

Avaliação dos efeitos cognitivos em camundongos tratados agudamente com ciprofloxacina

Evaluation of cognitive effects in mice acutely treated with ciprofloxacin

Evaluación de los efectos cognitivos en ratones tratados agudamente con ciprofloxacina

Maria Denise Teixeira Marques¹, José Eduardo Ribeiro Honório Júnior², Luiza Madureira Silva³, Taiã Roberto Astori⁴, Camille Vitória dos Santos Lima⁵, Eduarda Dantas Floriano⁶

1.Enfermeira, Laboratório de Neurociências Translacional UNICHRISTUS, Centro Universitário Christus. Fortaleza-CE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-7470-6897>

2.Doutor, Laboratório de Neurociências Translacional UNICHRISTUS, Centro Universitário Christus. Fortaleza-CE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8320-8525>

3.Mestranda em Farmacologia, Laboratório de Neurociências Translacional UNICHRISTUS, Centro Universitário Christus. Fortaleza-CE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6575-2869>

4.Acadêmica de Enfermagem, Laboratório de Neurociências Translacional UNICHRISTUS, Centro Universitário Christus. Fortaleza-CE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-1554-7538>

5.Acadêmica de Enfermagem, Laboratório de Neurociências Translacional UNICHRISTUS, Centro Universitário Christus. Fortaleza-CE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-2402-5052>

6.Acadêmica de Enfermagem, Laboratório de Neurociências Translacional UNICHRISTUS, Centro Universitário Christus. Fortaleza-CE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-7368-7463>

Resumo

Introdução. A ciprofloxacina é um antimicrobiano da 2ª geração da classe das fluoroquinolonas, que atua inibindo a replicação do DNA bacteriano pelas enzimas DNA girase e topoisomerase IV. Os efeitos adversos da ciprofloxacina podem afetar o trato gastrointestinal, sistema muscular, sistema tegumentar e o sistema nervoso central, incluindo alterações na memória. **Objetivo.** estudar os efeitos da utilização da ciprofloxacina no sistema nervoso central de camundongos. **Método.** Foram utilizados camundongos swiss machos (30g e 40g), divididos em quatro grupos: controle (água destilada), cipro 1 (51,4mg/kg), cipro 2 (102,8mg/kg) e cipro 3 (154,3mg/kg) e ficaram sob tratamento durante 7 dias, por via oral. Testes de comportamento: Labirinto em Y e Reconhecimento de Objetos. Após os testes comportamentais os animais foram eutanasiados. Os resultados foram obtidos por meio de análise estatística (valores com $p < 0,05$). **Resultado.** No teste de reconhecimento de objeto observou-se que os camundongos tratados com a dose de Cipro 1 no 3º dia, apresentaram um aumento no tempo gasto explorando o objeto novo, quando comparado ao controle. Nas doses Cipro 2 e Cipro 3 não houve alterações significantes no índice de reconhecimento, porém os resultados demonstram uma tendência de diminuição do índice de reconhecimento com doses crescentes de ciprofloxacina. No teste Labirinto em Y os camundongos não apresentaram alterações significantes na memória operacional. **Conclusão.** A ciprofloxacina apresentou uma tendência na redução da capacidade cognitiva e memória de reconhecimento, acentuando-se à medida que as doses aumentavam, indicando assim a necessidade de estudos pré-clínicos mais aprofundados.

Unitermos. Ciprofloxacina; Cognição; Memória; Toxicidade; Neurotoxicidade

Abstract

Introduction. Ciprofloxacin is a second-generation antimicrobial from the fluoroquinolone class, which acts by inhibiting bacterial DNA replication through the enzymes DNA gyrase and topoisomerase IV. Adverse effects of ciprofloxacin can affect the gastrointestinal tract, muscular system, integumentary system, and the central nervous system, including alterations

in memory. **Objective.** To study the effects of ciprofloxacin use on the central nervous system of mice. **Method.** Male Swiss mice (30g to 40g) were divided into four groups: control (distilled water), cipro 1 (51.4mg/kg), cipro 2 (102.8mg/kg), and cipro 3 (154.3mg/kg), and were treated orally for 7 days. Behavioral tests: Y-maze and Object Recognition. After the behavioral tests, the animals were euthanized. Results were obtained through statistical analysis (values with $p < 0.05$). **Results.** In the object recognition test, mice treated with the Cipro 1 dose on the 3rd day showed an increase in time exploring the new object compared to the control. At doses Cipro 2 and Cipro 3, there were no significant changes in the recognition index, but the results showed a trend of decreased recognition index with increasing doses of ciprofloxacin. In the Y-maze test, mice did not show significant changes in operational memory. **Conclusion.** Ciprofloxacin showed a trend in reducing cognitive ability and recognition memory, accentuated as doses increased, indicating the need for further preclinical studies. **Keywords.** Ciprofloxacin; Cognition; Memory; Toxicity; Neurotoxicity

