes dos novos hábitos da vida contemporânea, pessoas mais jovens reclamam de esquecimento e desconcentração (IZQUIERDO, 2002).

Assim que nos deparamos com uma informação nova, nosso cérebro a retém por alguns poucos segundos para depois decidir o que fazer com ela. Esse sistema, também conhecido como memória de trabalho, consulta sinapticamente os arquivos do lobo temporal para verificar se essa memória já existe ou se seria útil guardá-la, para então decidir se um determinado grupo de informações será ou não armazenado como memória de curta ou de longa duração (IZQUIERDO, 2002).

A memória de trabalho atua como uma central de atendimentos. Tem a função de gerenciar a realidade, o que é de extrema importância para manter o sentido daquilo que estamos fazendo no momento. Apenas somos capazes de escrever, por exemplo, porque conseguimos lembrar por alguns segundos a palavra imediatamente anterior para dar continuidade à frase. Depois que a retenção de uma palavra não se torna mais necessária, esquecemos. Por isso, a memória de trabalho não gera traços ou produz arquivos como os demais tipos de memória e depende apenas da atividade elétrica dos neurônios do córtex pré-frontal (IZQUIERDO, 2002).

Quando a memória de trabalho opta por armazenar uma dada informação por mais tempo, sinais elétricos e bioquímicos são enviados a outras áreas do

cérebro, como o hipocampo, onde ocorrem alterações sinápticas que aumentam a conexão das vias nervosas utilizadas por cada experiência. Estímulos repetitivos reforçam essas conexões, ampliando e modificando as memórias já consolidadas, enquanto seu desuso as atenua de tal modo que é possível perde-las por completo (IZQUIERDO, 2002).

Contudo, o esquecimento pode ocorrer em caráter fisiológico, sendo muitas vezes essencial e ocorrendo em indivíduos saudáveis e de todas as idades ou de caráter patológico, ocasionando a amnésia, responsável pela perda da memória recente ou antiga. O esquecimento de caráter patológico pode se manifestar de diversas maneiras: Através de Traumas (lesão no lobo temporal), alcoolismo, transtornos psiquiátricos ou em doenças neurodegenerativas (DALMAZ.,NETTO 2004).

#### **2.1.4 Doença de Alzheimer (DA)**

A Doença de Alzheimer foi descrita pela primeira vez por Alois Alzheimer há mais de cem anos (Cipriani et al., 2011) . É a demência mais comum e frequente nas sociedades ocidentais e afeta cerca de 75% das mais de 35 milhões de pessoas no mundo com demência (Povova; Ambroz, 2012). Em 2012 estima-se que a prevalência mundial da doença tenha sido de 24 milhões (Mayeux; Stern, 2012). Devido ao rápido envelhecimento da população mundial, é expectável que a prevalência duplique a cada 20 anos. Assim, estima-se que em 2050, 115 milhões de pessoas serão afetadas pela DA (POVOVA; AMBROZ, 2012).

O aumento rápido na frequência da DA com o envelhecimento, associado à longa duração da doença, é um dos grandes responsáveis pela elevada prevalência mundial desta patologia (Mayux; Stern, 2012). Deste modo, a idade apresenta-se como o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da DA e contribui para que a doença constitua um problema de Saúde Pública de grande impacto nas próximas décadas (BRADLEY et al., 2004).

A Doença de Alzheimer é a proteopatia cerebral mais frequente (Jucker; Walker, 2011). Macroscopicamente, a DA é caracterizada por atrofia do hipocampo e do córtex cerebral, com envolvimento primário do córtex de associação fronto-temporal, áreas responsáveis pela memória (Alves et al., 2012).

Microscopicamente, as características neuropatológicas cardinais da doença são a presença de placas extracelulares de  $\beta$ -amilóide, os emaranhados neurofibrilares intracelulares, que resultam da hiperfosforilação anormal da proteína tau, e uma extensa perda neuronal (Alves; Holtzman, 2012). Outras lesões microscópicas incluem alterações pouco percebidas como a degeneração granulovacuolar e os corpos de Hirano (PERL, 2010).

A DA pode manifestar-se com outros sintomas além da memória, mas geralmente aqueles associados à memória são os primeiros a serem detectados. A memória de curto prazo ou recente é afetada mais severa e precocemente e é ela que os doentes se referem quando se queixam de “perda de memória”. Esta alteração envolve a codificação e a recuperação da informação. A memória remota ou de longo prazo é a melhor preservada na demência (BRAAK. H; BRAAK. E, 1995).

O tratamento atualmente disponível para a DA é sintomático. Este é capaz de, pelo menos transitoriamente, melhorar alguns aspetos cognitivos e funcionais e reduzir alguns sintomas neuropsiquiátricos fazendo com que o paciente e os seus membros mais próximos sofram menos com a doença. Se houver interrupção da terapêutica após período de administração contínuo, os pacientes vão apresentar-se indistinguíveis daqueles nunca antes tratados, o que significa que o tratamento atual não intervém na progressão da doença (ALVES et al, 2012).

