



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOBIOLOGIA



**EFEITOS COMPORTAMENTAIS DA TANSULOSINA - ANTAGONISTA SELETIVO
DE ADRENOCEPTOR α_{1A} - EM CAMUNDONGOS**

Mestranda: Mirella Salgues de Carvalho

Orientadora: Profa. Dra. Elaine Cristina Gavioli

Natal, setembro de 2020

**EFEITOS COMPORTAMENTAIS DA TANSULOSINA - ANTAGONISTA SELETIVO
DE ADRENOCEPTOR α_{1A} - EM CAMUNDONGOS**

Mirella Salgues de Carvalho

Dissertação apresentada à
Universidade Federal do Rio
Grande do Norte para
obtenção do título de Mestra
em Psicobiologia.

Orientadora: Prof. Dra. Elaine C. Gavioli

Natal, setembro de 2020

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI

Catálogo de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial Prof. Leopoldo Nelson - -Centro de Biociências - CB

Carvalho, Mirella Salgues de.

Efeitos comportamentais da tansulosina - antagonista seletivo de adrenoceptor α_{1A} - em camundongos / Mirella Salgues de Carvalho. - Natal, 2020.

73 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Psicobiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Elaine Cristina Gavioli.

1. Tansulosina - Dissertação. 2. Adrenoceptores α_{1A} - Dissertação. 3. Depressão - Dissertação. 4. Ansiedade - Dissertação. 5. Antagonista seletivo - Dissertação. I. Gavioli, Elaine Cristina. II. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. III. Título.

RN/UF/BSCB

CDU 615.03

**EFEITOS COMPORTAMENTAIS DA TANSULOSINA - ANTAGONISTA SELETIVO
DE ADRENOCEPTOR α_{1A} - EM CAMUNDONGOS**

Mirella Salgues de Carvalho

Data da defesa: 06 de outubro de 2020.

Banca examinadora

Profa. Dra. Elaine Cristina Gavioli (UFRN)

Presidente

Profa. Dra. Isabella Maria de Oliveira Pontes Fernandes (UFERSA)

Examinadora Externa à Instituição

Prof. Dr. Edilson Dantas da Silva Junior (UFRN)

Examinador Externo ao Programa

Dedico esse trabalho aos meus pais, que me criaram incentivando meus questionamentos e pensamento crítico desde sempre.

Minha eterna gratidão!

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, à minha orientadora Prof. Dr^a Elaine Gavioli, não só por todos os ensinamentos sobre Farmacologia e sobre as dinâmicas de pesquisa durante o mestrado, mas principalmente pela paciência e por não ter desistido de mim. Tenho uma gratidão sem tamanho por toda a compreensão e ajuda em relação aos problemas que enfrentei nesse percurso.

Aos colegas de laboratório, meu muito obrigada, o caminho não teria sido o mesmo sem vocês. Não desmerecendo os outros, gostaria de fazer um agradecimento especial a Victor, Mara e Marlon, que tanto me ajudaram nos trabalhos no laboratório, sempre dispostos a me ajudar com os protocolos.

À Prof. Dr^a Isabella Maria de Oliveira Pontes Fernandes e ao Prof. Dr. Edilson Dantas Júnior, membros da banca de defesa, e à Prof. Dr^a Rovena Clara Galvão Januário Engelberth, membro da banca de qualificação, pela disponibilidade e interesse em acrescentar contribuições valiosas para minha pesquisa.

Aos meus pais, maiores exemplos de seres humanos e profissionais que trago em minha vida, por nunca terem deixado de acreditar em mim até mesmo quando eu acabo duvidando do meu potencial. Muito obrigada por todos os esforços, grande parte do que sou eu devo a vocês.

Aos amigos e familiares que me acompanham na vida, essa conquista também é de vocês. Agradeço demais a todos que estiveram sempre presentes de alguma forma e nunca deixaram de me incentivar.

Minha eterna gratidão a todos os camundongos que foram sujeitos nesta pesquisa. Já que a ciência não evoluiu a ponto de não precisarmos mais de estudos

com animais, um pesquisador deve ter empatia e saber valorizar a vida de cada animalzinho utilizado em seus testes.

Por fim, um agradecimento especial ao universo, pois sei que tudo acontece por um motivo. Não foi à toa que tudo se encaixou tão perfeitamente para que eu conseguisse entrar no Programa de Pós-Graduação em Psicobiologia. Mesmo com acidentes de percurso, consegui concluir essa fase tão importante na minha vida.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“Two little mice fell in a bucket of cream. The first mouse quickly gave up and drowned. The second mouse, wouldn't quit. He struggled so hard that eventually he churned that cream into butter and crawled out. Gentlemen, as of this moment, I am that second mouse.”

Frank Abagnale Sr.

RESUMO

A tansulosina é um dos principais fármacos usados no tratamento dos sintomas urinários em pacientes com hiperplasia prostática benigna. Este antagonista seletivo dos adrenoreceptores α_{1A} atua tanto na musculatura lisa da próstata como em outras regiões do sistema nervoso central. Estudos sugerem que o uso deste fármaco pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento de quadros de depressão, demência e ansiedade em pacientes tratados, possivelmente pelo fato da tansulosina poder atravessar a barreira hematoencefálica. Um estudo recente utilizou camundongos *knock-in* para DAT-IRES-Cre para avaliar o papel do sistema límbico na modulação da resiliência frente ao estresse e os resultados sugeriram que os adrenoreceptores tem papel importante neste processo. Além disso, foi demonstrado que camundongos transgênicos que superexpressavam adrenoreceptores α_{1A} constitutivamente ativos apresentavam fenótipo do tipo antidepressivo e melhora geral na cognição. No presente estudo, buscou-se avaliar os efeitos do tratamento agudo com a tansulosina no comportamento de camundongos machos nos testes do campo aberto, nado forçado e labirinto em cruz elevado. Os resultados obtidos apontam que a tansulosina foi capaz de promover hipolocomoção nos animais tratados com a dose de 0,1 mg/kg; foi capaz de promover aumento no tempo de imobilidade dos camundongos tratados com as doses de 0,01 mg/kg e 0,1 mg/kg; e não foi capaz de alterar a porcentagem do número de entradas, a porcentagem de tempo gasto nos braços abertos nem o número de entradas nos braços fechados. Em conclusão, este estudo aponta uma possível relação da tansulosina com o aumento da vulnerabilidade ao estresse, o que pode explicar o aparente efeito pró-depressivo como resultado do uso desse medicamento por pacientes com HPB.

Palavras-chave: tansulosina; adrenoreceptores α_{1A} ; depressão; ansiedade; antagonista seletivo.

ABSTRACT

Tamsulosin is one of the main drugs used in the treatment of urinary symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. This selective α_{1A} adrenoceptor antagonist acts on both smooth muscle cells of the prostate and in other regions of the central nervous system. Studies suggest that the use of this drug can increase the likelihood of developing depression, dementia and anxiety in treated patients, possibly because tamsulosin can cross the blood-brain barrier. A recent study used DAT-IRES-Cre *knock-in* animals to evaluate the role of the limbic system in modulating resilience to stress and the results suggested that adrenoceptors play an important role in this process. In addition, it has been shown that transgenic mice expressing constitutively active mutant α_{1A} adrenoceptors presented antidepressant-like phenotype and improvements on general cognition. In the present study, we sought to evaluate the effects of acute treatment with tamsulosin in male mice behavior through forced swim test, elevated plus maze and open field. The results obtained show that tamsulosin was capable of promoting hypolocomotion in the animals treated with the dose of 0,1 mg/kg; it was capable of promoting and increase in immobility time in mice treated with the doses of 0,01 mg/kg and 0,1 mg/kg; and it was not capable of altering the percentage of number of entries, the percentage of time spent at the open arms nor the number of entries on the closed arms. In conclusion, this study points a possible relation between tamsulosin and an increase in vulnerability to stress, which could explain the apparent pro-depressive effect as a result of the use of this medication by patients with BPH.

Keywords: tamsulosin; α_{1A} adrenoceptors; depression; anxiety; selective antagonist.

Sumário

1. Introdução.....	12
1.1. Tansulosina.....	12
1.2. Depressão e ansiedade.....	14
1.2.1. Bases biológicas da depressão.....	16
1.3. Adrenoceptores α_1	20
1.3.1. Adrenoceptores α_1 e depressão.....	22
1.3.2. Adrenoceptores α_1 e ansiedade.....	27
1.4. Justificativa.....	30
2. Objetivos.....	31
2.1. Objetivo geral.....	31
2.2. Objetivos específicos.....	31
3. Materiais e métodos.....	32
3.1. Animais.....	32
3.2. Drogas e tratamentos.....	32
3.3. Testes comportamentais.....	34
3.3.1. Campo aberto.....	35
3.3.2. Natação forçada.....	35
3.3.3. Labirinto em cruz elevado.....	36
3.4. Delineamento experimental.....	36
3.4.1. Etapa 1 – Efeito do tratamento agudo com tansulosina na locomoção de camundongos submetidos ao teste do campo aberto.....	37
3.4.2. Etapa 2 – Efeito da administração aguda de tansulosina em camundongos submetidos ao teste do nado forçado.....	37

3.4.3. Etapa 3 – Ações decorrentes do tratamento agudo de tansulosina na ansiedade avaliada no teste do labirinto em cruz elevado.....	38
3.5. Análise estatística.....	39
4. Resultados.....	40
4.1. Etapa 1 – Efeito do tratamento agudo com tansulosina na locomoção de camundongos submetidos ao teste do campo aberto.....	40
4.2. Etapa 2 – Efeito da administração aguda de tansulosina em camundongos submetidos ao teste do nado forçado.....	41
4.3. Etapa 3 – Ações decorrentes do tratamento agudo de tansulosina na ansiedade avaliada no teste do labirinto em cruz elevado.....	43
5. Discussão.....	47
6. Conclusão.....	57
Referências bibliográficas.....	59
Anexo.....	70

Lista de abreviações

ACTH - Hormônio adrenocorticotrófico;

ANOVA - Análise de variância;

ATV - Área tegmental ventral;

BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro;

CEUA - Comissão de Ética e Uso de Animais;

CPF - Córtex pré-frontal;

CRH - Hormônio liberador de corticotrofina;

DAT-IRES-Cre - Transportador de dopamina IRES-Cre;

DP - Doença de Parkinson;

DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5ª ed.);

EPM - Erro padrão da média;

HPA - Hipotálamo-hipófise-adrenal;

HPB - Hiperplasia prostática benigna;

IL-6 - Interleucina 6;

LC - *Locus coeruleus*;

NAc - Núcleo *accumbens*;

OMS - Organização Mundial da Saúde;

RNAm - RNA mensageiro;

TEPT - Transtorno de estresse pós-traumático;

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa;

UFRN - Universidade Federal do Rio Grande do Norte;

VO - Via oral.

Lista de figuras e tabelas

Figuras

Figura 1. Imagem ilustrativa do mecanismo do eixo HPA. O eixo é ativado frente a um evento estressor, promovendo liberação de CRH pelo hipotálamo. O CRH, então, liga-se ao receptor CRF1 na adenohipófise e promove síntese e liberação de ACTH. Em seguida, as glândulas adrenais são estimuladas a liberar glicocorticoides, como o cortisol. Os glicocorticoides promovem a resposta fisiológica ao estresse (modificado de Bear *et al*, 2016).

Figura 2. Esquema representativo da Etapa 1 - Efeito do tratamento agudo com tansulosina na locomoção de camundongos submetidos ao teste do campo aberto.

Figura 3. Esquema representativo da Etapa 2 - Efeito da administração aguda de tansulosina em camundongos submetidos ao teste do nado forçado.

Figura 4. Esquema representativo da Etapa 3 - Ações decorrentes do tratamento agudo de tansulosina na ansiedade avaliada no teste do labirinto em cruz elevado.

Figura 5. Efeito do tratamento agudo com tansulosina (0 mg/kg, 0,001 mg/kg, 0,01 mg/kg e 0,1 mg/kg) na distância total percorrida em 30 minutos (m) por camundongos no teste do campo aberto.

Figura 6. Efeito do tratamento agudo com tansulosina (0 mg/kg, 0,001 mg/kg, 0,01 mg/kg e 0,1 mg/kg) na distância total percorrida em 5 minutos (m) por camundongos no teste do campo aberto.

Figura 7. Efeito do tratamento agudo com imipramina (30 mg/kg, vo) no tempo de imobilidade (s) de camundongos no teste do nado forçado.

Figura 8. Efeito do tratamento agudo com tansulosina (0 mg/kg, 0,001 mg/kg, 0,01 mg/kg e 0,1 mg/kg) no tempo de imobilidade (s) de camundongos no teste do nado forçado.

Figura 9. Efeito do tratamento agudo com diazepam (1 mg/kg, vo) no teste do labirinto em cruz elevado: (a) porcentagem de tempo nos braços aberto, (b) porcentagem de entradas nos braços aberto e (c) número de entradas nos braços fechados.

Figura 10. Efeito do tratamento agudo com tansulosina (0 mg/kg, 0,001 mg/kg e 0,01 mg/kg) na porcentagem de tempo gasto nos braços abertos no teste do labirinto em cruz elevado.

Figura 11. Efeito do tratamento agudo com tansulosina (0 mg/kg, 0,001 mg/kg e 0,01 mg/kg) na porcentagem do número de entradas nos braços abertos no teste do labirinto em cruz elevado.

Figura 12. Efeito do tratamento agudo com tansulosina (0 mg/kg, 0,001 mg/kg e 0,01 mg/kg) no número de entradas nos braços fechados no teste do labirinto em cruz elevado.

Tabelas

Tabela 1. Distribuição da quantidade de animais por grupo testado.

1. Introdução

1.1. Tansulosina

A tansulosina, devido à sua alta afinidade e seletividade, é um dos quatro fármacos mais utilizados no tratamento dos sintomas do trato urinário inferior, especialmente presentes no processo natural de envelhecimento e na hiperplasia prostática benigna (HPB), com 12,6 milhões de prescrições no ano de 2010 (Frankel *et al.*, 2018). Testes clínicos foram desenvolvidos a fim de avaliar a eficácia do medicamento e foi demonstrado que sua dose padrão de 0,4mg/dia promove benefícios a partir da primeira administração, além de apresentar poucos efeitos adversos em relação aos outros antagonistas alfa-adrenérgicos (Dunn *et al.*, 2002; Lowe, 2005).