Resumen

Introducción. La ciprofloxacina es un antimicrobiano de segunda generación de la clase de las fluoroquinolonas, que actúa inhibiendo la replicación del ADN bacteriano a través de las enzimas ADN girasa y topoisomerasa IV. Los efectos adversos de la ciprofloxacina pueden afectar el tracto gastrointestinal, el sistema muscular, el sistema tegumentario y el sistema nervioso central, incluidas alteraciones en la memoria. **Objetivo.** Estudiar los efectos del uso de ciprofloxacina en el sistema nervioso central de ratones. **Método.** Se utilizaron ratones machos Swiss (30g a 40g), divididos en cuatro grupos: control (agua destilada), cipro 1 (51,4 mg/kg), cipro 2 (102,8 mg/kg) y cipro 3 (154,3 mg/kg), y fueron tratados oralmente durante 7 días. Pruebas de comportamiento: Laberinto en Y y Reconocimiento de Objetos. Después de las pruebas de comportamiento, los animales fueron sacrificados. Los resultados se obtuvieron mediante análisis estadístico (valores con $p < 0,05$). **Resultados.** En la prueba de reconocimiento de objetos, los ratones tratados con la dosis de Cipro 1 en el tercer día mostraron un aumento en el tiempo explorando el nuevo objeto en comparación con el control. En las dosis de Cipro 2 y Cipro 3, no hubo cambios significativos en el índice de reconocimiento, pero los resultados mostraron una tendencia a la disminución del índice de reconocimiento con dosis crecientes de ciprofloxacina. En la prueba del Laberinto en Y, los ratones no mostraron cambios significativos en la memoria operativa. **Conclusión.** La ciprofloxacina mostró una tendencia a reducir la capacidad cognitiva y la memoria de reconocimiento, acentuándose a medida que aumentaban las dosis, lo que indica la necesidad de estudios preclínicos más profundos.

Palabras clave. Ciprofloxacina; Cognición; Memoria; Toxicidad; Neurotoxicidad

Trabalho realizado no Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS). Fortaleza-CE, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 26/06/2024

Aceito em: 03/09/2024

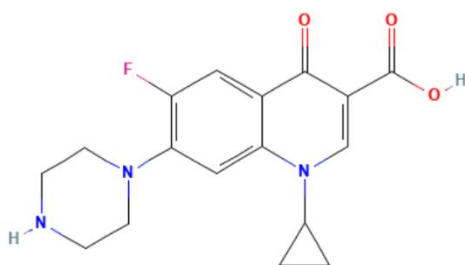
Endereço para correspondência: José Eduardo R Honório Júnior. R. João Adolfo Gurgel 133. Cocó. Fortaleza-CE, Brasil. Email: jose.ribeiro@unichristus.edu.br

INTRODUÇÃO

A ciprofloxacina é um tipo de droga antimicrobiana de amplo espectro, eficiente contra as bactérias gram-negativas e gram-positivas, que tem como mecanismo de ação a inibição direta da replicação do DNA por duas enzimas, DNAGirase e topoisomerase IV^{1,2}. Em 1962, após pesquisas realizadas para síntese de uma droga antimalárica

denominada 7-cloroquina, intensificou-se a busca por compostos semelhantes, o que levou a descoberta acidental do ácido nalidíxico (ácido 1-etil-1,4-dihidro-7- metil-4-oxo 1,8-naftiridino-3-carboxílico), que apresentou atividade antimicrobiana, sendo então classificado como a primeira droga da classe das quinolonas, na qual a ciprofloxacina está inserida, como um fármaco de 2ª geração^{3,4} (Figura 1).

Figura 1. Estrutura molecular da ciprofloxacina (C₁₇ H₁₈ F N₃ O₃).



Fonte: PubChem.

Com o passar dos anos, desde a descoberta das quinolonas, muitos estudos buscam evidenciar as múltiplas atividades dos derivados quinolônicos, além da atividade antimicrobiana, como por exemplo a atividade anti-inflamatória, antituberculosa, antiviral e possivelmente sua atividade no tratamento de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, através de sua estrutura multivalente^{5,6}.

Entretanto, a ciprofloxacina e os demais fármacos da classe das quinolonas apresentam diversos eventos adversos, que acometem o sistema gastrointestinal e o sistema tegumentar, sendo os mais comuns a náusea,

diarreia, vômitos e erupção cutânea⁷. Em 2013 o *Food and Drug Administration* (FDA) identificou e advertiu sobre os possíveis eventos que acometem o sistema nervoso central ocasionados pela ciprofloxacina, como cefalria, tontura e insônia, além de eventos neuropsiquiátricos como alucinações, ansiedade, paranóia e psicose⁸.

O Comitê de Avaliação do Risco em Farmacovigilância da *European Medicines Agency* (EMA), realizou uma revisão na classe destes medicamentos, observando uma sequência de relatos de usuários da ciprofloxacina sobre os efeitos secundários graves e duradouros. Estes relatos incluem incapacidades com grande impacto na vida dos doentes e dor crônica⁹.

O sistema nervoso central é composto pelo cérebro e pela medula espinhal, e é responsável pelo processamento e integração de informações sensoriais, controle motor, pensamento, emoção e outras funções cognitivas¹⁰. O sistema cognitivo engloba processos mentais como percepção, memória, atenção, linguagem, raciocínio e tomada de decisão, todos eles mediados e coordenados pelo cérebro e suas estruturas associadas dentro do sistema nervoso central. As funções cognitivas são essenciais para que o indivíduo realize julgamentos, tome decisões, armazene informações e desenvolva memória de curto e longo prazo^{11,12}.