## **2.2 Tratamentos farmacológicos**

A DA tem sido caracterizada por uma série de alterações neurológicas, neurofisiológicas e genéticas (Almeida, 1997). As anormalidades nos sistemas cerebrais que utilizam a acetilcolina são também consideradas características da doença e incluem: grande redução desproporcional da acetilcolina. Redução de atividade da colina-acetiltransferase (Katz-man, 1986 ; Nordberg et al1992), a alteração no número e sensibilidade de receptores nicotínicos e muscarínicos cerebrais (NEWHOUSE ,1997; CHRÖDER; WEVERS 1998).

Devido às características acima citadas, as estratégias para a terapia da DA têm sido amplamente enfocada em melhorar a hipofunção colinérgica. A abordagem terapêutica que se mostrou mais eficaz, até o momento, foi a da

inibição da acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação da acetilcolina (CHU, 2012).

A Tacrina, aprovada em 1993 pela FDA, foi o primeiro fármaco inibidor de colinesterase usado no tratamento da Doença de Alzheimer. (FAN.,CHU, 2010) Provocava consistentemente inúmeras reações adversas, no entanto o mecanismo pela qual provocava estes efeitos adversos nunca foi completamente percebido. Deixou de ser usada devido à elevada prevalência de hepatotoxicidade (FAN; CHU, 2010).

Atualmente os três fármacos inibidores da colinesterase aprovados para a Doença de Alzheimer são: Donepezil, Rivastigmina e Galantamina (CHU, 2012). Estes fármacos são vistos como o tratamento *standard* e de primeira linha da Doença de Alzheimer (YIANNPOULOU; PAPAGEORGIU, 2013).

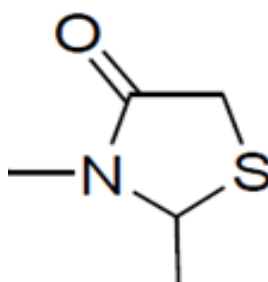
Revisões sistemáticas destes três inibidores de colinesterase que incluem ensaios duplamente cegos, aleatórios e controlados por placebo demonstraram benefícios nas funções cognitivas, atividades da vida diária e função global em pacientes com Doença de Alzheimer ligeira a moderada, sem diferença de eficácia significativa entre eles (Birks, 2006). Os inibidores da acetilcolinesterase foram os primeiros fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da DA (FAN; CHIU, 2010).

O tratamento farmacológico atual para pessoas com algum tipo de demência, é apenas sintomático. As intervenções que objetivam alterar a progressão da doença não são eficazes. No estágio avançado da demência, não há tratamento que tenha sido satisfatório, como é o caso da DA. Portanto, é fácil perceber que o tratamento atual para a DA ainda é bastante precário (INOUE, 2004).

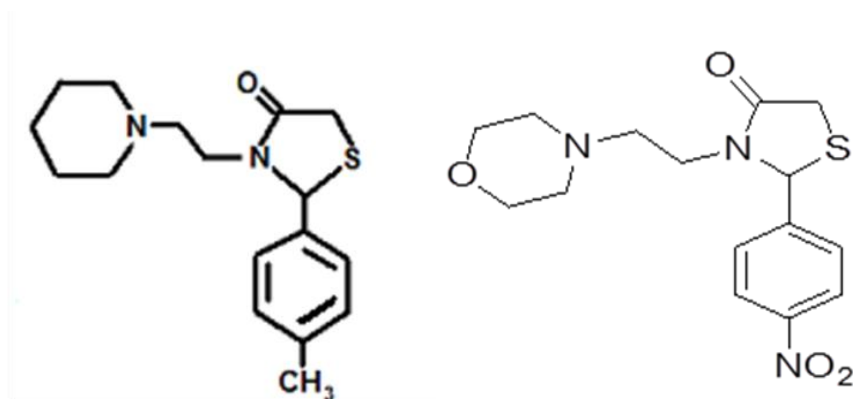
A busca por novos medicamentos é importante, devido a uma série de fatores, como a falta de seletividade das drogas, que levam aos efeitos colaterais indesejados. Assim, o refinamento dos medicamentos depende de uma busca contínua por novas drogas que mantenham a função, mas que tenham poucos efeitos adversos (TERRY; BUCCAFUSCO, 2003).

### 2.3 Tiazolidinonas

As substâncias denominadas tiazolidinonas apresentam uma estrutura com cinco membros contendo um átomo de enxofre, um átomo de nitrogênio e um grupo carbonila (Figura 3). Os compostos pesquisados no presente trabalho, AK26 e DP9 (Figura 4), foram obtidos através de reações multicomponentes de acordo com a literatura CUNICO et al. (2008), KUNZLER (2013).



**Figura 3:** Estrutura geral das tiazolidinonas



**Figura 4:** Estrutura da molécula AK26 e da molécula DP9.



As tiazolidinonas atualmente são encontradas em diversos campos, seja os da medicina ou da agricultura, por exemplo, como antirretroviral, anti-inflamatória, antibacteriana, anti-helmíntica, tuberculostática, antifúngica, anticâncer, anti-histamínica e inseticida (CUNICO et al., 2008; LIESEN et al., 2008; VERMA; SARAF, 2008).