Este composto atua como antagonista seletivo de um subtipo específico de adrenoceptores, os adrenoceptores α_{1A} , que são expressos em diversos tecidos biológicos, incluindo musculatura lisa da próstata e da bexiga, ducto deferente, epidídimo e vesícula seminal (Calzada & de Artiñano, 2001; Lepor *et al.*, 1993a). Estudos realizados deram indícios de que o bloqueio dos adrenoceptores α_{1A} com a utilização de um bloqueador alfa-adrenérgico como a tansulosina pode atuar na musculatura lisa da próstata, promovendo relaxamento, aumentando o fluxo de urina e reduzindo os sintomas urinários da HPB (Dunn *et al.*, 2002; Lepor *et al.*, 1993b; Lepor *et al.*, 1984). A tansulosina também vem sendo associada ao tratamento de outras patologias do trato urinário, como retenção urinária aguda, prostatite, bexiga hiperativa, disfunções miccionais e cálculo renal, inclusive em grupos de pacientes

femininos e infantis, mas ainda não existem muitos estudos que possam avaliar a segurança do uso nestas populações (Kaplan e Chughtai, 2018).

Por outro lado, vem surgindo indícios de que o uso prolongado da tansulosina pode ser relacionado com efeitos não desejados. Recentemente, o fármaco foi relacionado ao aparecimento de um quadro de priapismo, ereção prolongada, de um paciente no Chile (Marconi *et al*, 2019). Além disto, o uso crônico desta medicação por pacientes com HPB de idade mais avançada apresentam maior risco de desenvolver quadros de demência, como foi descrito no estudo de Duan e colaboradores (2017). Contudo, a tansulosina continua sendo um dos tratamentos mais utilizados para quadros de HPB e ainda é um dos mais seguros e eficazes no uso clínico, existindo apenas a recomendação de que os médicos informem os pacientes em relação aos possíveis efeitos adversos, mesmo que raros (Karavitakis *et al*, 2019).

A capacidade da tansulosina de atravessar a barreira hematoencefálica é a característica que explica seu efeito no sistema nervoso central e que talvez explique sua participação no desenvolvimento de quadros de demência e doença de Alzheimer em alguns pacientes, além de outros transtornos psiquiátricos (Duan *et ai*, 2017; Kim *et al*, 2015). Apesar do paciente fazer uso da medicação com o objetivo de atingir tecidos periféricos do trato urinário, a tansulosina acaba atravessando a barreira e atingindo também adrenoceptores no tecido nervoso, promovendo efeitos não esperados no sistema nervoso central (Kim *et al*, 2015). Um estudo de coorte de 2015, por exemplo, mostrou que dentre vários tratamentos diferentes para HPB, a tansulosina foi a que apresentou uma maior incidência de novos casos de demência (38,8/1000 pessoas-anos) (Kim *et al*, 2015), o que talvez suporte sua relação com

com o sistema nervoso central e explique os efeitos adversos que atingem o humor destes pacientes.

1.2. Depressão e ansiedade

A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que a depressão é um transtorno mental extremamente comum nos dias atuais e que em 2015 afetou cerca de 4,4% da população mundial, o que equivale a aproximadamente 322 milhões de pessoas (WHO, 2017). Estudos epidemiológicos apontam que as mulheres apresentam 1,7 vezes mais chance de serem afetadas (Kessler, 1993; Kessler, 2003) e que o uso de drogas de abuso e alguns medicamentos podem contribuir para o desenvolvimento de transtornos depressivos (DSM-5, 2014).

A depressão é um transtorno psicológico de origem multivariada que pode levar os pacientes a quadros de diminuição ou perda de interesse por atividades que costumavam ser prazerosas, desregulação de funções biológicas, variação de peso corporal, alteração nos níveis de energia, menor capacidade de concentração, sentimento de inutilidade e, com frequência, tristeza constante (Kalia, 2005; DSM-5, 2014; WHO, 2017).

De acordo com o DSM-5 (2014), os transtornos depressivos são divididos em oito classificações, sendo o mais comum o transtorno depressivo maior, que inclui alterações cognitivas e afetivas e é caracterizado por cinco ou mais episódios depressivos maiores em um período de duas semanas. Apesar de existirem diversos tratamentos farmacológicos e psicoterápicos, muitas vezes a doença não é diagnosticada e aqueles pacientes que apresentam, dentre os sintomas, pensamentos recorrentes em relação à morte, quando não tratados, podem ser

levados ao suicídio, como ocorre com cerca de 800.000 pessoas por ano (DSM-5, 2014; WHO, 2017).

Uma revisão bibliográfica conduzida por Baxter e colaboradores (2012) trouxe evidências de que a ansiedade é, atualmente, o transtorno mental mais comum no mundo. Este estudo avaliou dados epidemiológicos encontrados em 87 estudos, realizados em 44 países diferentes, e seus resultados indicaram que transtornos de ansiedade tem risco de afetar 1 em cada 14 pessoas no mundo. Uma revisão sistemática realizada por Remes e colaboradores (2016) aponta que, entre a população adulta mundial, as mulheres apresentam cerca de 1,9 vezes mais chance de serem afetadas do que a população masculina.

A ansiedade, assim como a depressão, é um transtorno psicológico de origem multivariada, caracterizado por um excesso de preocupação e medo em relação à percepção do perigo pelo paciente (DSM-5, 2014; Craske e Stein, 2016; Remes *et al*, 2016). Estas respostas comportamentais são desproporcionais em relação aos riscos observados, podendo ser respostas de medo em relação ao perigo percebido ou a uma suposta antecipação frente ao que pode acontecer (DSM-5, 2014; Craske e Stein, 2016; Remes *et al*, 2016).

De acordo com o DSM-5 (2014), os transtornos de ansiedade são divididos em 10 classificações, sendo o mais comum o transtorno de ansiedade generalizada, caracterizada por medo em relação às expectativas geradas e dificuldade em evitar os pensamentos que geram preocupação. Em indivíduos adultos, preocupações em relação à rotina, vida profissional ou saúde da família são fortes exemplos; em crianças, o transtorno de ansiedade generalizada costuma estar relacionado ao medo de não atingir o desempenho esperado (DSM-5, 2014). Independente da faixa etária, sempre existem aspectos da vida que podem levar indivíduos a criarem

preocupações. Desta forma, o transtorno de ansiedade é uma patologia que pode estar presente em qualquer fase da vida de uma pessoa (DSM-5, 2014).

1.2.1. Bases biológicas da depressão e da ansiedade

A hipótese clássica mais antiga quanto à base biológica da depressão, ansiedade e outros transtornos mentais é a teoria monoaminérgica. Nesta teoria, baixos níveis de monoaminas, especialmente serotonina e noradrenalina, mas também dopamina, em regiões do córtex e sistema límbico, seriam os possíveis responsáveis pelo aparecimento de um quadro depressivo (Vismari *et al*, 2008; Peng *et al*, 2015).

A princípio, foi observado que a imipramina, desenvolvida na década de 50 para outros tipos de transtornos mentais, apresentava efeito antidepressivo e aumentava a disponibilidade de serotonina e noradrenalina no sistema nervoso (Krishnan e Nestler, 2008). Com a recorrente utilização de antidepressivos clássicos no tratamento de pacientes depressivos, essa hipótese tem sido cada vez mais consolidada, uma vez que esta classe de fármacos tem como principal objetivo aumentar a disponibilidade de monoaminas na fenda sináptica por meio da diminuição de recaptção ou diminuição de degradação destas aminas pela enzima monoaminoxidase (Nemeroff e Owens, 2002; Vismari *et al*, 2008).

Com o passar dos anos, estudos trouxeram a possível relação entre o sistema endócrino e a etiologia de transtornos psiquiátricos como a depressão e a ansiedade. A resposta inicial ao estresse se dá pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) a partir da liberação, pelo hipotálamo, do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que promove síntese e liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na

circulação, resultando na liberação de glicocorticoides, especialmente cortisol (Kim e Gorman, 2005). Como mecanismo fisiológico normal, o eixo neuroendócrino HPA sofre hiperativação como resposta adaptativa ao estresse, aumentando os níveis de cortisol e elevando a ativação de receptores de glicocorticoides (Vismari *et al*, 2008; Peng *et al*, 2015). Em condições patológicas, a hiperativação contínua do eixo HPA e a grande concentração de cortisol circulante parecem promover uma certa resistência dos receptores de glicocorticoides, fazendo com que o eixo perca sua capacidade de promover feedback inibitório (Pariante & Miller, 2001; Pariante, 2003). Além disso, o eixo HPA também sofre regulação a partir de monoaminas. A serotonina parece ser responsável pela ativação do eixo a partir da interação de projeções do núcleo da rafe com as estruturas da amígdala e hipocampo. Desta forma, o eixo hiperativo e sem feedback inibitório funcional pode ser responsável pela redução da disponibilidade de serotonina no sistema nervoso (Tafet & Nemeroff, 2016).

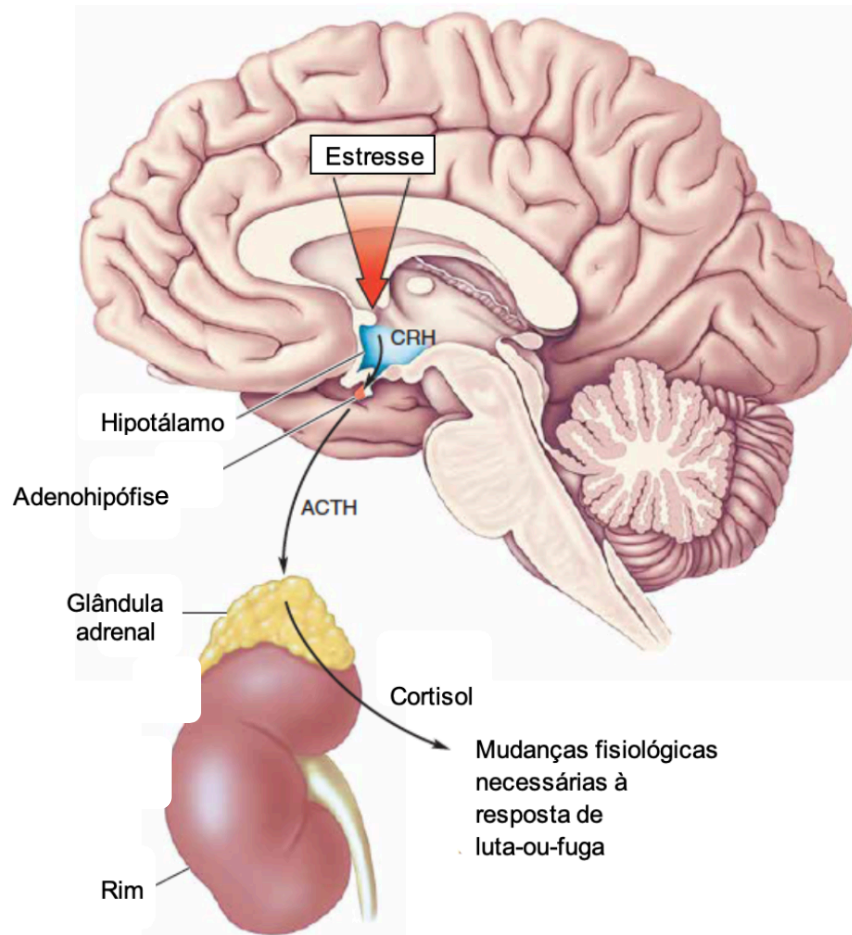


Figura 1. Imagem ilustrativa do mecanismo do eixo HPA. O eixo é ativado frente a um evento estressor, promovendo liberação de CRH pelo hipotálamo. O CRH, então, liga-se ao receptor CRF1 na adenohipófise e promove síntese e liberação de ACTH. Em seguida, as glândulas adrenais são estimuladas a liberar glicocorticoides, como o cortisol. Os glicocorticoides promovem a resposta fisiológica ao estresse (modificado de Bear *et al*, 2016).

A literatura sugere que o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) também pode ter participação no desenvolvimento da depressão e alguns transtornos de ansiedade (Duman e Monteggia, 2006; Martinowich e Lu, 2008; Neto *et al*, 2011). Pacientes depressivos e/ou em situação de estresse parecem apresentar baixas concentrações de BDNF, o que acarreta em menor plasticidade e neurogênese, uma vez que este fator é diretamente ligado a estes processos (Martinowich e Lu, 2008; Neto *et al*, 2011). A literatura sugere que a exposição ao estresse promove um

aumento das concentrações de glicocorticoides circulantes e que este aumento estaria relacionado à diminuição na disponibilidade de BDNF e consequente atrofia neuronal (Duman e Monteggia, 2006). Estudos com neuroimagem mostraram, ainda, que pacientes depressivos podem apresentar estruturas do sistema límbico atrofiadas ou lesionadas, como a região do córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal (CPF) (Duman e Monteggia, 2006; Drevets *et al.*, 2008), o que pode ser resultado de uma menor expressão de BDNF. Entretanto, tratamentos farmacológicos à base de antidepressivos parecem ter eficácia em reduzir os efeitos do estresse no BDNF (Duman e Monteggia, 2006).

Como as hipóteses monoaminérgica e de hiperativação do eixo HPA não parecem ser suficientes para explicar sozinhas o desenvolvimento de transtornos mentais, pesquisadores passaram a avaliar de que forma o estresse pode promover processos inflamatórios no organismo e como os sinais químicos de tais processos podem se relacionar com o desenvolvimento destes transtornos. Estados de estresse são capazes de liberar, no plasma e sistema nervoso central, mediadores químicos chamados de citocinas, que podem ser divididas em pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (Salim *et al*, 2012). A literatura sugere que pacientes com depressão e ansiedade parecem apresentar IL-6 (interleucina 6) e TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), duas citocinas pró-inflamatórias, superexpressos, levantando o questionamento de como essas proteínas podem participar da sinalização celular a fim de modular o comportamento tipo ansioso ou depressivo nos pacientes, além de trazer uma nova hipótese quanto à etiologia de transtornos psiquiátricos (Salim *et al*, 2012). Estudos com roedores foram capazes de reproduzir esse aumento das citocinas tanto no plasma como no tecido nervoso (amígdala, LC e hipocampo) quando os animais

foram induzidos a estresse oxidativo (Salim *et al*, 2011), fortalecendo a hipótese de que há relação entre o processo inflamatório do estresse e a modulação do humor.

Desta forma, pode-se dizer que as hipóteses quanto ao desenvolvimento destes transtornos trabalham juntas. Baixas concentrações de monoaminas diminuem a síntese de BDNF, reduzindo a neurogênese e sendo capaz de alterar a anatomia do sistema límbico (Duman e Monteggia, 2006; Martinowich e Lu, 2008; Neto *et al*, 2011). Além disso, o eixo HPA ao se manter constantemente hiperativado, promove aumento de glicocorticoides circulantes que contribuem para redução da disponibilidade de 5-HT e diminuição da síntese de fatores neurotróficos, como BDNF (Duman e Monteggia, 2006; Drevets *et al.*, 2008), além de promover ativação do sistema imune e liberação de citocinas inflamatórias (Salim *et al*, 2011; Salim *et al*, 2012).