A memória é um processo cognitivo que pode ser definido como a aquisição, formação, armazenamento e evocação de informações que foram obtidas através de

outros processos cognitivos, entre eles a capacidade de realizar escolhas, a percepção do espaço em que se vive e a capacidade de reconhecer objetos e pessoas. Os processos cognitivos relacionados a memória ocorrem em várias regiões do cérebro, tais como: córtex pré-frontal, hipotálamo, hipocampo e amígdalas¹³.

Diante disso, alterações na função cognitiva e na aquisição, consolidação e evocação de memórias podem gerar grande prejuízo a saúde, afetando a autopercepção e a autonomia, além de gerar um declínio de relações sociais, familiares e afetivas. O déficit de capacidade de aprendizado e de armazenamento de memórias afeta diretamente o cotidiano e a qualidade de vida do indivíduo¹⁴.

Consequentemente, este estudo tem importante impacto, pois pretende avaliar o uso da ciprofloxacina em camundongos, para identificar possíveis efeitos na memória e cognição, dentro de uma relação translacional das doses humanas para os camundongos. Diante disso, o objetivo geral deste trabalho é investigar e avaliar os efeitos do tratamento agudo com ciprofloxacina no sistema nervoso central de camundongos, verificando os efeitos no desempenho cognitivo e na memória de curto prazo de camundongos tratados agudamente com ciprofloxacina por meio de testes de comportamento.

MÉTODO

Animais

Este é um estudo experimental do tipo pré-clínico que utilizou nos experimentos camundongos *swiss* (30-40g) machos adultos, provenientes do Biotério da Unichristus, que foram alojados em gaiolas de polipropileno com alimentos (ração) e água (oriunda da torneira) *ad libitum*. Os animais (em um total de 30 animais para todo o experimento) foram mantidos a um ciclo claro/escuro de 12h e ambientados em grupos de até 10 animais por gaiola. Os experimentos foram conduzidos de acordo com o Guia de Cuidados e Uso de Animais de Laboratório do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América e segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório. O presente projeto foi aprovado Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA – IPADE, sob o CEUA 026/23.

Procedimento

Os camundongos foram divididos em oito ou sete animais por grupo de acordo com as condições experimentais para identificar diferenças estatísticas significantes e biologicamente relevantes entre o desempenho basal e os efeitos do tratamento. Esse valor, dos animais por grupo, foi obtido através de um programa de estatística para amostras experimentais denominado *Piface by Russell V. Lenth* versão 1,76 de 29 de junho de 2011 e através também da experiência do orientador, além

da leitura de artigos da área estatística¹⁵⁻¹⁷. No total foram utilizados 30 camundongos *swiss* machos.

Obtenção da Ciprofloxacina

A ciprofloxacina pura (com sinonímia 1-Cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoline-3 carboxylic acid, Ciprobay) será comprada pela sigma-Aldrich. A ciprofloxacina será preparada diluindo em água destilada no momento da administração.

Preparação das drogas

Os animais foram tratados com ciprofloxacina (CIPRO) nas doses de 51,4mg/Kg, 102,8mg/Kg e 154,3mg/Kg por gavagem (via oral). As doses da CIPRO para os camundongos foram escolhidas de acordo com as doses clínica desse fármaco para um homem de 60kg^{18,19}. O grupo controle recebeu o veículo (água destilada).

Protocolo de tratamento com doses repetidas

A administração das drogas foi feita pela via oral (gavagem), por um período de sete dias nas doses determinadas para cada grupo e os animais foram submetidos aos testes de comportamento 30 minutos após a dose administrada no 3º dia de tratamento e no 7º dia de tratamento^{7,20}. Após os testes comportamentais os animais foram eutanasiados por decaptação.

1. Grupo Controle – Os animais receberam água destilada v.o.

2. Grupo Cipro 1 - Os animais receberam Cipro na dose de 51,4 mg/kg v.o.

3. Grupo Cipro 2 - Os animais receberam Cipro na dose de 102,8 mg/kg v.o.

4. Grupo Cipro 3 - Os animais receberam Cipro na dose de 154,3 mg/kg v.o.

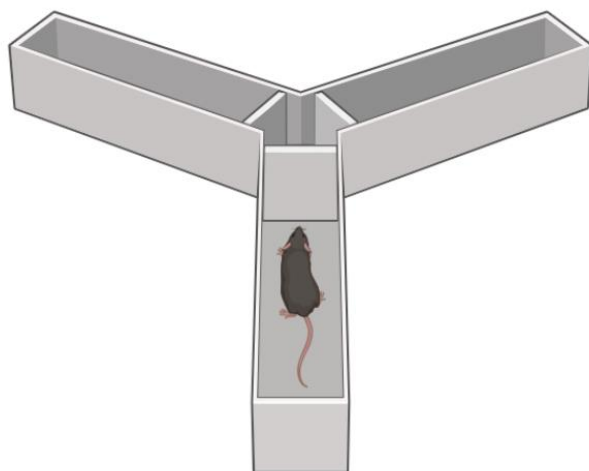
Trinta minutos após a última administração foram realizados os seguintes testes de comportamento.