Segundo Verma; Saraf (2008), existem atualmente derivados tiazolidínicos que apresentam variadas ações no sistema nervoso central, como anticonvulsivante, antipsicótica, analgésica, hipnótica e anti-amnésica. E de acordo com estudos realizados por Chandra et al, (2008), esta classe de heterocíclicos mostrou-se promissora ao ser estudada como agonista colinérgico do receptor muscarínico 1 para o combate ao Mal de Alzheimer (CHANDRA et al., 2008).

Nos experimentos realizados por Campesato (2013), procurou-se testar os compostos AK26 e AK13 sobre a ação ansiolítica e a evocação de memória em camundongos. Como resultados, os pesquisadores puderam concluir que ambas as tiazolidinonas são possíveis drogas ansiolíticas e não apresentaram prejuízos cognitivos. Porém, relatam a necessidade de se testar esses compostos em doses maiores de 1,0mg/kg de AK13 e AK26 sobre a memória de longa duração, devido ao resultado observado. E ressaltam ainda, a necessidade de estudos adicionais em diferentes modelos animais, com intuito de testar os efeitos ansiolíticos, bem como eliminar a possibilidade de interferência nas demais fases da memória.

Segundo Mattos (2013), os compostos testados foram: AK26 e DP9. As tiazolidinonas demonstraram efeitos inibitórios *in vitro* sobre a atividade da AChE (enzima acetilcolinesterase) em diferentes regiões cerebrais. Como já foi relatado, as áreas cerebrais mais afetadas na DA são o córtex cerebral e hipocampo, regiões associadas com aprendizado e memória. Os portadores de DA têm níveis reduzidos de acetilcolina por isso inibidores de AChE são amplamente utilizados no tratamento com a finalidade de melhorar déficits cognitivos. As tiazolidinonas AK26 e DP9 avaliadas nesse estudo, foram capazes de inibir a AChE tanto em córtex cerebral quanto hipocampo, sugerindo que elas podem ser boas candidatas terapêuticas para o tratamento de disfunções colinérgicas associadas a doenças neurodegenerativas. Porém, relatam que estudos adicionais como testes em modelos biológicos, ainda são necessários para avaliar o potencial de aplicação

dessas moléculas em doenças neurodegenerativas, assim como testá-las sobre as diferentes fases de memória.

### **3 Material e Métodos**

#### **3.1 Obtenção dos compostos e camundongos**

Foram utilizados dois compostos diferentes: as moléculas DP9 e AK26 pertencentes ao grupo das tiazolidinonas, solubilizadas em dimetilsulfóxido (DMSO) 10% utilizadas no teste farmacológico. A obtenção dos compostos foi realizada no Laboratório de Química Aplicada á bioativos do CCQFA da UFPel sob responsabilidade e supervisão do Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho.

Foram utilizados duzentos e quarenta camundongos machos, albinos, da linhagem *swiss*, com idade entre dois meses e dois meses e meio obtidos do Biotério Central da UFPel. Os animais sempre foram adaptados na sala de experimentação 30 min antes dos ensaios, para minimizar o efeito estressor do transporte entre biotério e sala de procedimentos.

Foram formados um total de doze grupos experimentais. Para a aquisição de memória do composto DP9 foram formados quatro grupos experimentais e as doses testadas foram de 5,0 mg/Kg, 10 mg/Kg e 20 mg/Kg e dois grupos controles (solução salina 0,9% e DMSO 10%). Para a aquisição de memória do composto AK26 foram formados quatro grupos experimentais e as doses testadas foram de 50 mg/Kg, 100 mg/Kg e 200 mg/Kg e dois grupos controles (solução salina 0,9% e DMSO 10%). Apenas o composto AK26 teve a etapa de consolidação testada, formando-se também quatro grupos experimentais e nas doses maiores. A administração das doses foi efetuada por via intraperitoneal com seringa hipodérmica em um volume de 0,1 ml/10g de massa do animal.

O experimento foi executado em três etapas: uma de treinamento e duas etapas de teste (Memória de curta e memória de longa duração). Antes do treinamento cada animal foi pesado em uma balança de precisão, pois a partir do

peso de cada um, poderíamos saber a medida exata de composto a ser administrado. Após a pesagem o animal recebia as doses por injeção intraperitoneal. Para a aquisição da memória a etapa de treinamento ocorria 30 min após a administração do composto. Para a aquisição de curta duração a etapa de teste ocorria uma hora e meia após a etapa de treinamento e para a aquisição da memória de longa duração o animal era exposto à plataforma da esQUIVA inibitória 24 horas após a etapa de treino.

Para a fase de consolidação da memória de curta duração a administração do composto ocorria imediatamente após a etapa de treino. E as etapas de testes ocorriam há uma hora e meia para a memória de curta duração e há 24 horas para memória de longa duração.