A fim de entender os mecanismos fisiopatológicos dos transtornos psiquiátricos e estudar diferentes alvos terapêuticos, algumas classes de receptores de membrana vêm sendo estudadas, como é o caso dos adrenoceptores (Frankel *et al*, 2018). Alguns subtipos parecem estar especialmente presentes no sistema nervoso central e se parecem também se relacionar com a modulação de monoaminas endógenas, levantando a hipótese de terem participação na modulação do humor (Duan *et al.*, 2018; Frankel *et al.*, 2018).

1.3. Adrenoceptores α_1

Os adrenoceptores são da família de receptores ligados à proteína G e interagem com as catecolaminas endógenas, adrenalina e noradrenalina, sendo divididos em dois grupos: adrenoceptores α (associados a proteínas G_q ou G_i) e

adrenoceptores β (associados a proteína G_s) (Piascik e Perez, 2001; Ciccarelli *et al.*, 2017). Atualmente, sabe-se que estudos referentes a esses dois grupos já foram capazes de identificar nove tipos diferentes de adrenoceptores nos tecidos, e o grupo dos receptores α -adrenérgicos foi fragmentado em dois grandes grupos: adrenoceptores α_1 e adrenoceptores α_2 (Hieble, 2008).

Os adrenoceptores da família α_1 são associados a proteínas do tipo G_q e produzem fosfatidilinositol trifosfato (IP3) e diacilglicerol, além de serem responsáveis pela mobilização de cálcio para o meio intracelular a partir da ativação da cascata da fosfolipase C, promovendo contração da musculatura lisa (Evora e Nobre, 1999; Zhang e Shi, 2016). Apesar de existirem três subtipos diferentes de adrenoceptores α_1 (α_{1A} , α_{1B} e α_{1D}) encontrados em cérebros de mamíferos, sua expressão pode variar de acordo com o tipo: adrenoceptores α_{1A} e α_{1B} são mais encontrados na amígdala, hipocampo, hipotálamo, cerebelo, córtex cerebral, mesencéfalo, tronco cerebral e medula espinal, enquanto adrenoceptores α_{1D} estão mais presentes no hipocampo, bulbo olfativo, retículo núcleo talâmico, algumas regiões da amígdala e núcleo motor do tronco cerebral (Frankel *et al.*, 2018).

O adrenoceptor que se apresenta mais expresso nos tecidos, principalmente no sistema nervoso central, é o grupo dos adrenoceptores α_{1A} (Duan *et al.*, 2018; Frankel *et al.*, 2018). Estes receptores são expressos em grande quantidade na musculatura lisa da próstata, mas também são encontrados na amígdala, córtex, cerebelo, hipotálamo, hipocampo, entre outras estruturas do sistema nervoso que se acredita estarem relacionadas à modulação de humor e processos cognitivos. É natural, portanto, levantar a hipótese de que os adrenoceptores α_{1A} podem interferir na regulação dos estados afetivos, uma vez que interagem com catecolaminas como

a noradrenalina e são encontrados, especialmente, em regiões do sistema límbico (Ruffolo & Hieble, 1994; Frankel *et al.*, 2018).

Os adrenocetores α_{1A} também são expressos na superfície de células do tecido vascular e participam do processo de vasoconstrição, especialmente quando ativados pelo sistema nervoso simpático em situações de luta ou fuga (Ciccarelli *et al.*, 2017). Estudos apontam que essa classe de adrenocetores é a que promove uma síntese mais eficiente de inositol fosfato; este é um segundo mensageiro que participa da mobilização de cálcio do retículo sarcoplasmático para o meio intracelular, promovendo contração dos músculos lisos, o que pode explicar seu papel na vasoconstrição e na contração de outros tecidos (Hughes e Putney, 1990; Michel *et al.*, 1993; Piascik e Perez, 2001). Quanto a seu papel no sistema nervoso central, os adrenocetores α_1 parecem estar relacionados com a modulação do sistema límbico e processos cognitivos de aprendizado e memória (Frankel *et al.*, 2018).

1.3.1. Adrenocetores α_1 e depressão

Devido às evidências de que a clorfeniramina, fármaco utilizado como anti-histamínico, pode promover respostas antidepressivas, Hirano e colaboradores (2007) estudaram quais receptores dopaminérgicos (D_1 e D_2), noradrenérgicos (α_1 e β) e serotoninérgicos ($5-HT_{1A}$ e $5-HT_2$), estavam relacionados a estes efeitos. Este estudo utilizou a imipramina, como antidepressivo padrão, e antagonistas seletivos dos receptores monoaminérgicos (Hirano *et al.*, 2007). Os resultados dos testes comportamentais apontaram que o efeito antidepressivo da clorfeniramina foi reduzido quando utilizados antagonistas dos receptores dopaminérgicos D_1 e

adrenoceptores α_1 , sugerindo que é necessária a ativação destes dois grupos de receptores para que haja efeito antidepressivo (Hirano *et al*, 2007).

Um outro estudo foi conduzido com o objetivo de identificar quais subtipos dos adrenoceptores α_1 participam do efeito anti-imobilidade que a imipramina promove nos animais no teste comportamental de suspensão pela cauda (Ribeiro *et al*, 2015). Para isto, foi feito um pré-tratamento com antagonistas seletivos para cada um dos subtipos de adrenoceptores: α_{1A} , α_{1B} e α_{1D} (Ribeiro *et al*, 2015). Os resultados obtidos indicaram que os animais que receberam o pré-tratamento com antagonistas alfa-adrenérgicos α_{1A} e α_{1D} não apresentaram variação no efeito da imipramina, ou seja, mantiveram tempo de imobilidade reduzido. Por outro lado, os animais que receberam pré-tratamento com antagonista alfa-adrenérgico α_{1B} apresentaram aumento no tempo de imobilidade, indicando que este tratamento foi capaz de modular o efeito anti-imobilidade da imipramina (Ribeiro *et al*, 2015).

Andres e colaboradores (2008) fizeram um levantamento do papel da creatina, composto orgânico formado por aminoácidos, para o sistema nervoso central. O estudo mostrou que pacientes com transtorno de estresse pós-traumático que apresentavam depressão como comorbidade apresentavam níveis baixos de creatina, e que, após tratamento de suplementação, os sintomas das suas condições foram reduzidos, o que corrobora a sua relação com transtornos psiquiátricos (Andres *et al*, 2008). Tomando como base o efeito antidepressivo da creatina, Cunha e colaboradores (2013) conduziram uma pesquisa que visava avaliar como os adrenoceptores se relacionam com o efeito produzido pelo composto em experimentos com teste de suspensão pela cauda. Os primeiros resultados indicaram que o efeito antidepressivo da creatina foi prevenido pelo uso da prazosina (antagonista seletivo α_1), ao contrário do que ocorreu pós utilização da ioimbina

(antagonista seletivo α_2), o que sugere que esse tipo de efeito é mediado pela ativação dos adrenocetores α_1 (Cunha *et al*, 2013). Além disso, a creatina também foi administrada em doses subefetivas em associação a outros tratamentos com antidepressivos. Os resultados apontaram que os tratamentos combinados utilizando imipramina, amitriptilina (antidepressivo tricíclico), reboxetina (inibidor de recaptção de noradrenalina) e felinefrina (agonista seletivo de receptor α_1) foram todos capazes de promover efeito antidepressivo, sugerindo forte relação do sistema noradrenérgico (Cunha *et al*, 2013).

Grupos de pesquisadores vem estudando o potencial fitoterápico de algumas espécies que parecem atuar no sistema monoaminérgico e que talvez promovam seus efeitos antidepressivos a partir da interação com adrenocetores. Algumas espécies já estudadas, como o alho comum (*Allium sativum*) e a amla (*Phyllanthus emblica*), parecem ter propriedades antidepressivas, anticonvulsivantes, ansiolíticas e anti-inflamatórias. Apesar de sua ação eficaz e aparentemente segura, foi visto em estudos que a prazosina, antagonista com alta seletividade para todos os subtipos de adrenocetores α_{1A} , é capaz de reduzir e até mesmo bloquear totalmente o efeito antidepressivo desses compostos (Dhingra & Kumar, 2008; Dhingra *et al*, 2010). Os trabalhos mostraram que os animais que apresentavam redução significativa no tempo de imobilidade no teste do nado forçado, resultado do protocolo de administração crônica dos fitoterápicos, tiveram seus efeitos anulados pela administração aguda prazosina. Assim como descrito na literatura, esses estudos trazem evidências da relação de um antagonista de adrenocetor α_{1A} com a modulação do comportamento depressivo e sugerem sua participação atuando como possível fármaco potencialmente pró-depressivo.

Baseados em estudos que apontavam a possível relação dos adrenoceptores com a modulação de humor e comportamento, Doze e colaboradores (2009) avaliaram o efeito dos adrenoceptores α_{1A} e α_{1B} no comportamento do tipo antidepressivo. Com o objetivo de aumentar, para o desenvolvimento do estudo, a expressão de receptores α_{1A} e α_{1B} em tecidos que naturalmente já apresentavam os receptores α_1 endógenos, o grupo utilizou animais geneticamente modificados que apresentavam expressão de receptores mutantes constitutivamente ativos. Os resultados apontaram que animais que expressavam os adrenoceptores α_{1A} mutantes apresentavam comportamento do tipo antidepressivo em testes como a natação forçada (Doze *et al.*, 2009).

Um estudo posterior avaliou os efeitos em longo prazo nos camundongos que apresentavam adrenoceptores α_{1A} mutantes constitutivamente ativos (Doze *et al.*, 2011) e os resultados mostraram que, além de apresentarem comportamento do tipo antidepressivo, os animais viviam cerca de 10% a mais que os animais selvagens. Ainda neste estudo, foi observado que o grupo de animais que não expressava os adrenoceptores α_{1A} apresentou problemas de cognição em longo prazo (Doze *et al.*, 2011).

Em 2002, um estudo foi conduzido para avaliar como a síntese de RNAm de adrenoceptores α_{1A} e α_{1B} e a densidade destes receptores nos tecidos de ratos poderia ser afetada por dois tratamentos clássicos da depressão, o uso crônico de imipramina (antidepressivo tricíclico) e o choque eletroconvulsivo (Nalepa *et al.*, 2002). A expressão de RNAm foi avaliada através de Northern blot em amostras de tecido do CPF e do hipocampo. Os resultados mostraram que o tratamento repetido com imipramina foi capaz de aumentar a expressão tecidual dos adrenoceptores α_{1A} no hipocampo e no CPF, enquanto o tratamento crônico com choque eletroconvulsivo foi

capaz de aumentar a expressão destes receptores apenas no CPF (Nalepa *et al*, 2002). A densidade dos adrenoceptores nos tecidos foi avaliada com auxílio de um fármaco bloqueador alfa1-adrenérgico, a prazosina, através de análise dos sítios de ligação do fármaco nos adrenoceptores radiomarcados, ou seja, através do estudo de radioligação (Nalepa *et al*, 2002). Os resultados mostraram que houve um aumento significativo do número de sítios de ligação para prazosina tanto no CPF como no hipocampo (Nalepa *et al*, 2002). Devido ao aumento na expressão dos adrenoceptores α_{1A} nas duas regiões do encéfalo, sugeriu-se que o subtipo de adrenoceptor α_{1A} pode atuar no mecanismo de fármacos antidepressivos clássicos.

Kreiner e colaboradores (2016) conduziram um estudo que tinha como objetivo avaliar se e como os adrenoceptores α_1 participavam da modulação do humor e comportamento. O grupo utilizou dois antagonistas seletivos de adrenoceptores α_{1A} : S-(+)-Niguldipina e B8805-033. Dentre estes, o único que foi capaz de interferir significativamente nos resultados do teste do nado forçado foi o B8805-033, que, nas doses de 5 e 10mg/kg, reduziu em mais de 40% o tempo de imobilidade no teste de comportamento (Kreiner *et al*, 2016). Em seguida, devido à afinidade previamente conhecida do B8805-033 a receptores serotoninérgicos, os pesquisadores administraram um antagonista de receptor de serotonina 5HT1A (WAY100135) para avaliar se este poderia perturbar o efeito do antagonista de adrenoceptor (Kreiner *et al*, 2016). Os resultados do teste do nado forçado apontaram a completa anulação do efeito antidepressivo de B8805-033, sugerindo que a resposta ao fármaco não tem relação com os adrenoceptores α_{1A} (Kreiner *et al*, 2016).

Em um recente estudo, Zhang e colaboradores (2019) avaliaram a participação dos adrenoceptores α_1 e β_3 na resposta ao estresse utilizando animais com DAT-IRES-Cre, um transportador de dopamina, geneticamente modificados que passaram

pelo protocolo de estresse de derrota social, modelo de depressão amplamente utilizado. O objetivo do trabalho foi investigar as evidências que apontam aumento de noradrenalina nas projeções entre *locus coeruleus* (LC) e área tegmental ventral (ATV), para saber se os adrenoceptores, neste caso, podem ter papel importante na plasticidade e resiliência (Zhang, H. *et al.*, 2019). A Associação Americana de Psicologia traz que a resiliência é o processo adaptativo mental, emocional e comportamental que passamos frente às adversidades encontradas (APA Dictionary of Psychology, 2015). O estudo avaliou o comportamento dos animais que passaram pelo protocolo de derrota social através da separação deles em dois grupos: um grupo de animais que, após estresse, evitava interação social e um grupo que, apesar do estresse, era resiliente e não evitava interação com os outros animais, mostrando que indivíduos resilientes tendem a lidar melhor com o estresse e serem menos susceptíveis ao desenvolvimento da depressão (Zhang, H. *et al.*, 2019). Os neurônios dopaminérgicos da circuitaria avaliada no estudo participam do processo de plasticidade cerebral e são mediados pelo eixo LC-ATV, responsável pela resiliência (Zhang, H. *et al.*, 2019). Os resultados sugerem que existe aumento na expressão de adrenoceptores nas projeções da ATV para o núcleo *accumbens* (NAc) e que o circuito LC-ATV-NAc atua, de fato, como modulador de resiliência através da noradrenalina, levantando a possibilidade da utilização de adrenoceptores como alvos moleculares para se promover resiliência ao estresse (Zhang, H. *et al.*, 2019).

1.3.2. Adrenoceptores α_1 e ansiedade

Devido à relação dos adrenoceptores α_1 com a modulação de humor e comportamento a partir do sistema límbico e córtex, transtornos psicológicos como

ansiedade, que envolvem respostas de medo e estresse, tiveram um novo alvo de estudo para tratamento farmacológico.