Testes de comportamento

Labirinto em Y

O labirinto em Y é constituído de três braços idênticos, dispostos a 120° um do outro, formando um triângulo central. Os animais foram colocados em um dos braços e a sequência das entradas nos braços foi registrada durante oito minutos. A alternância foi definida como a entrada nos três braços, em qualquer ordem, sem que houvesse repetição dos braços (por exemplo, 123, 321, 231). O sucesso do teste é indicado pela alta taxa de alternância nos grupos controle, indicando que os animais podem se lembrar em qual braço eles entraram por último²⁰. Após o teste, os animais foram devolvidos às suas caixas-moradia e realizado a assepsia do labirinto em Y com álcool etílico a 15% entre um animal e outro. Assim, a percentagem das alternações foi calculada como a razão entre as alternações corretas (n) e o número de visitas realizadas durante o período de observação (n-2), multiplicado por 100^{21,22} (Figura 2).

Figura 2. Labirinto em Y.



Fonte: criado com Biorender.

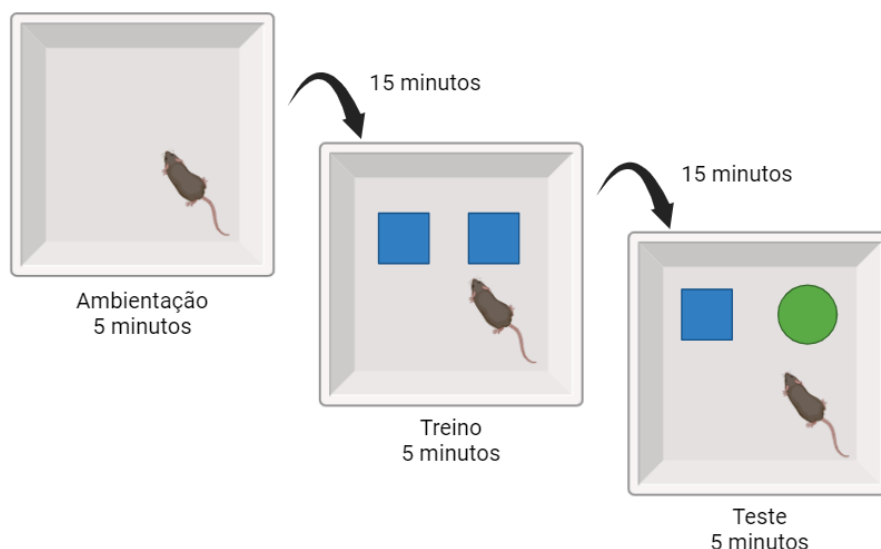
Teste de reconhecimento de objetos

O teste de reconhecimento de objetos tem como objetivo avaliar a memória a curto e longo prazo. Esse método tem a competência de distinguir entre objetos reconhecidos e não reconhecidos²³. Para avaliação da memória a curto prazo o teste foi realizado da seguinte forma: inicialmente, os animais foram habituados e colocados em um campo aberto de acrílico (30x30x15) durante cinco minutos. Posteriormente, eles foram retirados e retornaram para sua caixa com maravalha por 15 minutos, até o início da fase de treino. Na fase de treino, o animal foi colocado novamente no aparato de acrílico contendo dois objetos iguais (OI) e durante cinco minutos foi permitido explorar o ambiente e os objetos. Após 15min de intervalo, foi realizado o teste de reconhecimento de objeto

propriamente dito, o animal foi colocado novamente na arena teste e um dos objetos iguais foi substituído pelo objeto novo (ON). Durante 5 minutos, o tempo que o animal explorou cada um dos objetos foi anotado²⁴ (Figura 3). O resultado foi expresso como índice de reconhecimento a um objeto novo, sendo obtido a partir da seguinte fórmula:

Índice de reconhecimento: $(\text{tempo ON} - \text{tempo OI}) / (\text{tempo ON} + \text{tempo OI})$

Figura 3. Teste reconhecimento de objetos.



Fonte: criado com Biorender.

Análise Estatística

Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média (EPM). Para comparação de médias entre os grupos foi usado o teste “t” de Student e para comparação múltipla dos parâmetros utilizou-se a Análise de Variância (ANOVA). O nível de significância entre os grupos foi

determinado pelo teste de Student Newman Keul. Em todas as análises, foram considerados significantes os valores com $p < 0,05$.

RESULTADOS

No teste de reconhecimento de objeto observou-se que os camundongos tratados com a dose de Cipro 1 (51,4mg/kg) no 3º dia (Figura 4A) apresentaram um aumento significativo no tempo gasto explorando o objeto novo, quando comparado ao controle ($p = 0,0299$). Entretanto, não houve alterações no 7º dia (Figura 4B) e quando analisados os grupos em conjunto (Figura 4C). Nas doses Cipro 2 (102,8mg/kg) e Cipro 3 (154,3mg/kg) não foram observadas alterações significantes no índice de reconhecimento no 3º e no 7º dia de tratamento. No entanto, os resultados demonstram uma tendência de diminuição do índice de reconhecimento do objeto à medida que aumentam as doses de ciprofloxacina.

Os resultados encontrados na avaliação do teste de Labirinto em Y demonstraram que os animais tratados com ciprofloxacina não apresentaram alterações significantes na memória operacional ou de trabalho (Figura 5).

