



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FISIOLÓGICAS

MARIA MICAELLE GOMES TAVARES

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE
PROPRANOLOL EM ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E
NEUROQUÍMICAS NO MODELO DE PARKINSONISMO
INDUZIDO POR RESERPINA

São Cristóvão/SE

2025

MARIA MICHELLE GOMES TAVARES

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE PROPRANOLOL EM ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS
E NEUROQUÍMICAS NO MODELO DE PARKINSONISMO INDUZIDO POR RESERPINA

2025

MARIA MICAELLE GOMES TAVARES

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE
PROPRANOLOL EM ALTERAÇÕES
COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICAS NO
MODELO DE PARKINSONISMO INDUZIDO POR
RESERPINA**

Dissertação apresentada ao programa de
Pós-graduação em Ciências Fisiológicas
da Universidade Federal de Sergipe com o
objetivo de obter o título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Auderlan Mendonça
de Gois

Coorientador: Prof. Dr. José Ronaldo dos
Santos

São Cristóvão/SE

2025

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

T231e	Tavares, Maria Micaelle Gomes Efeito da administração crônica de propranolol em alterações comportamentais e neuroquímicas no modelo de parkinsonismo induzido por reserpina / Maria Micaelle Gomes Tavares ; orientador Auderlan Mendonça de Gois. – São Cristóvão, SE, 2025. 84 f. : il. Dissertação (mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal de Sergipe, 2025. 1. Parkinson, Doença de. 2. Sistema nervoso - Degeneração. 3. Betabloqueadores adrenérgicos. 4. Noradrenalina. I. Gois, Auderlan Mendonça de, orient. II. Título. CDU 616.858:615.21
-------	--

MARIA MICHAELLE GOMES TAVARES

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DO
PROPRANOLOL EM ALTERAÇÕES
COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICAS NO
MODELO DE PARKINSONISMO INDUZIDO POR
RESERPINA**

Dissertação apresentada ao programa de
Pós-graduação em Ciências Fisiológicas
da Universidade Federal de Sergipe com o
objetivo de obter o título de mestre.

Presidente: Prof. Dr. Auderlan Mendonça de Gois

1º Examinador: Prof. Dr. Enilton Aparecido Camargo
(membro interno)

2º Examinador: Prof. Dr. Jéssica Maria Dantas Araújo
Aragão (membro externo)

*Dedico o presente trabalho à memória de Edinaldo, meu pai, a Cícero, meu avô e a
Leila Barros, colega de laboratório e amiga.*

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES)- código de financiamento 001

AGRADECIMENTOS

O ato de agradecer é uma das ações mais bonitas que o ser humano pode fazer para o seu próximo diante de boas situações, e o sentimento de gratidão deve ser cultivado a todo instante como forma de espalhar o bem. Assim, como na bíblia Ana agradeceu por ter recebido Samuel como seu filho e assim como Jesus foi grato pelos seus discípulos, eu estou neste momento agradecendo a todos que fizeram e fazem parte da minha vida e da minha trajetória acadêmica. Primeiramente, sou grata por ter recebido o dom da vida e grata a Deus pelas bênçãos recebidas, sem o Senhor, creio que não estaríamos aqui.

Em segundo, eu agradeço a mim mesma, pois em meio a tantos medos, inseguranças e incertezas, eu consegui. Consegui ser uma pessoa forte, e ter chegado até aqui, foi e é a prova disso, que eu continue fazendo o bem com sabedoria, fé, força e garra, e que em momento algum desvie dos meus propósitos. Continuamente, eu agradeço todos os dias a minha mãe, por ela me apoiar nos meus sonhos. Tenho tanto orgulho de ser filha de dona Vanda, ver seus olhos brilhando de orgulho me faz querer cada dia mais continuar seguindo minha jornada. Só nós duas sabemos o quanto foi difícil chegar até aqui. Sempre busquei dar o melhor para orgulhar a minha mãe, uma mulher guerreira, de força, de personalidade e, acima de tudo, de bondade e coragem. Afinal, criar três filhos sozinha, viúva, em uma época sem muitas perspectivas, é digno de respeito. Mãe eu te amo!