O CPF, área do cérebro diretamente relacionada com respostas comportamentais e memória, apresenta função deficiente em indivíduos com alguns distúrbios psiquiátricos (Ramos e Arnsten, 2007). Uma revisão bibliográfica realizada por Ramos e Arnsten (2007) avaliou de que forma a noradrenalina atua para prejudicar o funcionamento do CPF. Agentes estressores estão diretamente relacionados com a síntese e liberação de noradrenalina no organismo e são capazes de ativar adrenoceptores α_1 , prejudicando a atividade normal do CPF de pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (Ramos e Arnsten, 2007). Dentre os resultados, o estudo mostrou que pacientes com TEPT que foram tratados com prazosina, bloqueador de adrenoceptores α_1 , tiveram sintomas reduzidos e resposta do córtex aumentada, o que pode estar relacionado ou não com a ativação endógena de adrenoceptores α_{1A} no TEPT, uma vez que não há especificidade deste fármaco para este subtipo do receptor (Ramos e Arnsten, 2007).

Baseados na literatura sobre a relação dos receptores adrenérgicos α_1 e TEPT, Homan e colaboradores (2017) avaliaram os efeitos da prazosina na aquisição de memórias de ameaças e o seu papel na discriminação entre estímulos seguros e não seguros. Para isto, o grupo utilizou sujeitos humanos e dividiu a pesquisa em três etapas: a primeira, com condicionamento aversivo; a segunda, com extinção deste condicionamento; e a terceira, onde foi avaliado se os participantes recuperavam a memória da primeira etapa ou da segunda etapa (Homan *et al*, 2017). Antes do primeiro teste, os sujeitos tomaram, de forma randomizada, prazosina (3 mg) ou placebo. Os resultados obtidos após o último dia de experimento indicaram que o antagonista do adrenoceptor α_1 atuou promovendo uma melhor diferenciação entre

estímulos seguros e não seguros pelos participantes, corroborando a relação destes receptores com a formação de memórias e, possivelmente, reduzindo sintomas de transtornos de ansiedade (Homan *et al*, 2017).

Uma revisão sistemática de 2017 reuniu 12 estudos para avaliar a eficácia da prazosina como tratamento farmacológico de TEPT (Simon e Rousseau, 2017). Neste estudo, há indícios de que, apesar de ainda ser necessário mais pesquisa sobre o fármaco e sua eficácia, a prazosina pode ser utilizada como tratamento principal para casos de TEPT, tanto de forma isolada como em associação com outros tratamentos, psicoterápicos e/ou farmacoterápicos, apresentando importante papel como redutor de ansiedade (Simon e Rousseau, 2017).

Mais recentemente, um estudo avaliou os efeitos da prazosina em comportamentos ansiosos e níveis de cortisol em peixes paulistinha sob protocolo de estresse crônico imprevisível (O'Daniel e Petrunich-Rutherford, 2020). Após 7 dias de experimentos, com 2 eventos estressores por dia, os animais controle apresentaram comportamento ansioso ressaltado, o que era esperado pelos pesquisadores e pode ter relação com a ativação constante do eixo HPA, mas apresentaram baixos níveis de cortisol, o que valida o presente modelo para estudo de TEPT (O'Daniel e Petrunich-Rutherford, 2020). Em contrapartida, os resultados indicaram que os peixes tratados com prazosina apresentaram comportamento ansioso reduzido em comparação ao grupo controle, apesar de não alterar as concentrações de cortisol. Estes dados vão de encontro à hipótese inicial do estudo e sugerem que a ação da prazosina no tratamento de TEPT pode não se dar através de regulação endócrina (O'Daniel e Petrunich-Rutherford, 2020).

1.4. Justificativa

Como já foi evidenciado em estudos anteriores o possível envolvimento da tansulosina no maior risco de desenvolvimento de distúrbios neurológicos como depressão, demência e ansiedade (Frankel *et al.*, 2018), é possível supor que antagonistas de receptores α_{1A} podem afetar o sistema nervoso como um todo. Além disso, foi demonstrado que a tansulosina é capaz de ligar-se seletivamente a adrenoceptores α_{1A} , que participam da modulação de funções como aprendizado, humor, memória e resiliência e podem estar relacionados ao efeito do fármaco no sistema nervoso (Frankel *et al.*, 2018; Zhang, H. *et al.*, 2019). Diante disto, o objetivo do presente estudo é avaliar os efeitos comportamentais da tansulosina em camundongos tratados agudamente. Com essa abordagem, é possível compreender os efeitos colaterais da tansulosina no sistema nervoso central, bem como estudar os mecanismos de ação de tais efeitos.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Considerando a importância clínica da tansulosina no tratamento de sintomas urinários em pacientes que apresentam HPB e as evidências mostradas em estudos pré-clínicos relacionando os adrenocetores α_{1A} com a modulação de comportamentos, este estudo busca investigar o efeito agudo do tratamento com a tansulosina em camundongos machos submetidos a diferentes testes de comportamento.

2.2. Objetivos específicos

1. Avaliar os efeitos da administração aguda de tansulosina na ansiedade e na locomoção de camundongos no teste do campo aberto;
2. Avaliar os efeitos da administração aguda de tansulosina em camundongos submetidos ao teste do nado forçado;
3. Estudar as ações decorrentes do tratamento agudo de tansulosina na ansiedade avaliada no teste do labirinto em cruz elevado.

3. Materiais e métodos

3.1. Animais

Para a realização deste estudo, foram utilizados 107 camundongos Swiss machos com 8 a 10 semanas de vida e pesos entre 30 e 40 g, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Os animais foram mantidos no Biotério do Farmacolab, em um ciclo claro-escuro de 12 horas (ciclo claro das 06:00 h às 18:00 h) e temperatura controlada ($22^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$), com livre acesso à ração e água e foram divididos em grupos de , no máximo, 10 por caixa (41 x 34 x 16 cm).

Todos os procedimentos experimentais deste estudo foram previamente aprovados pela Comissão de Ética do Uso de Animais (CEUA) da UFRN (protocolo nº 142.076/2018), documento que encontra-se anexado ao fim do presente trabalho.

3.2. Drogas e tratamentos

Como controles positivos, foram utilizados o fármaco antidepressivo imipramina (Novartis, Brasil, 30 mg/kg) solubilizado em solução salina (NaCl 0,9%) e o fármaco ansiolítico diazepam (Santisa, Bauru, Brasil, 1 mg/kg) solubilizado em Tween 80 a 1%, ambos administrados oralmente (gavagem). A tansulosina (Sigma-Aldrich, Saint Louis, EUA) foi solubilizada em solução salina (NaCl a 0,9%) e administrada também por via oral (vo) nas doses de 0,001 mg/kg, 0,01 mg/kg e 0,1 mg/kg, em tratamento agudo, com administração 60 minutos antes do teste. O tratamento escolhido foi o agudo porque ele foi capaz de trazer indícios de efeito no

comportamento, mesmo o medicamento tendo como forma de uso em pacientes com HPB a administração crônica.

As doses de tansulosina, imipramina e diazepam utilizadas no estudo foram determinadas a partir da literatura e testes preliminares no próprio laboratório. Para os controles positivos, imipramina e diazepam, foram utilizadas as doses que costumam ser usadas nas pesquisas do grupo e que já se mostram suficientes para promover os efeitos desejados (Assis *et al*, 2009; Silva *et al*, 2020). O esquema de doses de tansulosina adotado no estudo está em acordo com a equivalência humana utilizada por pacientes com HPB (Kim *et al*, 2017; Nair e Jacob, 2016). De fato, a dose mais alta de tansulosina (0,1 mg/kg) testada neste estudo equivale a uma dose humana de 0,5 mg, ou seja, está dentro da faixa de dose utilizada em humanos (ex.: 0,4 mg/dia). A correspondência da dose de 0,1 mg/kg utilizada nos camundongos em relação à dose humana é demonstrada no cálculo abaixo (Nair e Jacob, 2016).

Para animais de 30 mg e dose de 0,1 mg/kg:

$$D_{\text{humana}} (\text{mg/kg}) = D_{\text{animal}} (\text{mg/kg}) \times (P_{\text{animal}} (\text{kg}) / P_{\text{humano}} (\text{kg}))^{(1-0,67)}$$

$$D_{\text{humana}} (\text{mg/kg}) = 0,1 \times (0,03 / 70)^{(0,33)}$$

$$D_{\text{humana}} (\text{mg/kg}) = 0,00774 \text{ mg/kg}$$

$$D_{\text{humana}} (\text{mg/kg}) = 0,5418 \text{ mg/dia para um paciente de 70kg}$$

Após a determinação das doses a serem utilizadas no estudo, a distribuição dos camundongos em diferentes grupos foi feita de acordo com o que é mostrado na tabela abaixo.

Tabela 1

Distribuição da quantidade de animais por grupo testado

Teste	Fármaco	Dose (mg/kg)	N
Campo aberto	Tansulosina	0	8
		0,001	6
		0,01	8
		0,1	8
Nado forçado	Tansulosina	0	8
		0,001	6
		0,01	8
		0,1	8
	Imipramina	0	6
		30	6
Labirinto em cruz elevado	Tansulosina	0	6
		0,001	8
		0,01	8
	Diazepam	0	6
		1	7
N total			107

3.3. Testes comportamentais

Para observar os efeitos dos tratamentos, os animais foram submetidos a três diferentes testes comportamentais.

3.3.1. Campo aberto

Inicialmente proposto para avaliar o comportamento de roedores em ambientes de novidade (Hall, 1934), este teste é utilizado para estudar a atividade locomotora dos animais. Os camundongos se deslocam livremente por uma arena confeccionada em acrílico preto (40 x 40 x 40 cm), durante 30 minutos. Os parâmetros

observados foram: a distância total percorrida acumulada e a distância total percorrida analisada em blocos de 5 minutos. Os dados foram registrados através de uma câmera e foram avaliados com o auxílio de um software de rastreamento do animal - AnyMaze (Stoelting, USA). Entre os testes, após retirada do animal, o aparato foi limpo com uma solução de álcool 5%.

3.3.2. Natação forçada

Com o objetivo de estudar o efeito dos fármacos com potencial antidepressivo em roedores, Porsolt e colaboradores (1977) descreveram o teste do nado forçado. Neste teste, os animais são expostos individualmente a uma situação desagradável, onde são colocados dentro de cilindros de vidro para uma sessão de natação forçada com duração de 6 minutos, sendo descartados os 2 primeiros minutos de teste. Os cilindros apresentam 18 cm de altura por 17 cm de diâmetro, e são preenchidos com água (13 cm) a uma temperatura de $24^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. O parâmetro observado foi o tempo de imobilidade, que consiste em medir o tempo que o animal apenas flutua ou faz mínimos movimentos para manter sua cabeça fora da água, ou seja, um comportamento passivo. A imobilidade neste teste pode ser relacionada a comportamentos de desamparo e desistência (Porsolt *et al.*, 1977). Entre os testes, após retirada do animal, a água do cilindro de vidro foi trocada.

3.3.3. Labirinto em cruz elevado

O teste do labirinto em cruz elevado foi sugerido para estudar o medo em camundongos, conforme previsto inicialmente por Pellow *et al.* (1985). Este teste se

baseia no conflito entre explorar um ambiente novo e aversivo ou permanecer em um ambiente seguro. O labirinto é um aparato de madeira que apresenta quatro braços, que formam uma cruz, sendo dois deles abertos e dois fechados nas laterais com paredes com 15 cm de altura; braços idênticos ficam em lados opostos um ao outro. Esta estrutura fica a 50 cm do chão e o camundongo é colocado na plataforma central, entre os braços, olhando na direção de um dos braços abertos. O espaço foi explorado livremente pelo animal durante 5 minutos e foram calculadas a porcentagem de tempo nos braços abertos $[(\text{tempo ou número de entradas}/300 \text{ segundos}) * 100]$ e entrada nos braços abertos $[(\text{n}^\circ \text{ de entradas no braço aberto}/\text{n}^\circ \text{ total de entradas}) * 100]$ bem como foi registrado o número de entradas nos braços fechados. Aumento da exploração dos braços abertos, seguindo os parâmetros avaliados, pode ser indicativo de comportamento do tipo ansiolítico. Entre os testes, após retirada do animal, o aparato foi limpo com uma solução de álcool 5%.

3.4. Delineamento Experimental

A experimentação ao longo deste estudo foi dividida em 3 etapas pré-definidas, a fim de avaliar diferentes efeitos comportamentais do tratamento agudo nos grupos observados.

3.4.1. Etapa 1 – Efeito do tratamento agudo com tansulosina na locomoção de camundongos submetidos ao teste do campo aberto

Nesta etapa, foram avaliados os efeitos do tratamento agudo com tansulosina na locomoção dos animais. Foram administradas oralmente, via gavagem, quatro dosagens diferentes da tansulosina (0 mg/kg, 0,001 mg/kg, 0,01 mg/kg e 0,1 mg/kg)

nos animais, com cada tratamento representado em um subgrupo; após 60 minutos da administração, os camundongos foram submetidos ao teste do campo aberto, deslocando-se livremente pelo aparato.

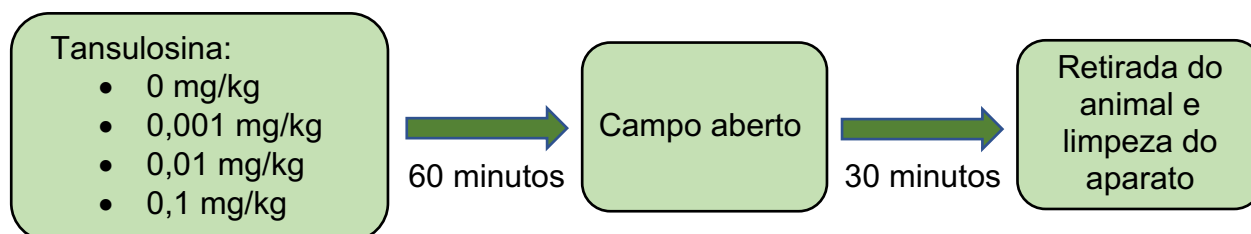


Figura 2. Esquema representativo da Etapa 1 - Efeito do tratamento agudo com tansulosina na locomoção de camundongos submetidos ao teste do campo aberto.

3.4.2. Etapa 2 – Efeito da administração aguda de tansulosina em camundongos submetidos ao teste do nado forçado

Nesta segunda etapa, foram avaliados os efeitos da imipramina e da tansulosina no comportamento de camundongos submetidos ao teste do nado forçado. Foi utilizado um protocolo de administração aguda semelhante ao que foi utilizado na Etapa 1, onde os animais receberam o tratamento via oral, através de gavagem. Os sujeitos foram submetidos ao nado forçado 60 minutos após as administrações dos fármacos.