DISCUSSÃO

Este estudo buscou investigar e avaliar os efeitos do antimicrobiano ciprofloxacina nas atividades comportamentais relacionadas a atividade cognitiva, memória declarativa e de trabalho ou operacional de

camundongos em tratamento agudo com esse fármaco. A ciprofloxacina é um fármaco de 2ª geração, da classe das fluoroquinolonas, eficiente contra bactérias gram negativas, abrangendo mais de 13 microorganismos em suas atividades antimicrobianas. Esse medicamento é utilizado no tratamento de infecções do trato respiratório, trato urinário, trato gastrointestinal e infecções graves ocasionadas por microorganismos gram negativos, como septicemias e infecções em pacientes imunodeprimidos².

Figura 4. A, B e C dos resultados do teste de reconhecimento de objetos.

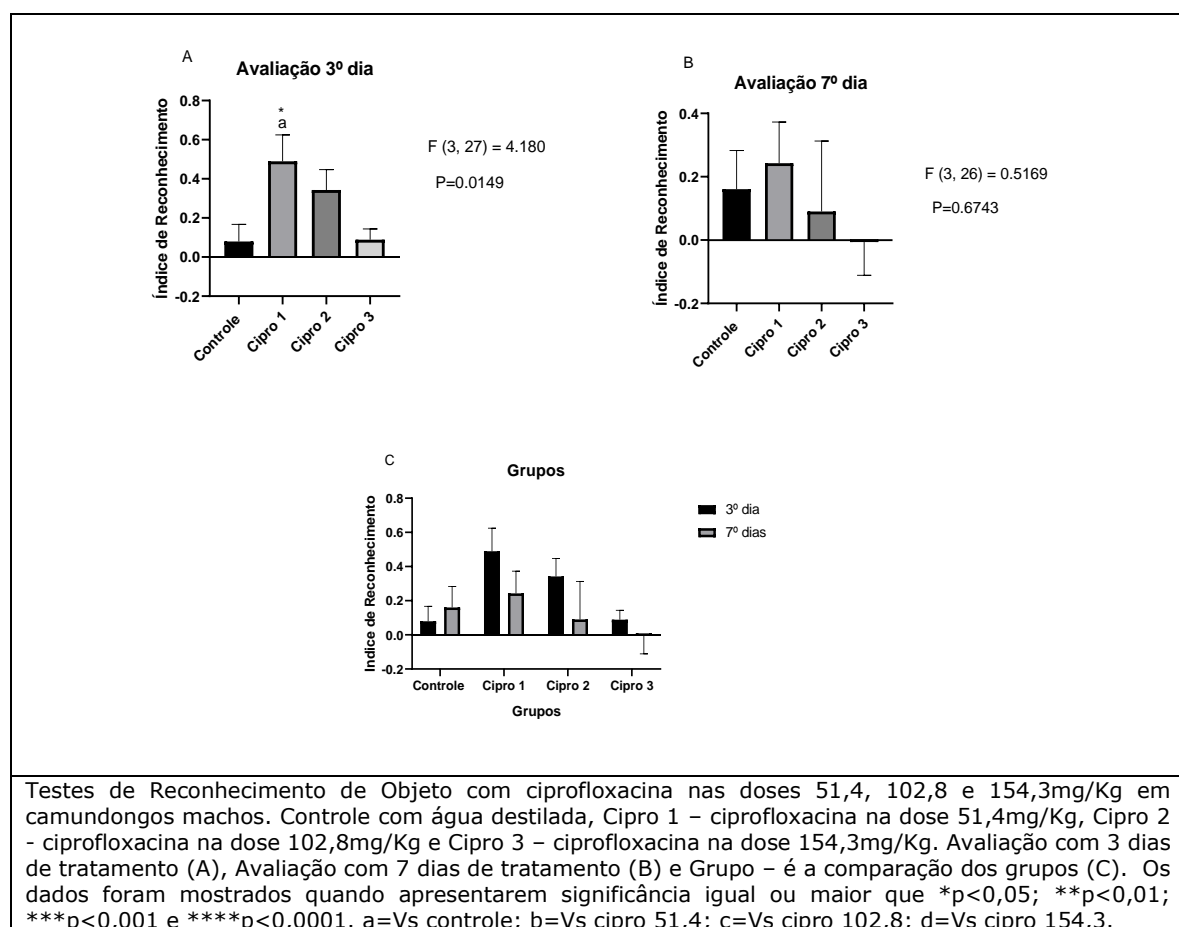
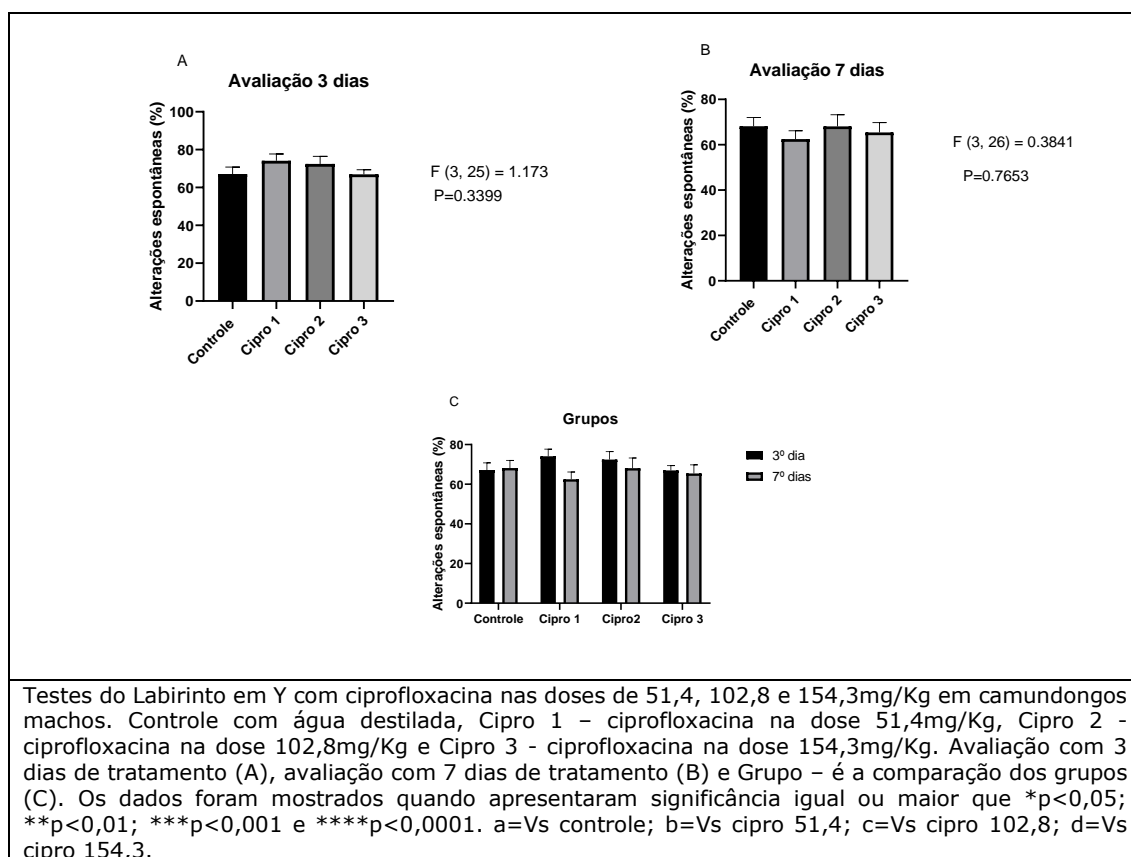