### **3.1.1 Princípios éticos**

O seguinte projeto foi aprovado pelo comitê de ética com registro no CEEA nº 9467. A manipulação animal foi realizada seguindo os princípios éticos para a experimentação animal relatado por GOLDIM (1995). Foram usadas todas as estratégias que visam minimizar o número de animais usados em cada experimento. O tamanho do grupo foi planejado segundo o relato da literatura e cálculo amostral para cada um dos modelos e/ou ensaios. Em geral ensaios *in vivo* variam de oito a 20 camundongos. Os ensaios experimentais foram escolhidos visando induzir o mínimo desconforto possível.

Em muitos casos a metodologia descrita na literatura é adaptada, abdicando-se de medidas que tragam mais danos aos animais e ou introduzindo alternativas que levem ao menor desconforto. Todos os procedimentos operacionais realizados estarão embasados em Guide for the Care and Use for Laboratory Animals – ILAR/EUA e Manual para Técnicos em Bioterismo (COBEA/Brasil). Estarão em acordo com Ethical Guideline for Investigations of Experimental Pain in Conscious Animals, como indicado por International Association for the Study of Pain (IASP). Tais procedimentos são de uso habitual por autores que trabalham e publicam na área. Obedecem às normas propostas pela Declaração Universal dos Direitos dos Animais (UNESCO - 27 de janeiro de 1978) e Princípios Internacionais Orientadores para a Pesquisa Biomédica Envolvendo Animais (Council for International Organizations of Medical Sciences -

CIOMS). Os animais foram sacrificados isoladamente dos demais. Em relação ao descarte do material biológico, o mesmo foi acondicionado em sacos plásticos e colocado sob refrigeração, utilizando freezer destinado apenas para este fim. O descarte final do material sempre foi realizado pelo Biotério Central.

### 3.1.2 Esquiva Inibitória

Segundo Almeida (2006), um dos testes mais difundidos na avaliação da memória é a esquiva inibitória, que divide-se em duas etapas, uma de treinamento e uma etapa de teste. A diferença entre os tempos de permanência sobre a plataforma nas duas etapas é considerada quantitativa para memória. Esse teste pode ser utilizado para avaliar as duas etapas da memória, tanto aquisição como a consolidação.

O método utilizado para testar as etapas de memória foi adaptado de Almeida (2006); Netto; Izquierdo (1985) e que indicam a aplicação do composto antes do treinamento para esse fim. O equipamento da esquiva inibitória é uma caixa de condicionamento automatizada, medindo 40x25x25cm, o assoalho formado por uma grade de barras de bronze paralelas com 1mm de diâmetro e espaço de 1cm entre as barras, onde é possível aplicar uma diferença de potencial elétrico (ddp) variável. A caixa contém uma plataforma isoladora com 5x5x4cm.

Na etapa de treinamento o animal foi colocado sobre a plataforma, suavemente, para então medir-se o tempo que leva para que ele desça até a grade com suas quatro patas, com um limite máximo de 180s. Assim que ele colocasse todas as patas na grade, recebia uma descarga elétrica intermitente de 1000 microA durante 10s para o condicionamento de medo do animal.

Na etapa de teste, que ocorria sempre após 24 horas da etapa de treinamento, os mesmo animais do respectivo grupo experimental, eram colocados um a um sobre a plataforma, mensurando o tempo para que coloque todas as patas sobre a grade, com um limite máximo de 180s. Na etapa de teste os animais não recebem descargas elétricas ao descerem da plataforma, pois nesse tempo cada animal já teria consolidado memória e a diferença entre o

tempo de descida da plataforma na etapa de treinamento e o tempo de descida da plataforma na etapa de teste é que utilizado como parâmetro quantitativo, para calcularmos o efeito do composto sobre a memória de cada animal.

Para diferenciar a memória de curta e de longa duração foi feita uma variação no intervalo dado entre treino e teste, em que estipulávamos o intervalo de uma hora e meia entre o treinamento e teste, para memória de curta duração. E para a memória de longa duração o intervalo dado foi de 24h.

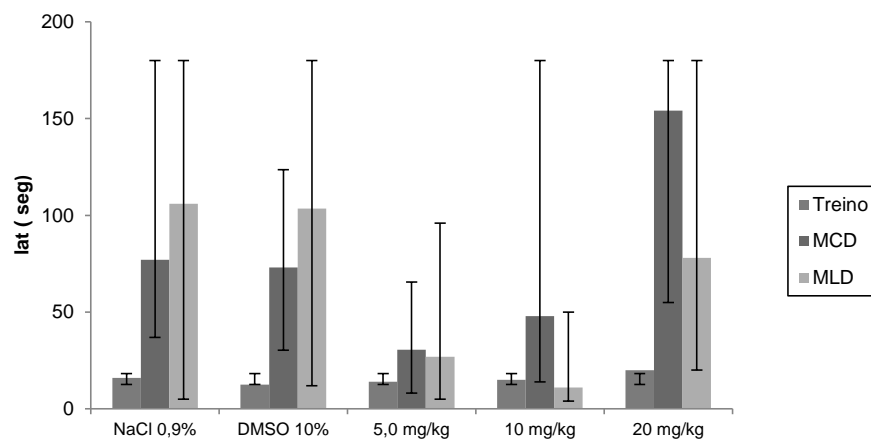
### **3.1.3 Análise estatística**

Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS de cálculo e análise estatística. Os testes estatísticos para a memória foram analisados, separadamente para ambos intervalos, pelo teste estatístico de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Mann-Whitney. Os dados estão apresentados graficamente em mediana e intervalo interquartil (25 e 75%). Para avaliar a presença de memória em todos os grupos utilizou-se o teste de Wilcoxon. Considerou-se o nível de significância de 5% ( $P < 0,05$ ).