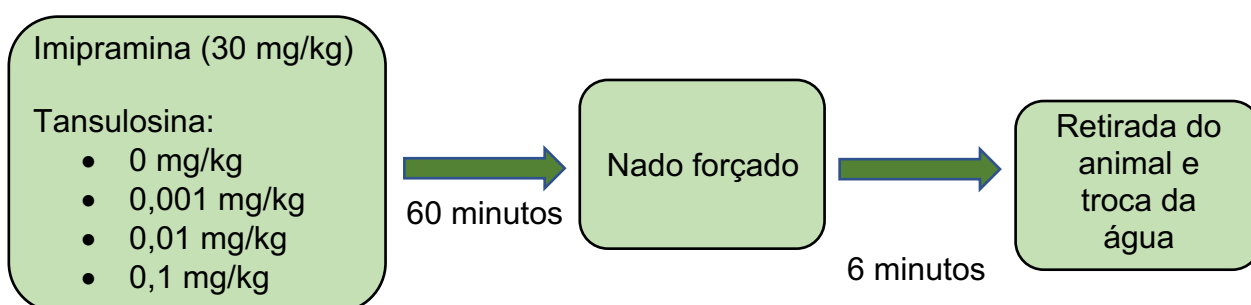


Figura 3. Esquema representativo da Etapa 2 - Efeito da administração aguda de tansulosina em camundongos submetidos ao teste do nado forçado.

3.4.3. Etapa 3 – Ações decorrentes do tratamento agudo de tansulosina na ansiedade avaliada no teste do labirinto em cruz elevado

Para analisar o efeito do tratamento agudo com diazepam e tansulosina no comportamento de ansiedade, os animais foram submetidos ao teste do labirinto em cruz elevado. O protocolo de tratamento agudo foi semelhante às etapas anteriores. Nesta última etapa, o fármaco foi administrado nos animais oralmente, via gavagem. Após 60 minutos da administração das drogas, os camundongos foram submetidos ao protocolo do teste do labirinto em cruz elevado.

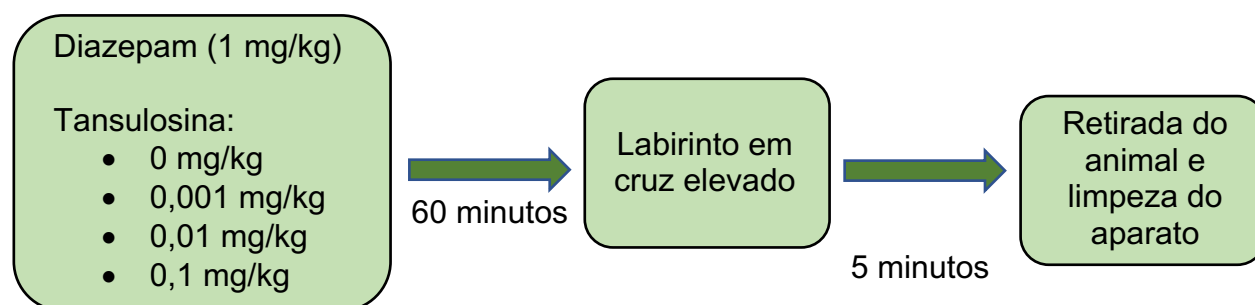


Figura 4. Esquema representativo da Etapa 3 - Ações decorrentes do tratamento agudo de tansulosina na ansiedade avaliada no teste do labirinto em cruz elevado.

3.5. Análise estatística

Os procedimentos experimentais foram gravados e analisados pelo pesquisador manualmente ou, quando possível, através do software AnyMaze (Stoelting, USA). Os resultados foram apresentados como média \pm erro padrão da

média (EPM) e a diferença estatisticamente significativa foi fixada em 5% ($p < 0,05$). Os testes realizados foram Teste t de Student, para comparação entre dois grupos, e ANOVA de uma via, para comparação entre três ou mais médias, seguidos pelo teste post-hoc de Tukey. O software utilizado para as análises estatísticas dos dados e confecção dos gráficos foi o Prism versão 8.0 (GraphPad, USA).

4. Resultados

4.1. Etapa 1 – Efeito do tratamento agudo com tansulosina na locomoção de camundongos submetidos ao teste do campo aberto

Os primeiros resultados obtidos foram referentes ao teste do campo aberto. Foi observado que o grupo tratado com a maior dose de tansulosina (0,1 mg/kg) foi o único que se mostrou significativamente diferente dos demais grupos no parâmetro distância total percorrida em 30 minutos de teste (Fig. 5, $F(3,26)=5,776$, $p<0,05$) e no o parâmetro distância total percorrida em 5 minutos de teste (Fig. 6, $F(3,26)=6,538$, $p<0,05$). Este grupo, tratado com a dose mais concentrada, desenvolveu uma menor distância total percorrida, nas duas análises, em relação ao grupo controle, o que pode ser indicativo de menor comportamento exploratório e atividade motora. Demais grupos tratados não diferiram estatisticamente entre si, como também é mostrado na figura 4.

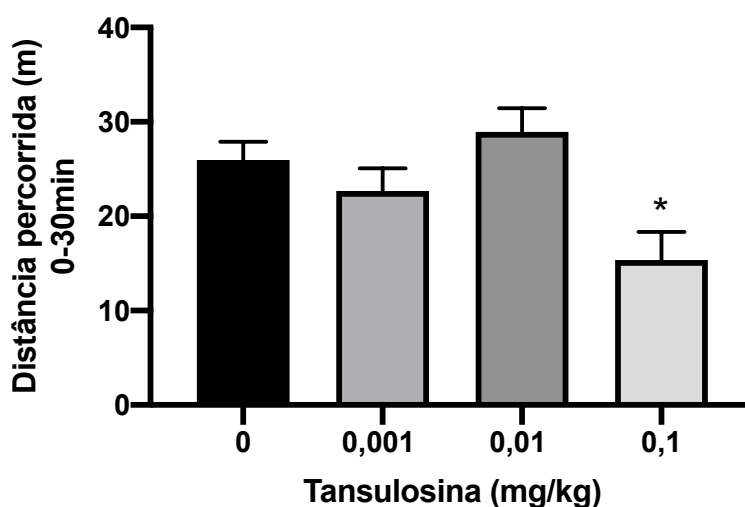


Figura 5. Efeito do tratamento agudo com tansulosina (0 mg/kg, 0,001 mg/kg, 0,01 mg/kg e 0,1 mg/kg) na distância total percorrida em 30 minutos (m) por camundongos no teste do campo aberto. Cada barra representa a média \pm EPM de 6-8 animais por grupo. * $p<0,05$ vs grupo controle; ANOVA seguida de teste de Tukey.

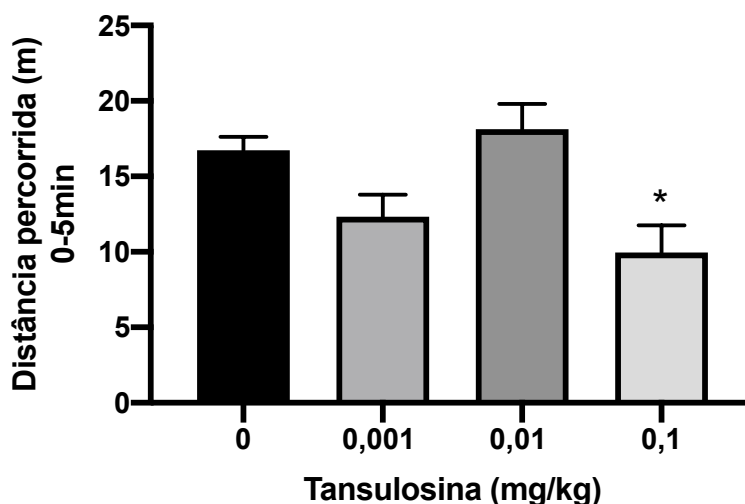


Figura 6. Efeito do tratamento agudo com tansulosina (0 mg/kg, 0,001 mg/kg, 0,01 mg/kg e 0,1 mg/kg) na distância total percorrida em 5 minutos (m) por camundongos no teste do campo aberto. Cada barra representa a média \pm EPM de 6-8 animais por grupo. * $p < 0,05$ vs grupo controle; ANOVA seguida de teste de Tukey.

4.2. Etapa 2 – Efeito da administração aguda de tansulosina em camundongos submetidos ao teste do nado forçado

Na segunda etapa desse estudo, foi realizado o teste do nado forçado para avaliar comportamentos relacionados à depressão. A fim de padronizar o procedimento experimental, foi testado o efeito da administração aguda de imipramina (30 mg/kg), antidepressivo tricíclico clássico. O efeito pode ser observado na figura 7, onde pode-se observar que o grupo tratado com o antidepressivo apresentou menor tempo de imobilidade em relação ao grupo controle e foi detectada diferença estatisticamente significativa através do Teste t de Student (Fig. 6; $t=7,767$, $p < 0,0001$).

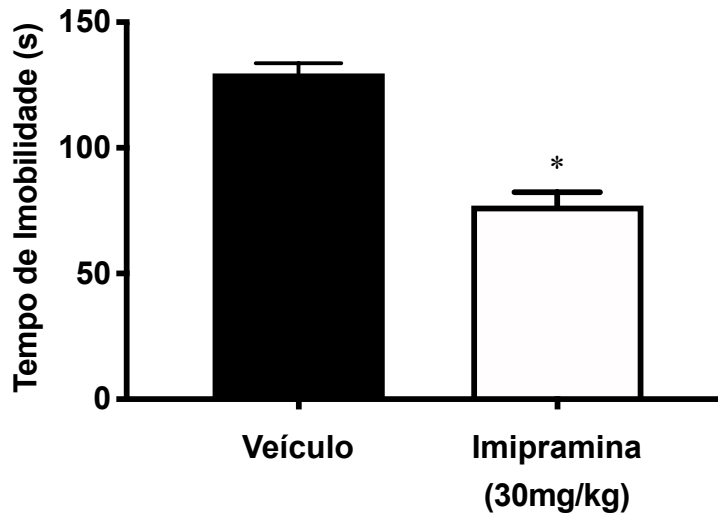


Figura 7. Efeito do tratamento agudo com imipramina (30 mg/kg, vo) no tempo de imobilidade (s) de camundongos no teste do nado forçado. Cada barra representa a média \pm EPM de 6 animais por grupo. * $p < 0,05$, Teste t de Student.

Os resultados obtidos nesta etapa apontaram que os grupos tratados com tansulosina nas doses 0,01 mg/kg e 0,1 mg/kg apresentaram aumento do tempo de imobilidade em comparação com o grupo controle (Fig. 8, $F(3,26)=59,400$, $p < 0,05$). Além disso, foi detectado aumento significativo do tempo de imobilidade de camundongos tratados com tansulosina 0,1mg/kg em relação aos outros grupos testados (Fig. 8). O aumento no tempo de imobilidade pode indicar um comportamento passivo que pode estar relacionado a um comportamento do tipo depressivo.

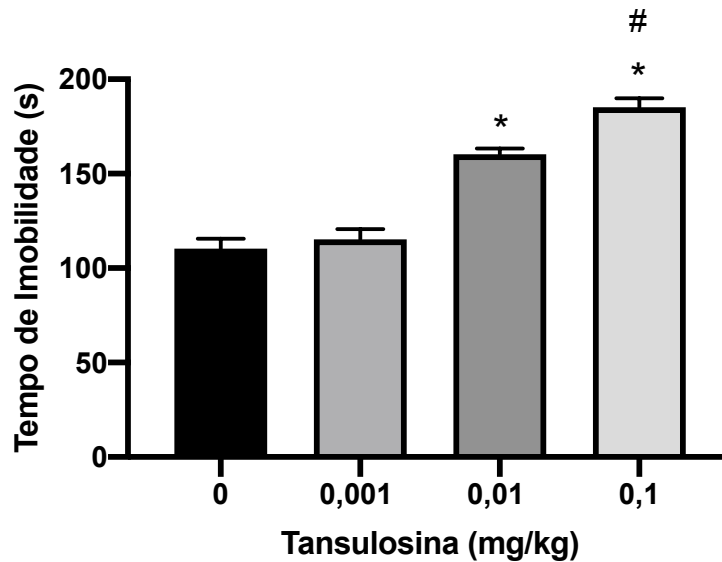


Figura 8. Efeito do tratamento agudo com tansulosina (0 mg/kg, 0,001 mg/kg, 0,01 mg/kg e 0,1 mg/kg) no tempo de imobilidade (s) de camundongos no teste do nado forçado. Cada barra representa a média \pm EPM de 6-8 animais por grupo. * $p < 0,05$ vs grupo controle; # $p < 0,05$ vs tansulosina 0,01; ANOVA seguida de teste de Tukey.

4.3. Etapa 3 – Ações decorrentes do tratamento agudo de tansulosina na ansiedade avaliada no teste do labirinto em cruz elevado

Na última etapa desse estudo, foi realizado o teste do labirinto em cruz elevado. A fim de padronizar o procedimento experimental, foi testado o efeito da administração aguda de diazepam (1 mg/kg). O efeito pode ser observado na figura 9, onde pode-se observar que o grupo tratado apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle para os parâmetros porcentagem de tempo nos braços abertos (Fig. 9a, $t=4,079$, $p=0,0018$) e porcentagem de entrada nos braços abertos (Fig. 9b, $t=3,287$, $p=0,0072$); não houve diferença significativa entre o grupo tratado e o veículo para o parâmetro número de entradas nos braços fechados (Fig. 9c, $t=0,4093$, $p=0,6901$).

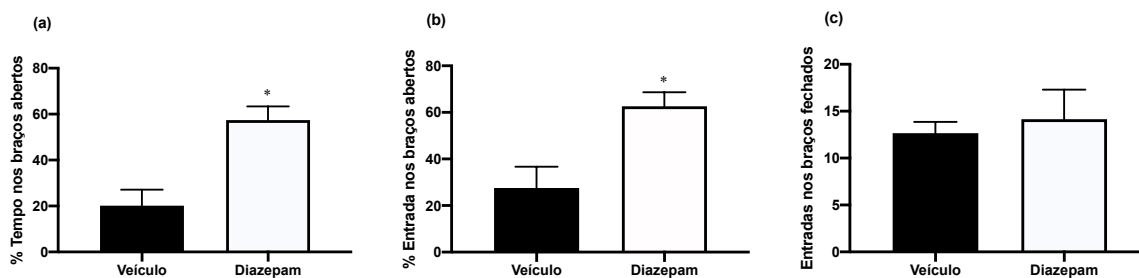


Figura 9. Efeito do tratamento agudo com diazepam (1 mg/kg, vo) no teste do labirinto em cruz elevado: (a) porcentagem de tempo nos braços aberto, (b) porcentagem de entradas nos braços aberto e (c) número de entradas nos braços fechados. Cada barra representa a média \pm EPM de 6-7 animais por grupo. * $p < 0,05$ vs veículo; Teste t de Student.

