

140

EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM CAFEÍNA SOBRE O SISTEMA GLUTAMATÉRGICO DE CAMUNDONGOS. *Oscar Phelippe Pernigotti Dall Igna, Ricardo V. de Oliveira, Gabriele Guisleni, Paulo Fett, Márcio W. Gomes, Juliana Schuh, Diogo R. Lara, Diogo Onofre**Gomes de Souza (orient.)* (Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS).

Cafeína, a droga psicoativa mais utilizada no mundo, sabidamente desenvolve tolerância a seus efeitos comportamentais em camundongos após sua exposição crônica. Recentemente nosso grupo relatou que o tratamento crônico de camundongos com cafeína leva à tolerância aos efeitos hiperlocomotores do antagonista de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA MK-801. Nesse trabalho nós estudamos o padrão de apresentação desse efeito, e possíveis mudanças neuroquímicas que sirvam como seu substrato. A tolerância para os efeitos hiperlocomotores do MK-801 (0.25 mg/kg) se mostrou dose-dependente, com efeito inicial na dose de 0.3 mg/ml (na água tomada) por uma semana e efeito máximo na dose de 1 mg/ml. Esse efeito também foi tempo-dependente, necessitando de uma semana de tratamento para efeito máximo, e se mostrou específico, não havendo tolerância para o efeito hiperlocomotor da anfetamina. Estudamos então camundongos tratados com a dose de 1 mg/ml de cafeína por uma semana, e esse tratamento mostrou reverter o efeito amnésico do MK-801 (0.01 mg/kg) na tarefa de esquiava inibitória para memória de longa duração. No protocolo de labirinto em T para memória de trabalho, o tratamento crônico com cafeína mostrou somente uma tendência não significativa de reversão da amnésia induzida por MK-801 (0.4 mg/kg). Na abordagem *in vitro*, esse mesmo tratamento aumentou o binding de [3H] MK-801 em membranas neuronais de córtex e hipocampo, mas não de cerebelo. Em densidades neuronais pós-sinápticas corticais, resultados preliminares não mostram diferença no binding de [3H] glutamato. Tratamento crônico com cafeína também não alterou a liberação de glutamato de sinaptosomos de hipocampo. Esses dados mostram que tratamento crônico com cafeína bloqueia a ação hiperlocomotora e amnésica do MK-801, porém mais dados são necessários para o estabelecimento do mecanismo subjacente. Como MK-801 é considerado um modelo farmacológico de esquizofrenia, esses dados suportam uma relação entre uma hipofunção adenosinérgica causada pela cafeína e a etiologia dessa doença. (CNPq-Proj. Integrado).