## 4.0 Resultados

### 4.1 Composto DP9 (Aquisição)

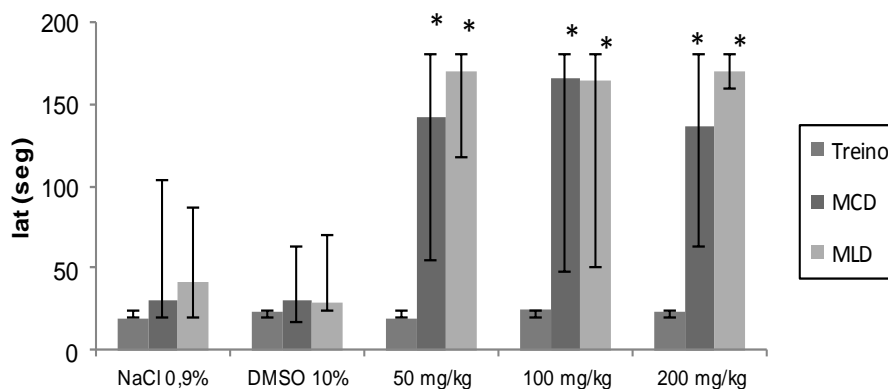
É possível observar na Fig.5 que os animais tratados com DP9 demonstraram aprendizado semelhante aos grupos controles, tanto na memória de curta como na memória de longa duração nas doses utilizadas.



**Figura 5:** Efeito de DP9 sobre a memória de curta e longa duração (MCD e MLD) Tiaz= DP9 ip. N=15. Dados expressos em mediana e intervalo interquartil. Kruskal-Wallis.  $P > 0,05$ .

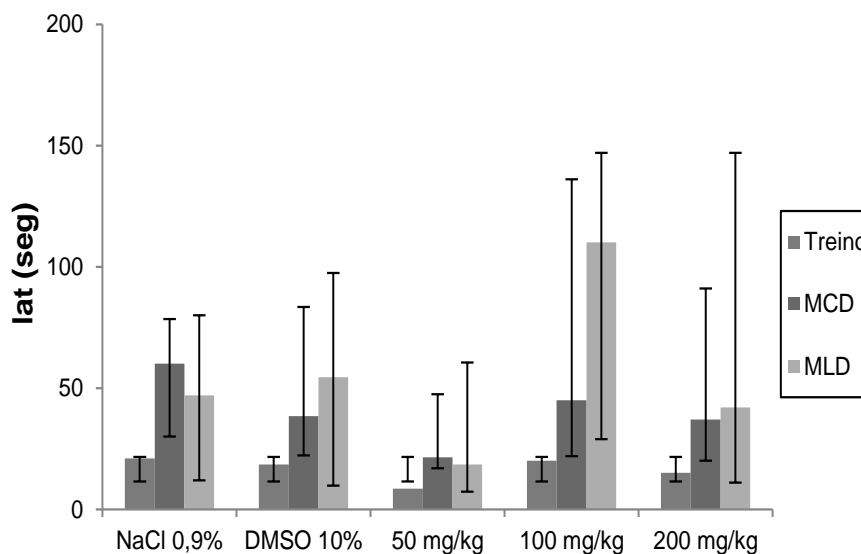
## 4.2 Composto AK26 (Aquisição e consolidação)

Conforme o desempenho dos animais, observado na Fig.6, AK26, em doses maiores, aumentou significativamente a memória na fase de aquisição das memórias de curta e de longa duração.



**Figura 6:** Efeito de AK26 sobre a memória de curta e longa duração (MCD e MLD). Tiaz= AK26, ip. N=15. Dados expressos em mediana e intervalo interquartil. Kruskal-Wallis.  $P < 0,05$ .

Conforme mensurado no desempenho dos camundongos em Fig.7 é possível afirmar que a substância AK26 não aumentou a consolidação da memória de curta e longa duração em relação aos controles.



**Figura 7.** Efeito de AK26 sobre a consolidação da memória de curta e longa duração (MCD e MLD). Tiaz= AK26, ip. N=15. Dados expressos em mediana e intervalo interquartil. Kruskal-Wallis.  $P > 0,05$ .