Figura 5. A, B e C dos resultados do teste do labirinto em Y.



Sua estrutura derivada de um núcleo quinolônico multivalente contém um grupo carboxílico na posição C-3 e um átomo de flúor na posição C-6 do anel, caracterizando-a como uma fluoroquinolona²⁵. Devido a sua capacidade considerável de atravessar a barreira hematoencefálica, algumas fluoroquinolonas apresentam efeitos colaterais relacionados ao sistema nervoso central (SNC) que afetam até 1% usuários, como parestesia, disestesia, tremores, convulsões (incluindo estado epiléptico), hipoestesia, vertigem, distúrbios da coordenação, distúrbios psiquiátricos e dos sentidos^{26,27}.

Diante disso, foram analisadas as doses humanas de 500mg, 750mg e 1000mg de ciprofloxacina translacionadas

para camundongos nas doses equivalentes de 51,4mg/kg, 102,8mg/Kg e 154,3mg respectivamente, observando-se através do teste comportamental de Reconhecimento de Objetos uma tendência na diminuição do índice de reconhecimento, indicando uma possibilidade de déficit na memória declarativa do animal, associada ao aumento da dose administrada.

A memória declarativa, ou memória de reconhecimento, diz respeito a capacidade de reconhecer objetos ou cenas já exploradas, seja em um momento recente ou relacionadas a memória de longo prazo. A memória de reconhecimento é ativada através da ação do lobo temporal medial e é associada ao aprendizado e evocação de informações quando passa a ser uma memória de longo prazo através do armazenamento na informação adquirida^{28,29}.

Esse tipo de memória é obtido através de experiências sensoriais. Ao tocar um objeto, sentir um cheiro ou o sabor de algo, o córtex cerebral é responsável por realizar a percepção e enviar as informações adquiridas para o hipocampo, responsável pelas funções de aprendizado. A evocação de informações é um processo complexo, que necessita de várias áreas do SNC, além de ser um processo que pode ocorrer de forma lenta, quando se trata de uma recordação, ou de forma mais acelerada, quando se trata de familiaridade ou reconhecimento³⁰.

Desta feita, o teste de reconhecimento de objetos explora a tendência natural dos camundongos de explorar

novos objetos, avaliando sua capacidade de reconhecer através da memória visual o objeto inexplorado. Os resultados deste estudo identificaram um aumento da memória declarativa e atividade exploratória no 3º dia de aplicação da dose de Cipro 1 (51,4mg/kg), entretanto essa atividade não foi observada nos demais grupos, necessitando de mais estudos para avaliar a natureza dessa reação.

No entanto, apesar de não haver resultados significantes nos grupos Cipro 2 e Cipro 3, observa-se uma tendência na diminuição da atividade exploratória e no índice de reconhecimento do objeto novo à medida que a dose de ciprofloxacina aumenta. O uso do teste de reconhecimento de objetos para avaliar a ação de fármacos na memória indica que há uma possibilidade de a queda no índice de reconhecimento estar associada a déficit de memória de curto e longo prazo, sendo necessários maiores estudos sobre a ciprofloxacina para avaliar essa tendência^{31,32}.