Tomando como base os resultados da Etapa 1, a dose de 0,1 mg/kg não foi testada nessa fase do estudo, pois foi capaz de reduzir a atividade locomotora dos animais. Os gráficos das figuras 10, 11 e 12 representam o efeito do tratamento agudo com tansulosina (0 mg/kg, 0,001 mg/kg e 0,01 mg/kg) em camundongos no labirinto em cruz elevado.

O percentual de tempo gasto nos braços abertos não foi estatisticamente diferente entre os grupos em relação ao grupo controle (Fig. 10, $F(2,19)=1,129$, $p=0,34$). Não houve diferença entre os grupos tratados com tansulosina em comparação ao grupo controle em relação ao percentual do número de entradas nos braços abertos (Fig. 11, $F(2,19)=0,5344$, $p=0,59$). Por fim, nas doses testadas, também não foi observada alteração no número de entradas nos braços fechados (Fig. 12, $F(2,19)=0,2233$, $p=0,80$).

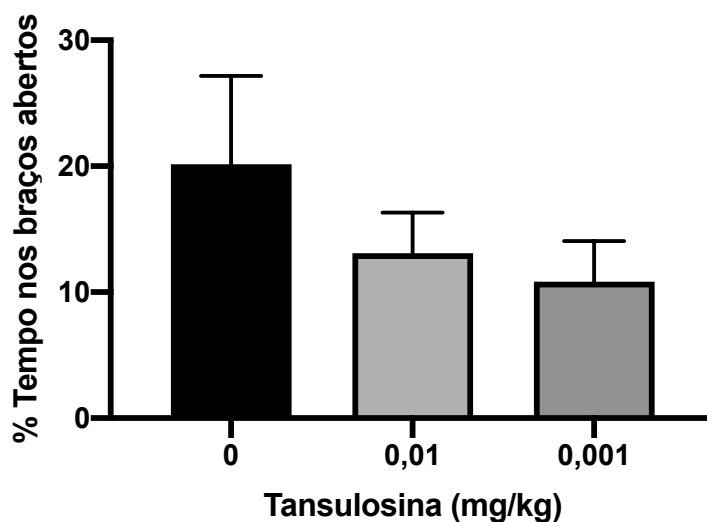


Figura 10. Efeito do tratamento agudo com tansulosina (0 mg/kg, 0,001 mg/kg e 0,01 mg/kg) na percentagem de tempo gasto nos braços abertos no teste do labirinto em cruz elevado. Cada barra representa a média \pm EPM de 6-8 animais por grupo; ANOVA seguida de teste de Tukey.

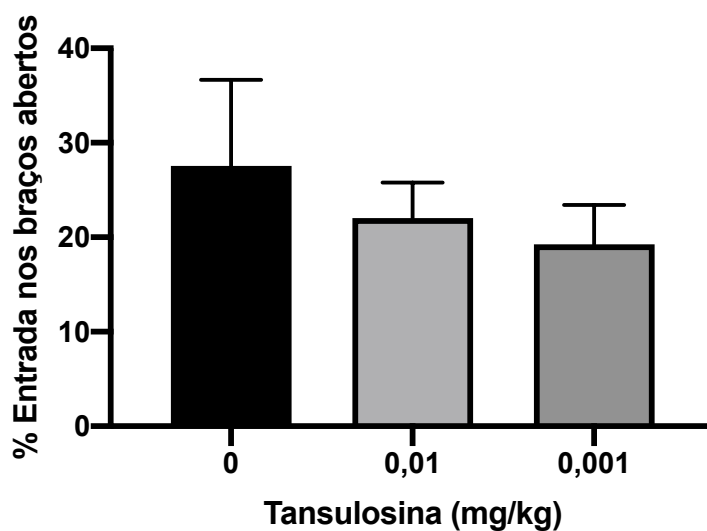


Figura 11. Efeito do tratamento agudo com tansulosina (0 mg/kg, 0,001 mg/kg e 0,01 mg/kg) na percentagem do número de entradas nos braços abertos no teste do labirinto em cruz elevado. Cada barra representa a média \pm EPM de 6-8 animais por grupo; ANOVA seguida de teste de Tukey.

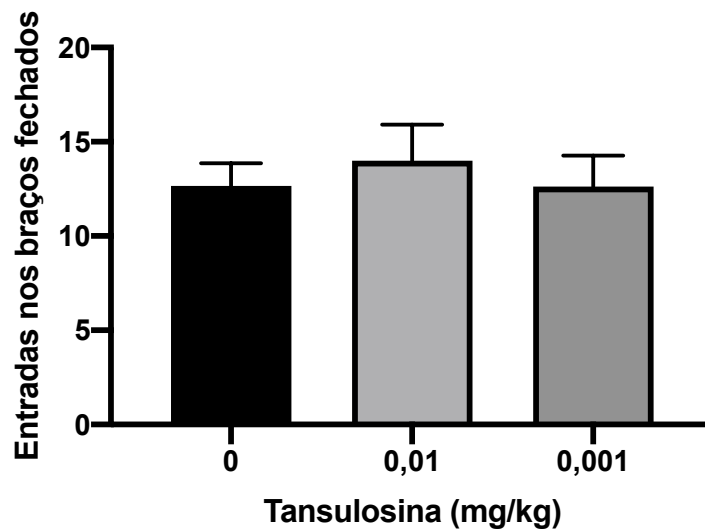


Figura 12. Efeito do tratamento agudo com tansulosina (0 mg/kg, 0,001 mg/kg e 0,01 mg/kg) no número de entradas nos braços fechados no teste do labirinto em cruz elevado. Cada barra representa a média \pm EPM de 6-8 animais por grupo; ANOVA seguida de teste de Tukey.

5. Discussão

O presente estudo parece ser o primeiro a avaliar de forma direta e objetiva a participação da tansulosina, antagonista seletivo de adrenoceptor α_{1A} , na modulação de comportamentos relacionados à depressão e à ansiedade. Este antagonista é um fármaco amplamente utilizado no mundo para aliviar sintomas no trato urinário de pacientes com HPB, visto que ele atua promovendo relaxamento da musculatura lisa da próstata e, por consequência, contribui para início e manutenção do fluxo urinário. Apesar de sua popularidade, evidências clínicas parecem indicar uma possível relação entre o tratamento contínuo com este fármaco e o desenvolvimento de alguns transtornos psiquiátricos.

A partir de estudos de radioligação por saturação e competição, resultados mostraram que a tansulosina apresenta alta seletividade por adrenoceptores α_{1A} e α_{1D} , e que esta especificidade poderia explicar sua ação de relaxamento da musculatura lisa prostática em pacientes com HPB (Richardson *et al*, 1997). Ainda sobre esta especificidade, modelos moleculares parecem confirmar as evidências de que há grande interação entre a tansulosina e domínios transmembrana presentes nos adrenoceptores α_{1A} e α_{1D} (Ishiguro *et al*, 2002), sendo o primeiro subtipo relacionado aos músculos prostáticos e o segundo à vasoconstrição e fluxo do sangue (Noble *et al*, 1997). Os modelos criados e analisados em softwares indicaram quais grupos funcionais presentes na estrutura molecular da tansulosina interagem com aminoácidos presentes nos domínios transmembrana (TM) dos receptores alfa-adrenérgicos; sua seletividade em relação ao subtipo α_{1A} se dá pela sua forte interação com alguns aminoácidos específicos dos TM3 e TM5, o que possibilita

definir alvos celulares em potencial e, a partir daí, aperfeiçoar ou desenvolver novos tipos de tratamentos (Ishiguro *et al*, 2002).

Como mencionado anteriormente, estudos epidemiológicos do mundo todo vêm apontando ano após ano que transtornos psiquiátricos como depressão e ansiedade afetam a população feminina cerca de duas vezes mais que a população masculina. Entretanto, no presente estudo optou-se por utilizar camundongos machos, principalmente pelo fato de que o medicamento estudado é especialmente utilizado por pacientes que apresentam HPB. Apesar de haver estudos sobre o emprego da tansulosina em tratamentos de outras condições patológicas do trato urinário, até mesmo em grupos de pacientes mulheres e crianças, o alvo deste estudo foi direcionado à população masculina que faz uso do medicamento como tratamento crônico da HPB.

O presente estudo teve como um de seus objetivos avaliar o efeito do tratamento agudo com tansulosina na ansiedade e locomoção de camundongos machos submetidos ao teste do campo aberto. Os resultados obtidos, como foi apresentado nas Figuras 5 e 6, mostram que os animais tratados com a maior dose de tansulosina (0,1 mg/kg) tiveram alteração significativa na atividade locomotora em comparação ao grupo controle. Os outros grupos, entretanto, não tiveram seu comportamento exploratório alterado, sugerindo ser um efeito dose-dependente.

O teste do campo aberto, em diversos estudos de comportamento, é utilizado para avaliar se os resultados obtidos em outros testes comportamentais podem ser afetados por uma possível variação na atividade locomotora. Por este motivo, a maior dose avaliada na Etapa 1 do nosso estudo (0,1 mg/kg) não foi avaliada na Etapa 3, visto que a dose referida foi capaz de alterar a atividade exploratória dos

camundongos e poderia interferir na interpretação dos resultados do teste do labirinto em cruz elevado, que serão discutidos posteriormente.

A relação entre adrenoceptores α e a locomoção vem sendo estudada, principalmente, devido a condições de transtornos neurológicos que tem como um de seus sintomas a perda da coordenação motora. Foi observado através de análise *post-mortem* que pacientes com Doença de Parkinson (DP) e Alzheimer apresentam menor volume considerável de neurônios noradrenérgicos no LC (Stayte & Vissel, 2014; Szot *et al*, 2006). Desta forma, cabe avaliar até que ponto o sistema noradrenérgico está relacionado com o controle motor para definir se os adrenoceptores podem ser possíveis alvos no tratamento destes transtornos neurológicos.

Em 2000, Knauber e Müller estudaram o envolvimento do sistema noradrenérgico na modulação da locomoção a partir da utilização de camundongos com gene inativo dos receptores α_{1B} e que apresentavam apenas 60% da quantidade normal de receptores α_{1A} , padrão relativamente similar aos cérebros de pacientes com DP e Alzheimer. Os resultados do teste do campo aberto indicaram que os camundongos *knockout* apresentaram atividade exploratória significativamente menor em comparação aos controles selvagens, o que levanta a hipótese de que os adrenoceptores α_1 , de modo geral, podem estar relacionados com as estruturas encefálicas responsáveis pelo controle locomotor. Seguindo este raciocínio, podemos supor que o uso de fármacos antagonistas de adrenoceptores, como a tansulosina, podem apresentar redução da atividade locomotora, devido à redução da sinalização de receptores α_{1A} . Apesar disso, estudos adicionais são necessários, visando avaliar se a redução do comportamento exploratório se dá pela participação de adrenoceptores α_{1B} ou α_{1A} .

Os dados trazidos na literatura parecem ser muitas vezes contraditórios e não explicam satisfatoriamente se há interferência ou não dos receptores alfa-adrenérgicos na locomoção nem qual subtipo participa ativamente deste processo. Seguindo uma abordagem genética, Doze e colaboradores (2009) investigaram, em animais transgênicos, o papel dos adrenoceptores α_{1A} e α_{1B} constitutivamente ativos no controle de comportamentos antidepressivos, a fim de tentar identificar objetivamente qual subtipo está relacionado com esta modulação. Os resultados obtidos no teste do campo aberto indicaram que os animais que superexpressavam os receptores α_{1A} não apresentaram diferença no comportamento locomotor em comparação aos controles, enquanto que os animais que superexpressavam os adrenoceptores α_{1B} tiveram sua locomoção aumentada em relação ao mesmo grupo controle (Doze *et al*, 2009). Estes dados sugerem que, dentro do grupo dos adrenoceptores α_1 , apenas o subtipo α_{1B} deve se relacionar com a modulação da atividade exploratória, assim como foi sugerido por Knauber e Müller (2000) em seu estudo com animais *knockout* citado anteriormente. Em conjunto, a literatura sugere que os adrenoceptores α_{1A} parecem não estar diretamente relacionados à modulação do comportamento motor e que outros receptores da família dos alfa-adrenérgicos podem se relacionar mais fortemente com esta modulação.

No presente estudo, foi avaliado, também, o efeito do tratamento agudo com tansulosina no comportamento depressivo de camundongos machos submetidos ao teste do nado forçado. Para validar as condições experimentais do estudo, a imipramina foi utilizada como controle positivo e foi capaz de promover com sucesso efeito antidepressivo nos camundongos, visto pela diminuição do tempo de imobilidade dos animais, em acordo com o que é descrito na literatura (Cunha *et al*, 2013; Hirano *et al*, 2007; Poleszak *et al*, 2019; Ribeiro *et al*, 2015). Os resultados

obtidos apontam que os animais tratados com as duas maiores doses de tansulosina, 0,01 mg/kg e 0,1 mg/kg, apresentaram aumento estatisticamente significativo no tempo de imobilidade em comparação ao grupo controle. Além disso, o grupo tratado com a maior dose (0,1 mg/kg) também apresentou diferença estatisticamente significativa em comparação aos outros grupos estudados, mas este efeito pode ser uma resposta enviesada pela ação hipolocomotora da tansulosina, como visto na primeira etapa do estudo. Essa aparente capacidade dos adrenocetores α_{1A} de modular o comportamento do tipo depressivo dos animais talvez explique as evidências clínicas de que pacientes com HPB tratados com tansulosina podem apresentar, como efeito adverso, transtornos depressivos (Doze *et al*, 2009).

A escolha da natação forçada como teste comportamental deste estudo não foi baseada na descrição inicial de Porsolt e colaboradores (1977), pois não se trata de um estudo com antidepressivos. Na verdade, a validade deste teste como identificador de comportamento tipo depressivo vem sendo questionada há muitos anos, principalmente pelo fato de que o parâmetro imobilidade dos roedores foi antropomorfizado como depressão, sem poder, de fato, representar esse transtorno psiquiátrico humano tão complexo e de origem multivariada (Kloet & Molendijk, 2016; Molendijk & Kloet, 2019). A resposta comportamental dos animais neste teste vem sendo interpretada, efetivamente, por pesquisadores como um possível indicador de estratégias de enfrentamento ao estresse. Os roedores que apresentam postura ativa de enfrentamento, como nadar ou se debater, são considerados pouco adaptados, enquanto os animais que lidam com o estresse de forma passiva, permanecendo imóveis, mostram certo grau de adaptação para poupar gasto energético (Kloet & Molendijk, 2016; Molendijk & Kloet, 2019). Fármacos antidepressivos são capazes de afetar esse equilíbrio e aumentam a postura ativa dos animais, indicada no teste como

menor tempo de imobilidade. Os resultados do presente estudo apontam, por outro lado, que a tansulosina promoveu efeito inverso em comparação aos antidepressivos, aumentando a postura passiva dos animais e, portanto, o tempo de imobilidade.