### 4.3 Discussão

Analisado os resultados podemos perceber que a AK26 melhorou a aquisição de memória de curta e longa duração, mas não melhorou a consolidação da memória de curta e longa duração nas doses de 50mg/kg, 100mg/kg e 200mg/kg quando administradas em camundongos. Já o composto DP9 somente foi testado nas doses de 5mg/kg, 10mg/kg e 20mg/kg não demonstrando melhora na aquisição de memória de curta e longa duração.

Segundo Izquierdo et al (2002), ao utilizarem a tarefa da esQUIVA inibitória, observaram que tratamentos que interferem com sistemas de neurotransmissores no hipocampo ou nos córtices entorrinal ou parietal afetam diferentemente esses dois tipos de memória: podem bloquear mais a memória de curta duração sem afetar a memória de longa duração; ou ainda podem alterar ambas de forma distinta (melhorando uma e dificultando a outra), o que pode ser observado nas Figuras 5, 6 e 7. Tais resultados sugerem, claramente, que esses dois processos envolvem mecanismos diferentes e, em certa medida, independentes.

Ao analisarmos a performance dos camundongos que receberam o tratamento AK26 para o teste de aquisição de MCD e MLD, percebemos que estes animais obtiveram maior latência de descida na plataforma da esQUIVA inibitória, quando comparados aos grupos controles, indicando aprendizado e melhora da memória. Portanto, ao analisarmos a ação do composto DP9 sobre a aquisição da MCD e MLD, observamos que a maioria dos animais que receberam esse tratamento apresentaram aprendizado semelhante aos grupos controles, não ocorrendo aumento da memória. Estima-se que estes resultados estejam relacionados às baixas doses administradas de DP9 (5,10 e 20 mg/kg).

Apesar de inibir *in vitro* a atividade da AChE no córtex e hipocampo (Mattos et al, 2013), ao administrarmos o composto DP9 *in vivo*, o mesmo não demonstrou prejuízo ou melhora da memória em relação ao controle. Porém, o composto AK26 apresentou melhora da memória em relação ao controle. Como não existe relato na literatura de doses efetivas *in vivo* destes compostos, é possível que a melhora



da memória só ocorra em doses maiores da DP9, assim como as administradas em animais que receberam o tratamento AK26 na aquisição de memória. Sendo assim, a administração de doses maiores do composto DP9 seria interessante para observarmos o seu possível efeito sobre a memória.

Segundo Izquierdo (2002), assim como a aquisição, a consolidação de MCD e MLD também podem ser analisadas através da esQUIVA inibitória. Porém os efeitos somente são obtidos quando as substâncias são administradas imediatamente após o treino, o que indica que esses efeitos estão associados aos efeitos neurais que participam no armazenamento da aprendizagem, imediatamente após a aquisição de informação. Ao realizarmos o teste de consolidação de memória em camundongos tratados com a substância AK26, não obtivemos melhora na memória desses animais, ou seja, não ocorreu diferença entre os tratamentos e controles.

Embora, não saibamos exatamente o porquê, a substância AK26 não favoreceu a consolidação de memória, assim como, tenha favorecido a aquisição de aprendizado, estima-se que estes compostos tenham um melhor efeito sobre a capacidade de atenção dos animais. A atenção é responsável por dar o suporte neurobiológico para o primeiro passo mnemônico. Sem atenção não há como haver aquisição adequada de informações, assim como a aquisição de informações é sinônimo de novos aprendizados (RELVAS, 2008). Existem várias causas que podem redundar em transtornos da aquisição da memória, tais como problemas na atenção, na motivação, nos cinco sentidos ou até mesmo na cognição (IZQUIERDO, 2002). Porém, a capacidade de atenção é extremamente importante para o processamento de informações. Visto que neste sentido, substâncias que auxiliam no processamento de informações atuam na assimilação ou retenção de informações na memória de longa duração, permitindo a realização de tarefas consistentemente em outros momentos (LADEWIG, 2000).

Portanto, o resultado da AK26 sugere que ela possa ser uma boa candidata terapêutica para o tratamento de disfunções colinérgicas associadas a doenças neurodegenerativas. Visto que na DA ocorre à diminuição na aquisição de novas informações, com piora progressiva até que não haja mais nenhum aprendizado novo (IZQUIERDO, 2002).

A continuidade deste trabalho é importante visto que não existe ainda no mercado um medicamento que tenha ação pró-mnésica, melhorando a qualidade

de vida da população idosa com leves perdas cognitivas ou capaz de reverter déficits cognitivos graves observados nas doenças neurodegenerativas como a DA (ALMEIDA, 2006; IZQUIERDO, 2002).

## 6 Conclusão

Com base nos resultados obtidos foi possível concluir que a tiazolidinona AK26, apresenta melhora na aquisição de memória de curta e longa duração, sem apresentar prejuízos cognitivos na fase de consolidação. Porém, estudos adicionais são necessários para avaliar a ação dos compostos AK26 e DP9 em diferentes doses e fases da memória, bem como a realização de testes bioquímicos. Por se tratar de um experimento farmacológico pioneiro, *in vivo*, o ajuste das doses torna-se inevitável.