O teste do Labirinto em Y é utilizado para avaliar a memória operacional ou espacial, do tipo episódica, ou seja, uma memória consciente, obtida através de acontecimentos, imagens, palavras ou cenas. Os camundongos tem um comportamento inato que tende a explorar áreas não visitadas, realizando assim a alternância espontânea entre os braços do aparato³³. Os testes realizados nos grupos analisados neste presente estudo não apresentaram alterações significantes na memória operacional de trabalho.

Para avaliar a possibilidade de déficit na memória espacial, a porcentagem de alternância entre os braços do

labirinto deve ser menor que 50%, demonstrando assim a presença de possíveis danos na região do hipocampo e na capacidade cognitiva do roedor³⁴. Em 2018, após uma audiência pública, o *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), comitê que avalia a segurança de medicamentos na União Europeia, reconheceu riscos de reações adversas graves associadas ao uso de fluoroquinolonas, entre elas a perda de memória⁹.

Diante disso, analisando-se que a ciprofloxacina é um fármaco amplamente prescrito no Brasil, sendo o medicamento de primeira escolha na Atenção Básica à Saúde para tratamento de infecções urinárias, tanto em adultos quanto em crianças³⁵, destaca-se a necessidade de maiores estudos sobre o risco da utilização dessa droga, visto que há uma crescente preocupação internacional com os efeitos colaterais desse medicamento⁹.

Ademais, ao analisar-se outros ensaios clínicos que avaliam memória e cognição por meio de testes de comportamento no modelo animal^{36,37}, verifica-se a importância de um aprofundamento e desenvolvimento de novas avaliações, utilizando-se de uma maior quantidade de animais para realização do protocolo de tratamento e testes.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a ciprofloxacina apresentou um efeito indicativo de melhora na capacidade cognitiva na dose 51,4mg/kg (dose clínica humana 500mg) no terceiro dia de tratamento, entretanto esse efeito não se manteve durante

o restante do tratamento. Entretanto, avaliou-se uma tendência na redução da capacidade cognitiva e memória de reconhecimento nas doses 51,4mg/kg (dose clínica humana 500mg), 102,8mg/kg (dose clínica humana 750mg) e 154,3mg/kg (dose clínica humana 1000mg), acentuando-se à medida que as doses aumentavam, indicando assim a necessidade de estudos pré-clínicos mais aprofundados para avaliação dessa tendência.

REFERÊNCIAS

- 1.Álvarez-Hernández DA, Garza-Mayén GS, Vázquez-López R. Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. *Rev Chi Infectol* 2015;32:499-504. <http://doi.org/10.4067/S0716-10182015000600002>
- 2.Olivares ATS, Vidal VV. Uso y abuso del ciprofloxacino. *MEDISAN* 2011;15:384-92. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000300018
- 3.Martins S. Quinolonas em química medicinal (Dissertação). Faro: Universidade do Algarve; 2014; 74p. <http://hdl.handle.net/10400.1/7891>
- 4.Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *Inter J Antimicrobial Agents* 2000;16:5-15. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00192-8](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00192-8)
- 5.Daneshtalab M, Ahmed A. Nonclassical Biological Activities of Quinolone Derivatives. *J Pharm Pharmac Sci* 2011;15:52. <https://doi.org/10.18433/J3302N>
- 6.Mugnaini C, Pasquini S, Corelli F. The 4-Quinolone-3-Carboxylic Acid Motif as a Multivalent Scaffold in Medicinal Chemistry. *Curr Med Chem* 2009;16):1746-67. <https://doi.org/10.2174/092986709788186156>
- 7.Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira: segundo suplemento. Brasil 2017;p.1016. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>
- 8.Rossi G, Mazoki K. Acute psychosis after treatment of epididymitis with ciprofloxacin. *Cureus* 2018;10:10-2. <https://doi.org/10.7759/cureus.2605>
- 9.European Medicines Agency (EMA). Síntese da audição pública da EMA sobre os antibióticos quinolonas e fluoroquinolonas. London: EMA; 2018; 7p. https://www.ema.europa.eu/pt/documents/report/summary-ema-public-hearing-quinolone-and-fluoroquinolone-antibiotics_pt.pdf
- 10.Machado A. Neuroanatomia Funcional. São Paulo: Atheneu; 2019.
- 11.Lent R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2010.
- 12.Birle C, Slavoaca D, Balea M, Livint Popa L, Muresanu I, Stefanescu E, et al. Cognitive function: holarchy or holacracy? *Neurol Sci* 2021;42:89-99. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04737-3>