Com algumas evidências na literatura de que os receptores alfa-adrenérgicos se relacionam com a modulação do humor, Doze e colaboradores (2009) avaliaram como eles participam desse processo e se, além dos adrenoreceptores α_{1A} , os adrenoreceptores α_{1B} também atuam nesta modulação. Para isso, os pesquisadores utilizaram animais com esses adrenoreceptores constitutivamente ativos e superexpressos. Os resultados obtidos no teste de suspensão pela cauda e no teste do nado forçado mostraram que os camundongos que apresentavam maior expressão de adrenoreceptores α_{1A} apresentaram significativa diminuição no tempo de imobilidade em comparação ao grupo controle, sugerindo que este subtipo de receptor alfa-adrenérgico realmente deve estar relacionado com a modulação do comportamento antidepressivo, diferentemente do que foi mostrado para os adrenoreceptores α_{1B} (Doze *et al*, 2009). Uma vez que a ativação destes receptores produz ação antidepressiva, a partir de dados na literatura, pode-se supor que fármacos bloqueadores de adrenoreceptor α_{1A} poderiam produzir ação oposta, ou seja, efeito pró-depressivo, o que poderia de certa forma explicar a ação da tansulosina, antagonista seletivo desses receptores, no comportamento passivo dos animais avaliado neste estudo.

Os receptores alfa-adrenérgicos são encontrados em grande densidade em estruturas do sistema nervoso central, como o hipocampo e o LC, este último se relacionando intimamente com o sistema noradrenérgico. Foi descrito, recentemente, que o aumento de noradrenalina na região do LC e áreas adjacentes pode estar relacionado ao processo de vulnerabilidade e resiliência ao estresse. Na verdade, o

sistema tido como responsável pela resiliência, eixo LC-ATV, parece interagir com as projeções entre ATV e NAc. Um estudo mostrou que o aumento da expressão de adrenoceptores no eixo ATV-NAc foi capaz de indicar a noradrenalina como potencial moduladora da resiliência através do sistema LC-ATV-NAc em camundongos sob protocolo de derrota social. Indivíduos que apresentavam maior disponibilidade dessa monoamina parecem contornar melhor situações de estresse e apresentar estratégias ativas de enfrentamento, indicando que talvez estes receptores atuem realmente como moduladores da vulnerabilidade e resiliência a agentes estressores (Zhang, H. *et al*, 2019). Além disso, vale lembrar que o desenvolvimento de transtornos depressivos também está relacionado com essa característica, de forma que pessoas mais resilientes tendem a ser menos passíveis a desenvolver essa patologia. Desta forma, podemos supor que o efeito da tansulosina no presente estudo foi considerado pró-depressivo porque atuou no sistema noradrenérgico e foi capaz de diminuir a resiliência dos animais, aumentando a vulnerabilidade deles em relação à condição de estresse forçado e resultando em maior tempo de imobilidade observado.

A relação dos adrenoceptores α_{1A} com a modulação do comportamento antidepressivo vem sendo sugerida, pesquisada e descrita há algumas décadas, mas ainda não se entende totalmente os processos pelos quais eles atuam. Apesar disso, um grande número de pesquisas com diferentes antagonistas seletivos para este subtipo tenta buscar a melhor compreensão desse processo. No nosso estudo, avaliamos a participação da tansulosina na modulação do comportamento a partir da interação com os adrenoceptores α_{1A} e encontramos resultados que estão de acordo com o que já existe na literatura, reforçando sua relação com o sistema

noradrenérgico e explicando os possíveis efeitos adversos desta medicação nos pacientes com HPB tratados com esse fármaco.

O presente estudo avaliou, ainda, o efeito do tratamento agudo com tansulosina no comportamento ansioso de camundongos machos submetidos ao teste do labirinto em cruz elevado. A validação das condições experimentais, neste caso, foi feita com a administração aguda do diazepam como controle positivo; o fármaco foi capaz de alterar o comportamento do tipo ansioso dos camundongos, aumentando o percentual de tempo e número de entradas nos braços abertos do LCE, de acordo com o que é visto na literatura (Zhang, Y. *et al*, 2019). Para este teste, entretanto, optou-se por remover a dose de 0,1 mg/kg, pois esta foi capaz de alterar a atividade locomotora dos animais, como foi percebido na Etapa 1 do estudo. Os resultados obtidos nesta etapa apontam que não houve alteração significativa no comportamento de ansiedade dos animais tratados em relação ao grupo controle. Além disso, o número de entradas nos braços abertos, que serve para avaliar a locomoção dos camundongos, também não foi alterado em nenhuma das doses administradas de tansulosina, mostrando que não houve efeito de hipolocomoção nos animais.

A relação entre a prazosina e o TEPT vem sendo estudada há bastante tempo, especialmente porque a literatura traz evidências clínicas da atuação deste antagonista alfa-adrenérgico no tratamento da patologia. Como este tratamento é especialmente relacionado com memórias traumáticas, Lucas e colaboradores (2019) decidiram investigar como a prazosina atua na formação e extinção de novas memórias a partir de condicionamento de medo. Os dados mostraram que os animais que receberam prazosina pré-condicionamento apresentaram mais facilidade para extinguir as memórias de medo, reforçando a relação entre a prazosina e a formação

de memórias, auxiliando na distinção racional de estímulos seguros e ameaças, como já descrito na literatura. Entretanto, com o objetivo de avaliar o grau de ansiedade nos animais pós-condicionamento, os camundongos também foram submetidos ao teste do labirinto em cruz elevada e os resultados mostraram que, assim como identificado no nosso estudo, a prazosina não foi capaz de alterar significativamente o comportamento ansioso dos animais em relação ao grupo controle (Lucas *et al*, 2019), nos levando a crer que talvez não haja relação entre os adrenoceptores α_{1A} e a modulação da ansiedade.

Cabe avaliar diretamente, neste momento, a relação dos adrenoceptores α_1 na modulação do comportamento ansioso. O trabalho de Doze e colaboradores já foi trazido para esta discussão anteriormente e é pertinente comentá-lo novamente. Em seus estudos, os pesquisadores utilizaram animais com alterações genéticas com aumentada expressão de receptores alfa-adrenérgicos α_{1A} e α_{1B} . Os resultados obtidos no teste do labirinto em cruz elevado mostraram que tanto os animais com maior expressão de adrenoceptores α_{1A} como os que tinham adrenoceptores α_{1B} mais expressos apresentaram comportamentos semelhantes, sem diferença estatística em relação aos controles (Doze *et al*, 2009). Estes dados, além de darem suporte aos nossos achados, sugerem que não existe relação direta dos adrenoceptores α_{1A} e α_{1B} no controle de comportamentos relacionados à ansiedade.

A relação entre os receptores alfa-adrenérgicos e a ansiedade é especialmente estudada devido à sua relação com o TEPT. Apesar de atuar no sistema adrenérgico como a tansulosina, o fármaco utilizado no tratamento de TEPT, a prazosina, parece atuar também no sistema colinérgico e promover aumento da ação da acetilcolinesterase, o que talvez justifique sua capacidade de modular o comportamento dos pacientes através da modulação da memória (Ketenci *et al*,

2020). Entretanto, a relação da tansulosina com a ansiedade é apenas apontada em estudos epidemiológicos e relatos de efeitos adversos, muitas vezes parecendo não estar relacionada ao transtorno psiquiátrico. Na verdade, estudos apontam que a ansiedade em pacientes com HPB pode ser resultado de como a patologia afeta a qualidade de vida, não estando vinculada ao tratamento crônico com o antagonista seletivo de adrenoceptor α_{1A} (Yu *et al*, 2020).

6. Conclusão

O protocolo de administração aguda utilizado no presente estudo foi capaz de promover algumas diferenças comportamentais nos camundongos tratados. A tansulosina foi capaz de reduzir o comportamento exploratório dos camundongos no teste do campo aberto apenas na maior dose avaliada. Devido ao seu efeito hipolocomotor, esta dose não foi utilizada na etapa 3 no estudo.

Além disso, a administração aguda da tansulosina foi capaz de aumentar o tempo de imobilidade dos animais submetidos ao teste do nado forçado de maneira dose-dependente. O fármaco foi capaz de atuar como modulador de resposta de estratégia de enfrentamento ao estresse, tornando os animais tratados mais vulneráveis, o que resultou em um maior tempo de postura passiva durante o teste. Entretanto, o efeito observado na maior dose estudada (0,1 mg/kg) pode ter sido resultado da influência colateral da tansulosina na locomoção, como avaliado na primeira etapa do estudo.

Ainda, o uso agudo da tansulosina não foi capaz de promover alteração no comportamento tipo ansioso dos camundongos no teste do labirinto em cruz elevado, logo, sem alteração significativa no número de entradas e tempo gasto nos braços abertos do aparato.

Por fim, a seletividade da tansulosina para os adrenoceptores α_{1A} se mostrou extremamente importante para entendermos alguns efeitos adversos apresentados no tratamento contínuo de pacientes com HPB. Entretanto, se faz necessário o desenvolvimento de novos estudos para confirmar sua relação como possível causa de transtornos psiquiátricos. É ideal avaliar a administração crônica para simular o modo como os pacientes com HPB usam essa medicação, mesmo o tratamento

agudo apresentando alguns resultados significativos. Por fim, se faz necessário estudos com avaliação psiquiátrica de pacientes com HPB antes e durante tratamento com tansulosina, especialmente para avaliar a existência de transtornos psiquiátricos prévios ao tratamento farmacológico, além de estudos com indivíduos que usam a tansulosina para outros fins, como doenças coronárias ou cálculo renal.

Referências bibliográficas

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.).

American Psychological Association. (2015). APA Dictionary of Psychology (2nd ed.).

Andres, R. H., Ducray, A. D., Schlattner, U., Wallimann, T., Widmer, H. R. (2008). Functions and effects of creatine in the central nervous system. *Brain Research Bulletin*, 74(4), 329-343.

Assis, L. C., Rezin, G. T., Comim, C. M., Valvassori, S. S., Jeremias, I. C., Zugno, A. I., Quevedo, J., Streck, E. L. (2009). Effect of acute administration of ketamine and imipramine on creatine kinase activity in the brain of rats. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 31(3), 247-252.

Baxter, A. J., Scott, K. M., Vos, T., Whiteford, H. A. (2012). Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychological Medicine*, 43(5), 897-910.

Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A. (2016). Mental Illness. In M. F. Bear, B. W. Connors, M. A. Paradiso. *Neuroscience: Exploring the Brain* (4th ed.). Wolters Kluwer.

Belujon, P., Bezard, E., Taupignon, A., Bioulac, B., Benazzouz, A. (2007). Noradrenergic Modulation of Subthalamic Nucleus Activity: Behavioral and Electrophysiological Evidence in Intact and 6-Hydroxydopamine-Lesioned Rats. *Journal of Neuroscience*, 27(36), 9595-9606.

Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M. E. M., Browne, M. O., Posada-Villa, J., Viana, M. C., Williams, D. R., Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, 9, 90.

Cicarelli, M., Sorriento, D., Iaccarino, G., Santulli, G. (2017). Adrenergic Receptors. *Endocrinology of the Heart and in Health and Disease*, 285-315.

Chen, Z., Minneman, K. P. (2005). Recent progress in α 1-adrenergic receptor research. *Acta Pharmacologica Sinica*, 26 (11), 1281-1287.

Civantos Calzada, B., & Aleixandre de Artiñano, A. (2001). Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacological Research*, 44(3), 195–208.

Craske, M. G., Stein, M. B. (2016). Anxiety. *The Lancet*, 388(10063), 3048-3059.

Cunha, M. P., Pazini, F. L., Oliveira, A., Bettio, L. E. B., Rosa, J. M., Machado, D. G., Rodrigues, A. L. S. (2013). The activation of α 1-adrenoceptors is implicated in the antidepressant-like effect of creatine in the tail suspension test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 44, 39-50.

Dhingra, D., Joshi, P., Gupta, A., Chhillar, R. (2012). Possible involvement of monoaminergic neurotransmission in antidepressant-like activity of *Embllica officinalis* fruits in mice. *CNS neuroscience & therapeutics*, 18(5), 419–425.

Dhingra, D., Kumar, V. (2008). Evidences for the involvement of monoaminergic and GABAergic systems in antidepressant-like activity of garlic extract in mice. *Indian journal of pharmacology*, 40(4), 175–179.

Docherty, J. R. (2009). Subtypes of functional α 1-adrenoceptor. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67, 405-417.

Doze, V. A., Handel, E. M., Jensen, K. A., Darsie, B., Luger, E. J., Haselton, J. R., Talbot, J. N., Rorabaugh, B. R. (2009). α 1A - and α 1B -adrenergic receptors differentially modulate antidepressant-like behavior in the mouse. *Brain Research*, 1285, 148–157.

Doze, V. A., Papay, R. S., Goldenstein, B. L., Gupta, M. K., Collette, K. M., Nelson, B. W., Lyons, M. J., Davis, B. A., Luger, E. J., Wood, S. G., Haselton, J. R., Simpson, P. C., Perez, D. M. (2011). Long-Term 1A-Adrenergic Receptor Stimulation Improves Synaptic Plasticity, Cognitive Function, Mood, and Longevity. *Molecular Pharmacology*, 80(4), 747–758.

Drevets, W. C., Savitz, J., Trimble, M. (2008). The Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Mood Disorders. *CNS Spectrums*, 13 (8), 663-681.

Duan, Y., Grady, J. J., Albertsen, P. C., & Helen Wu, Z. (2018). Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 27(3), 340–348.

Duman, R. S., Monteggia, L. M. (2006). A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1116-1127.

Dunn, C. J., Matheson, A., Faulds, D. M. (2002). Tamsulosin: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Efficacy in the Management of Lower Urinary Tract Symptoms. *Drugs & Aging*, 19 (2), 135-161.

Evora, P. R. B., Nobre, F. (1999). The Role of G-Proteins in the Pathophysiology of the Cardiovascular Diseases. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 72(2), 209-229.

Frankel, J. K., Duan, Y., & Albertsen, P. C. (2018). Is Tamsulosin Linked to Dementia in the Elderly? *Current Urology Reports*, 19(9).

Hieble, J. P. (2009). Adrenergic Receptors. *Encyclopedia of Neuroscience*, 135-139.

Hirano, S., Miyata, S., Onodera, K., Kamei, J. (2007). Involvement of dopamine D1 receptors and α 1-adrenoceptors in the antidepressant-like effect of chlorpheniramine in the mouse tail suspension test. *European Journal of Pharmacology*, 562, 72-76.