## Referências

ALMEIDA O. P. Biologia molecular da doença de Alzheimer: Uma luz no fim do túnel? *Rev. Assoc. Med.Bras.* v. 43, n. 6, p. 77 – 81, 1997.

ALMEIDA, R. N. **Psicofarmacologia: Fundamentos Práticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 384 p.

ALVES, L.; CORREIA, A.S.; MIGUEL, R.; ALEGRIA, P.; BUGALHO, P. Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. *Front Neurol*, v. 56, n. 8, p. 3-63, 2012.

BALASA, M; GELPI, E.; ANTONELL, A.; REY, M. J.; SANCHEZ-VALLE, R.; MOLINUEVO, J. L.; LLADO, A. Clinical features and *APOE* genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology*, v. 76, n. 20, p. 1720-1725, 2011.

BIRKS, J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 70, n. 10, p. 230-240, 2006.

BRAAK, H.; BRAAK, E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*, v. 100, n. 112, p. 389-404,1995.

BRADLEY, W.G.; DAROFF, R.B.; FENICHEL, G.M; JANKOVI, J. **Neurology in Clinical Practice**. 4. ed. Butterworth-Heinemann, 2004. 230-450 p.

BUCCAFUSCO, J.J. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J. Pharmacol. Exp*, v. 306 ,n. 3, p 821–827, 2013.

CAMPESATO, Cibeli Bastos Marques. **Análise dos efeitos de dois derivados tiazolidínicos sobre a memória e ansiedade em camundongos**. 2013. 38f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) Curso de Ciências Biológicas. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

CHANDRA, J. O. N. E. S.; MALVIYA, M.; SADASHIVA, C. T.; SUBHASH, M. N.; RANGAPPA, K. S.. Effect of novel arecoline thiazolidinones as muscarinic receptor 1 agonist in Alzheimer's dementia models. *Neurochemistry International*, v. 52, n. 6-8, p. 376–383, 2008.

CHU, L. W. Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. **Hong Kong Med J**, v. 42, n. 5, p. 23-36, 2006.

CIPRIANI, G.; DOLCIOTTI, C, PICCHI, L.; BONUCCELLI, U. Alzheimer and his disease: a brief history. **Neurol Science**, v. 32, n. 9, p. 23-34, 2011.

CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO, W. T. J. Chemistry and biological activities of 1,3-thiazolidin-4-ones. **Mini-Rev. Org. Chem.**, v.5, n.4, p. 336-344, 2008.

DALMAZ, C.; NETTO, C. A. A Memória. **Ciência e Cultura**, v. 56, n. 1, p 30-31, 2004.

DUDAY, Y. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? **Annu. Rev. Psychol**, v. 30, n. 5, p 55,51–86,2004.

FAN, L. Y.; CHIU, M. J. Pharmacological treatment for Alzheimer's disease: current approaches and future strategies. **Acta Neurol Taiwan**, v. 15, n. p 228,2006.

GERSTNER, J. R.; LYONS, L. C.; WRIGHT JR, K. P.; LOH, D. H.; RAWASHDEH, O.; ECKEL-MAHAN, K. L.; ROMAN, G. W. Cyclin Behavior and Memory Formation. **The Journal of Neuroscience**, v. 41, n. 24, p. 12824-12830, out. 2009.

GOLDIM, J. R. Caso Clínico. **Bioética**, v. 3, n. 1, p. 76-78, 1995.

HARLOW, H.; MCGAUGH, J. L.; THOMPSON, R. F. **Psychology**. San Francisco: Albion, v. 10, n. 6, p. 4-8, 1971.

HOLTZMAN, D.M.; MORRIS, J.C.; GOATE, A.M. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. **Sci Transl Med**, v. 4, n. 7, p. 77, 2011.

IZQUIERDO, I.; MEDINA, J. H. Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. **Neurobiology of Learning and Memory**, v.68, n.3, p.285-316, 1997.

IZQUIERDO, I. **Memória**. Porto Alegre, ArtMed Editora S.A. 2002.

JANUS, C.; WESTAWAY, D. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. **Physiol Behav**, v. 6, n. 5, p 86 – 100, 2001.

JUCKER, M.; WALKER, L.C. Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. **Ann Neurol**, v. 10, n. 5, p 40-70,2011.

YIANNOPOULOU, K.G.; PAPAGEORGIU, S.G. Current and future treatments for Alzheimer's disease. **Ther Adv Neurol Disord**, v. 5, n. 7, p 19-33,2013.

KALARIA, R.N.;BALLARD. C. Overlap between pathology of the Alzheimer disease and vascular dementia. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 5, n. 4, p. 23, 1999.

KATZMAN, R. Alzheimer's disease. **N Engl. J. Med**, v. 1, n. 8, p. 964-973,1986.

KUNZLER, ALICE; NEUENFELDT, PATRÍCIA D; DAS NEVES, ADRIANA M; PEREIRA, CLAUDIO M.P; MARQUES, GABRIELA H; NASCENTE, PATRÍCIA S; FERNANDES, MAUREEN H.V; HÜBNER, SILVIA O; CUNICO, WILSON. Synthesis, antifungal and cytotoxic activities of 2-aryl-3-((piperidin-1-yl) thiazolidinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, n.36, p. 74-80, 2013.