13. Diamond A. Activities and Programs That Improve Children's Executive Functions. *Curr Direct Psychol Sci* 2012;21:335-41. <https://doi.org/10.1177/0963721412453722>
14. Abreu ID, Forlenza OV, Barros HL. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Arc Clin Psychiatr* 2005;32:131-6. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000300005>
15. Charan J, Kantharia N. How to calculate sample size in animal studies? *J Pharmacol Pharmacotherap* 2013;4:303. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.119726>
16. Lenth R. Java applets for power and sample size (Internet). University of Iowa; 2008 (acessado em: 25/08/2023). Disponível em: <https://homepage.divms.uiowa.edu/~rlenth/Power/>
17. Lenth RV. Some Practical Guidelines for Effective Sample Size Determination. *Am Statistician* 2001;55:187-93. <https://doi.org/10.1198/000313001317098149>
18. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB* 2007;22:659-61. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9574LSF>
19. Shin JW, Seol IC, Son CG. Interpretation of animal dose and human equivalent dose for drug development. *J Korean Orient Med* 2010;31:1-7. <https://www.semanticscholar.org/paper/Interpretation-of-Animal-Dose-and-Human-Equivalent-Shin-Seol/f761b1fb3050f90ba97b77467f776594c3773982>
20. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. *Methods Mol Biol* 2018;1916:105-11. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_10
21. Dall'Igna OP, Fett P, Gomes MW, Souza DO, Cunha RA, Lara DR. Caffeine and adenosine A2a receptor antagonists prevent β -amyloid (25-35) - induced cognitive deficits in mice. *Exp Neurol* 2007;203:241-5. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.08.008>
22. Maurice T, Lockhart BP, Privat A. Amnesia induced in mice by centrally administered beta-amyloid peptides involves cholinergic dysfunction. *Brain Res* 1996;706:181-93. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01032-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01032-7)
23. Pereira G, Delwing D, Brunelli AS, Cordeiro G. Efeitos da administração crônica de etanol sobre a aprendizagem no reconhecimento de objetos em camundongos nadadores. *Rev Dynamis* 2010;15:26-31. <https://doi.org/10.7867/1982-4866.2009v15n2p26%20-%2031>
24. Aquino PEA, Rabelo Bezerra J, Nascimento TS, Tavares J, Lustosa ÍR, Chaves Filho AJM, et al. A Proline Derivative-Enriched Fraction from *Sideroxylon obtusifolium* Protects the Hippocampus from Intracerebroventricular Pilocarpine-Induced Injury Associated with Status Epilepticus in Mice. *Inter J Mol Sci* 2020;21:4188. <https://doi.org/10.3390/ijms21114188>
25. Lhiaubet-Vallet V, Bosca F, Miranda MA. Photosensitized DNA Damage: The Case of Fluoroquinolones. *Photochem Photobiol* 2009;85:861-8. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2009.00548.x>
26. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:858-83. <https://doi.org/10.1128/CMR.00007-10>
27. Bayer S.A. Cloridrato de Ciprofloxacino (CIPRO) - Bula. 2022; p.17-9. <https://drogariasp.vteximg.com.br/arquivos/37362---cipro-500mg-bayer-14-capsulas.pdf>

- 28.Dew ITZ, Cabeza R. The porous boundaries between explicit and implicit memory: behavioral and neural evidence. *Ann NY Acad Sci* 2011;1224:174-90. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05946.x>
- 29.Chai WJ, Abd Hamid AI, Abdullah JM. Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. *Front Psychol* 2018;9:401. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00401>
- 30.Rueda FJ, Castro NR, Raad AJ. Efeito da idade no Teste de Memória de Reconhecimento (TEM-R). *Psico* 2011;42:pg. <https://revistaseletronicas.pucrs.br/index.php/revistapsico/article/view/7377>
- 31.Zheng X, Wang J, Bi F, Li Y, Xiao J, Chai Z, *et al.* Protective effects of Lycium barbarum polysaccharide on ovariectomy-induced cognition reduction in aging mice. *Inter J Mol Med* 2021;48:121. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4954>
- 32.Chulikhit Y, Sukhano W, Daodee S, Putalun W, Wongpradit R, Khamphukdee C, *et al.* Effects of Pueraria candollei var mirifica (Airy Shaw and Suvat.) Niyomdham on Ovariectomy-Induced Cognitive Impairment and Oxidative Stress in the Mouse Brain. *Molecules* 2021;26:3442. <https://doi.org/10.3390/molecules26113442>
- 33.Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. *Methods Mol Biol* 2018;1916:105-11. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_10
- 34.Silva ACR, Gomes ECC, Romano ICS, Silva VGS, Oliveira AA, Costa IS, *et al.* Memória Espacial: Quais são suas características e como estudá-la em modelo animal. *Psicodebate* 2024;10:359-83. <https://doi.org/10.22289/2446-922X.V10N1A23>
- 35.Elauar RB, Silva RPS, Santos MAOF, Teixeira PTF, Leonhardt RM, Corrêa MAM, *et al.* Abordagem da Infecção de Trato Urinário na Atenção Primária à Saúde: Uma Revisão de Literatura. *Braz J Health Rev* 2022;5:3123-3. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n1-273>
- 36.Silva WMB, Santos JM, Costa LP, Holanda LS, Andrade Neto JB, Batista AP, *et al.* Potencial da planta Psidium guajava L. contra a doença de Alzheimer ao reverter a memória induzida pela escopolamina déficit. *RSD* 2022;11:e234111436167. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36167>
- 37.Qin TZ, Wang X, Du JZ, Lin JJ, Xue YZ, Guo L, *et al.* Effects of radiofrequency field from 5G communications on the spatial memory and emotionality in mice. *Int J Environ Health Res* 2024;34:316-27. <https://doi.org/10.1080/09603123.2022.2149708>