Homan, P., Lin, Q., Murrough, J. W., Soleimani, L., Bach, D. R., Clem, R. L., Schiller, D. (2017). Prazosin during threat discrimination boosts memory of the safe stimulus. *Learning & Memory*, 24(11), 597-601.

Honda, K., Miyata-Osawa, A., & Takenaka, T. (1985). α 1-Adrenoceptor subtype mediating contraction of the smooth muscle in the lower urinary tract and prostate of rabbits. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 330(1), 16–21.

Ishiguro, M., Futabayashi, Y., Ohnuki, T., Ahmed, M., Muramatsu, I., Nagatomo, T. (2002). Identification of binding sites of prazosin, tamsulosin and KMD-3213 with α 1-adrenergic receptor subtypes by molecular modeling. *Life Sciences*, 71, 2531-2541.

Kalia, M. (2005). Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism Clinical and Experimental*, 54, 24-27.

Kaplan, S. A., Chughtai, B. I. (2018). Safety of Tamsulosin: A Systematic Review of Randomized Trials with a Focus on Women and Children. *Drug Safety*, 41, 835-842.

Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., Wang, P. S. (2003). The Epidemiology of Major Depressive Disorder. *American Medical Association*, v.289, n.23.

Ketenci, S., Acet, N. G., Sarıdoğan, G. E., Aydın, B., Cabadak, H., & Gören, M. Z. (2020). The Neurochemical Effects of Prazosin Treatment on Fear Circuitry in a Rat Traumatic Stress Model. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 18(2), 219–230.

Kim, C. H., Ko, I. G., Kim, S. E., Shin, M. S., Kang, Y. H., Cho, J. W., Shin, K. M., Kim, C. J., Lim, B. V., & Kim, K. H. (2015). Alpha1-Adrenoceptor Antagonists Improve Memory by Activating N-methyl-D-Aspartate-Induced Ion Currents in the Rat Hippocampus. *International Neurology Journal*, 19(4), 228–236.

Kim, J., Gorman, J. (2005). The psychobiology of anxiety. *Clinical Neuroscience Research*, 4, 335-347.

Kim, K. S., Jang, E. Y., Kim, Y. T., & Moon, H. S. (2016). Tamsulosin Treatment Affecting Patient-reported Outcomes in Benign Prostatic Hyperplasia-associated Depressive Symptoms. *Urology*, 87, 172–177.

Kloet, E. R., Molendijk, M. L. (2016). Coping with the Forced Swim Stressor: Towards Understanding an Adaptive Mechanism. *Neural Plasticity*, 2016.

Knauber, J., Müller, W. E. (2000). Decreased exploratory activity and impaired passive avoidance behavior in mice deficient for the $\alpha 1b$ adrenoceptor. *European Neuropsychopharmacology*, 10, 423-427.

Kreiner, G., Roman, A., Zelek-Molik, A., Kowalska, M., Nalepa, I. (2016). A lack of $\alpha 1A$ -adrenergic receptor-mediated antidepressant-like effects of S-(+)-niguldipine and B8805-033 in the forced swim test. *Behavioral Pharmacology*, 27, 397-401.

Krishnan, V., Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455, 894-902.

Leger, M., Quiedeville, A., Bouet, V., Haelewyn, B., Boulouard, M., Schumann-Bard, P., & Freret, T. (2013). Object recognition test in mice. *Nature Protocols*, 8(12), 2531–2537.

Lepor, H., Tang, R., Meretyk, S., & Shapiro, E. (1993a). Alpha 1 Adrenoceptor Subtypes in the Human Prostate. *The Journal of Urology*, 149(3), 640–642.

Lepor, H., & Shapiro, E. (1984). Characterization of Alpha 1 Adrenergic Receptors in Human Benign Prostatic Hyperplasia. *The Journal of Urology*, 132(6), 1226–1229.

Lepor, H., Tang, R., & Shapiro, A. E. (1993b). The alpha-adrenoceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle. *The Prostate*, 22(4), 301–307.

Lowe, F. C. (2005). Summary of Clinical Experiences with Tamsulosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Reviews in Urology*, 7, 3-21.

Lucas, E. K., Wu, W., Roman-Ortiz, C., Clem, R. L. (2019). Prazosin during fear conditioning facilitates subsequent extinction in male C57Bl/6N mice. *Psychopharmacology*, 236(1), 273-279.

Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S. G., Russel, J. (2007). Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International Journal of Clinical Practice*, v.61, n.12, 2030-2040.

Malhi, G. S., Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392(10161), 2299-2312.

Marconi, M., Pavez, P., San Francisco, I., Narvaez, P. (2019). Priapism induced by use of tamsulosin a case report and review of the literature. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 91(3).

Martinowich, K., Lu, B. (2008). Interaction between BDNF and Serotonin: Role in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 73-83.

Michel, M. C., & Vrydag, W. (2006). α 1-, α 2- and β -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *British Journal of Pharmacology*, 147(S2), S88–S119.

Molendijk, M. L., Kloet, E. R. (2019). Coping with the forced swim stressor: Current state-of-the-art. *Behavioural Brain Research*, 364, 1-10.

Nair, A. B., & Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*, 7(2), 27–31.

Nalepa, I., Kreiner, G., Kowalska, M., Sanak, M., Zelek-Molik, A., Vetulani, J. (2002). Repeated imipramine and electroconvulsive shock increase α 1A-adrenoceptor mRNA level in rat prefrontal cortex. *European Journal of Pharmacology*, 444, 151-159.

Nalepa, I., Kreiner, G., Bielawski, A., Rafa-Zanlocka, K., Roman, A. (2013). α 1 - Adrenergic receptor subtypes in the central nervous system: insights from genetically engineered mouse models. *Pharmacological Reports*, 65, 1489-1497.

Nemeroff, C. B., Owens, M. J. (2002). Treatment of mood disorders. *Nature Neuroscience*, 5, 1068-1070.

Neto, F. L., Borges, G., Torres-Sanchez, S., Mico, J. A., Berrocoso, E. (2011). Neurotrophins Role in Depression Neurobiology: A Review of Basic and Clinical Evidence. *Current Neuropharmacology*, 9(4), 530-552.

Noble, A. J., Chess-Williams, R., Couldwell, C., Furukawa, K., Uchiyama, T., Korstanje, C., Chapple, C. R. (1997). The effects of tamsulosin, a high affinity antagonist at functional alpha 1A- and alpha 1D-adrenoceptor subtypes. *British Journal of Pharmacology*, 120(2), 231-238.

O'Daniel, M. P., Petrunich-Rutherford, M. L. (2020). Effects of chronic prazosin, an alpha-1 adrenergic antagonist, on anxiety-like behavior and cortisol levels in a chronic unpredictable stress model in zebrafish (*Danio rerio*). *PeerJ*, 8, e8472.

Pariante, C. M. (2003). Depression, stress and the adrenal axis. *Journal of Endocrinology*, 15(18), 811-812.

Pariante, C. M., Miller, A. H. (2001). Glucocorticoid Receptors in Major Depression: Relevance to Pathophysiology and Treatment. *Biological Psychiatry*, 49(5), 391-404.

Peng, G., Tian, J., Gao, X., Zhou, Y., Qin, X. (2015). Research on the Pathological Mechanism and Drug Treatment Mechanism of Depression. *Current Neuropharmacology*, 13, 514-523.

Perez, D. M., & Doze, V. A. (2011). Cardiac and neuroprotection regulated by α 1-adrenergic receptor subtypes. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 31(2), 98–110.

Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Romero-López-Alberca, C., González-Saiz, F., Mico, J. A., Berrocoso, E. (2019). Monoaminergic system and depression. *Cell and Tissue Research*, 1-7.

Piasecik, M., Perez, D. M. (2001). α 1-Adrenergic Receptors: New Insights and Directions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298 (2), 403-410.

Pleuvry, B. J. (2004). Receptors, agonists and antagonists. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 5(10), 350–352.

Poleszak, E., Szopa, A., Bogatko, K., Wyska, E., Wośko, S., Świąder, K., Doboszevska, U., Właż, A., Wróbel, A., Właż, P., & Serefko, A. (2019). Antidepressant-Like Activity of Typical Antidepressant Drugs in the Forced Swim Test and Tail Suspension Test in Mice Is Augmented by DMPX, an Adenosine A2A Receptor Antagonist. *Neurotoxicity Research*, 35(2), 344–352.

Porsolt, R.D.; Anton, G.; Blavet, N.; Jalfre, M. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, v.47, n.4, p. 379-91, 1977.

Ramos, B. P., Arnsten, A. F. T. (2007). Adrenergic Pharmacology and Cognition: Focus on the Prefrontal Cortex. *Pharmacology & Therapeutics*, 113(3), 523-536.

Remes, O., Brayne, C., van der Linde, R., Lafortune, L. (A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. *Brain and Behavior*, 6(7), e00497.

Ribeiro, C. A. S., Pupo, A. S. (2015). Involvement of α 1B-adrenoceptors in the anti-immobility effect of imipramine in the tail suspension test. *European Journal of Pharmacology*, 750, 39-42.

Richardson, C. D, Donatucci, C. F., Page, S. O., Wilson, K. H., Schwinn, D. A. (1997). Pharmacology of Tamsulosin: Saturation-Binding Isotherms and Competition Analysis Using Cloned α_1 -Adrenergic Receptor Subtypes. *The Prostate*, 33, 55-59.

Ruffolo Jr., R. R., Hieble, J. P. (1994). Alpha-adrenoceptors. *Pharmacology & Therapeutics*, 61 (1-2), 1-64.

Salim, S., Asghar, M., Taneja, M., Hovatta, I., Chugh, G., Vollert, C., Vu, A. (2011). Potential contribution of oxidative stress and inflammation to anxiety and hypertension. *Brain Research*, 1404, 63-71.

Salim, S., Chugh, G., Asghar, M. (2012). Inflammation in anxiety. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 88, 1-25.

Silva, A.I., Holanda, V.A.D., Azevedo Neto, J.G., Silva Junior, E.D., Soares-Rachetti, V.P., Calo, G., Ruzza, C., Gavioli, E.C. (2020). Blockade of NOP receptor modulates anxiety-related behaviors in mice exposed to inescapable stress. *Psychopharmacology*, 237(6), 1633-1642.

Simon, P. Y. R., Rousseau, P. (2017). Traitement des états de stress post-traumatiques par un antagoniste alpha-1-adrenergique, la prazosine: Une revue des études d'évaluation. *Canadian Journal of Psychiatry*, 62(3), 186-198.

Stahl, S. M. (2013). Mood Disorders. In S. M. Stahl. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* (4th ed.). Cambridge University Press.

Stayte, S., Vissel, B. (2014). Advances in non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*, v.8, n.113.

Stone, E. A., Quartermain, D., Lin, Y., Lehmann, M. L. (2007). Central α_1 -adrenergic system in behavioral activity and depression. *Biochemical Pharmacology*, 73, 1063-1075.

Szot, P., White, S. S., Greenup, J. L., Leverenz, J. B., Peskind, E. R., Rakind, M. A. (2006). Compensatory Changes in the Noradrenergic Nervous System in the Locus Ceruleus and Hippocampus of Postmortem Subjects with Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(2), 467-478.

Tafet, G. E., Nemeroff, C. B. (2015). The Links Between Stress and Depression: Psychoneuroendocrinological, Genetic, and Environmental Interactions. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 28(2).

Takamura, N., Masuda, T., Inoue, T., Nakagawa, S., Koyama, T. (2012). The effects of the co-administration of the α_1 -adrenoreceptor antagonist prazosin on the anxiolytic effect of citalopram in conditioned fear stress in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 9(1), 107-111.

Vilela, L. H. M., Juruena, M. F. (2014). Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos por meio de medidas basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 63 (3), 232-241.

Vismari, L., Alves, G. J., Palermo-Neto, J. (2008). Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v.35, n.5.

World Health Organisation. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva, 2017, 24p.

Yamada, S., Tanaka, C., Kimura, R., & Kawabe, K. (1994). Alpha1-adrenoceptors in human prostate- Characterization and binding characteristics of alpha1-antagonists. *Life Sciences*, 54(24), 1845–1854.

Yu, Z. J., Yan, H. L., Xu, F. H., Chao, H. C., Deng, L. H., Xu, X. D., Huang, J. B., Zeng, T. (2020). Efficacy and Side Effects of Drugs Commonly Used for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia. *Frontiers in Pharmacology*, 11(658).

Zhang, H., Chaudhury, D., Nectow, A.R., Friedman, A.K., Zhang, S., Juarez, B., Liu, H., Pfau, M.L., Aleyasin, H., Jiang, C., Crumiller, M., Calipari, E.S., Ku, S.M., Morel, C., Tzavaras, N., Montgomery, S.E., He, M., Salton, S.R., Russo, S.J., Nestler, E.J., Friedman, J.M., Cao, J.L., Han, M.H. (2019). α_1 - and β_3 -Adrenergic Receptor-Mediated Mesolimbic Homeostatic Plasticity Confers Resilience to Social Stress in Susceptible Mice. *Biological Psychiatry*, 85 (3), 226-236.

Zhang, Y., Ouyang, K., Lipina, T. V., Wang, H., Zhou, Q. (2019). Conditioned stimulus presentations alter anxiety level in fear-conditioned mice. *Molecular Brain*, 12(28).

Anexo



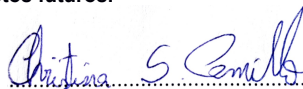
CERTIFICADO

Natal (RN), 11 de dezembro de 2018.

Certificamos que a proposta intitulada “Efeitos comportamentais da tansulosina - antagonista seletivo de andrenoceptor $\alpha 1A$ - em camundongos”, protocolo 076/2018, **CERTIFICADO nº 142.076/2018**, sob a responsabilidade de **Elaine Cristina Gavioli** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei n.º 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto n.º 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – CEUA/UFRN.

Vigência do Projeto	Março 2021					
RELATÓRIO	ABRIL 2021					
Espécie	Linhagem	Idade	Peso aprox.	Quantidade:		
				M	F	Total
<i>Mus musculus</i>	Swiss	60 dias	30-40 g	224	-	224
Origem	Biotério do Centro de Biociências – UFRN					
Manutenção	Biotério do Depto de Biofísica e Farmacologia (Anexo Farmacolab) – UFRN					

Informamos ainda que, segundo o Cap. 2, Art. 13, do Regimento Interno desta CEUA, é função do professor/pesquisador responsável pelo projeto a **elaboração de relatório** de acompanhamento que deverá ser entregue tão logo a pesquisa seja concluída. **O descumprimento desta norma poderá inviabilizar a submissão de projetos futuros.**


Cristina da Silva Camillo
Coordenadora da CEUA-UFRN