LENT, R. **Cem Bilhões de Neurônios: Conceitos Fundamentais de Neurociência**. São Paulo: Atheneu, 2001,587-617 p.

LADEWIG, I. A importância da atenção na aprendizagem de habilidades motoras. **Revista Paulista de Educação Física**, São Paulo, v. 3, n.5, p. 62-71, 2000.

LENT, R. **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociências**. São Paulo: Atheneu, 2004.698 p.

LIESEN, A.P. **Métodos de obtenção, reatividade e importância biológica de 4-tiazolidinonas**.Quim. Nova, 2008.369-376 p.

MAYEUX, R.; STERN, Y. Epidemiology of Alzheimer disease. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 5, n. 6, p 2-8, 2012.

MATTOS, Bruna et al. Efeito in vitro de tiazolidinonas na atividade da enzima acetil colinesterase de córtex cerebral e hipocampo de ratos. In: PELOTAS XXII CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA. **Anais**, 2013. Universidade Federal de Pelotas.

MC GAUGH, J. L. Memory, a Century of Consolidation, **Science**, v.287, n.5451, p.248-251, jan. 2000.

MEDINA,J.H.;BEKINSCHTEIN,P.; CAMMAROTA, M.; IZQUIERDO,I. Do memories consolidate to persist or do they persist to consolidate? **Behavioural Brain Research**, v. 192, n. 8, p. 61-69,2008.

NETTO, C. A.; IZQUIERDO, I. On How Passive is inhibitory avoidance. **Behavioral and Neural Biology**, v. 43, n. 3, p. 327-330, 1985.

NEWHOUSE, P.A. Alzheimer's disease and the cholinergic system: an introduction to clinical pharmacological research. In Hosston LL (ed). **Progress in Alzheimer's**

**disease and similar conditions.** Washington OC : American Psychiatric Press, v. 16, n. 5-9, p. 213-231,1997.

NORDBERG, A.; CARLSON, L.A.; WINBLAD,B. Biological markersaf and the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease. **Acta Neurol. Scand**,v. 85, n. 10, p. 54-58,1992.

PERL, D.P. Neuropathology of Alzheimer's disease. **Mt Sinai J Med**, v. 5, n. 8, p. 32-42,2010.

POVOVA, J.; AMBROZ, P.; BAR, M. Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: a review. **Biomed Pap Med**, v. 7, n. 6 ,p. 1-9, 2012.

RELVAS, Marta Pires. Livro, **Fundamentos Biológicos da Educação – Despertando inteligência e Afetividades no processo de aprendizagem.** 3 ed. Wak editora, Rio de Janeiro, 2008. 15-76p.

ROMÁN, G.C.; TATEMACHI, T. K. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINCDS-AIREN internacional workshop. **Neurology**, v. 43, n. 3-9, p. 250-60,1998.

ROOSEDAAL, B.; MCEWEN, B. S.; CHATTARJI, S. Stres, memory and the amígdala. **Nature Reviews: Neuroscience**, v. 10, n. 10-15, p. 423-433, 2009.

ROTROU, J. La mémoire en pleine forme – comment l'entretenir, la préserver, la développer. **Paris : Robert Lafond**, v. 12, n. 4, p. 12-20, 1993.

SALAWU, F. K.; UMAR, J. T.; OLOKOBA, A. B. Alzheimer's disease: a review of recent developments. **Ann Afr Med**, v. 7, n. 5, p. 2-8, 2011.

SELKOE, D. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. **Physiol Rev**, v. 20, n. 5-9, p. 66-81,2001.

CHRÖDER,H.; WEVERS, A. Nicotinic acetylcoline receptors in Alzheimer' disease. **Alzheimer's Dis. Rev**, v. 3, n. 3-10, p. 20-27,1998.

SOUZA, R. R. Alterações anatômicas no sistema nervoso associadas ao envelhecimento In: **JACOB, W. F.** Envelhecimento do sistema nervoso central e a dor no idoso. FMUSP. São Paulo, 1996.

SQUIRE, L. R., KANDEL, E. R. **Memória:** da mente às moléculas. Porto Alegre: Artes Médicas, 2003,20-45 p.

SUN, X. T.; JIN, L.; LING, P. X. Review of drugs for Alzheimer's disease. **Drug Discov Ther**, v. 12, n. 6, p. 20-30, 2012.

TERRY, A. V. J; BUCCAFUSCO, J. J. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 306, n. 3, p. 821-827, 2003.

VERMA, A.; SARAF, S. K. 4-Thiazolidinone - A biologically active scaffold. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.43, p.897-905, 2008.

ZHAO, Q.; TANG, X.C. Effects of huperzine A on an acetylcholinesterase isoforms in vitro:comparison with tacrine, donepezil, rivastigmine and physostigmine. **Eur J Pharmacol**, v. 35, n. 2-3, p. 455, 2002.