Gostaria de agradecer aos meus irmãos, acho que não existiria Micaelle sem Jonh nem Nataly, vocês são meus irmãos de alma, dois guerreiros, pessoas de caráter, claro que, assim como todas as famílias, temos nossas diferenças, mas nem isso é capaz de afastar nosso carinho e amizade, eu os amo. Jonh, tão humilde, sempre disposto a ajudar a todos, um homem tão forte e cheio de sabedoria. Eu te admiro infinitamente. Nataly, te agradeço todos os dias por ter me feito tia da menina mais carinhosa e inteligente que eu poderia ter, obrigada, Emily sempre será minha menina, o amor de titia. Minha irmã, você é tão forte e corajosa, e neste ano de 2025 você está me mostrando todos os dias a mulher forte que se tornou, você é digna de todo o meu respeito. Gostaria de agradecer ao meu avô, infelizmente o único avô que conheci não está mais aqui, mas todos os dias lembro dele, restando-me apenas boas lembranças. Fico imaginando o quão orgulhoso ele estaria vendo a galeguinha (como

ele costumavas me chamar) dele se tornar mestra. Agradeço, também, as minhas avós dona Cícera (como a chamo carinhosamente kkk), dona Maria de Cícero da pipoca, e a minha tia avó dona Clarice, mulheres de grande admiração. Eu as amo infinitamente.

Deixo aqui, também, meus agradecimentos a toda a minha família, tios, tias, primos, primas, comadres, madrinhas, afilhados (Laiza, Arthur, Théo e Marcos Henrique), sogra e sogro (Conceição e Elielson), cunhadas (principalmente Larissa), amigos (principalmente a Fábio e a Maria) e colegas. Especialmente, agradeço a minha tia Eleide, que sempre me apoiou, me mimou, me fez de sua “filha”, praticamente, a minha tia Elenalda. Tia Edina (chamada carinhosamente de tia Ninha), que abraça os sobrinhos a todo instante. Tia Conceição, tio Jorge, tio Pedro, tio Murilo (que sempre dá os melhores conselhos da vida, que também fez e faz parte da minha vida pessoal e acadêmica, sempre disposto a debater sobre vários assuntos). Minha madrinha Ana, Elu, Diane e Amércia, que são pessoas maravilhosas em minha vida. Infelizmente, não tem como citar todos, mas minha família sabe o quanto os amo imensamente e sou grata por fazer parte da família.

Agradeço, também, ao meu companheiro de vida, que está comigo a quase 7 anos, meu namorado Wilson Antônio, que também foi meu colega do ensino fundamental e, atualmente meu amigo. Wilson chegou em minha vida no momento em que eu mais precisava de uma pessoa como ele, carinhoso, que me apoia, me dá forças e coragem nos dias que eu chego chorando por ter tido um dia ruim, ou por não ter conseguido fazer algo, além, é claro, de me mostrar as coisas boas da vida, desde as músicas antigas e clássicas até as nossas bebidas favoritas. A cada dia eu tenho a certeza que você é o meu par perfeito. Sou grata, também, pelas amizades que ganhei ao longo da graduação, em especial Beatriz (Bebel) e Camila, e a minha turma em geral, foram pessoas importantes para o meu amadurecimento como pessoa. E também agradeço a todos de minha turma de pós-graduação.

Agradeço imensamente todos os dias ao meu coorientador, professor Ronaldo, por ter me aceitado no LaNCE, ele me abraçou em um momento em que eu duvidava da minha capacidade de dá certo em uma área, por já ter vindo da química, e de fato, ele me mostrou e continua mostrando o quanto eu sou capaz e o quanto ele confia no meu potencial, Ronaldo, você é muito importante na minha vida. Gostaria de

agradecer ao meu orientador Auderlan, que todos os dias rir das minhas loucuras e que também é um amigo, sempre temos conversas acadêmicas produtivas, sempre disposto a ajudar nos momentos mais difíceis, Auderlan, você é um professor excepcional e muito especial para mim, só tenho a agradecer.

Agradeço a toda equipe do LaNCE, a minha segunda casa, onde eu fico grande parte do meu dia, onde tive e tenho tantos aprendizados, que ao lembrar da minha evolução fico emocionada, agradeço a todos os professores que fazem parte dessa família. Especialmente, agradeço as minhas meninas, que além de colegas se tornaram minhas amigas, Camila (passamos por tantas coisas juntas que daria uma trilogia kkkk, você é especial), Mylaine (que sempre tem conversas reflexivas comigo e que até chora de rir com nossas brincadeiras), Ana Carla (Carlinha é a pessoa mais sincera que conheço, apesar do seu jeitinho, é muito carinhosa e especial), Iasmin (a pessoa mais serelepe que conheço, eu aprendi muito te ensinando, obrigada), Carol, Tamiris (tão meiga, além de termos uma conexão pra estilo, que só vendo), Milena (a florzinha mais fofa e minha ex-coordenadora), Raquel (minha nutri favorita que se tornou amiga de surtos e alegrias kkk) aprendi e aprendo tanto com todas. Enfim, se esqueci de alguém, perdoe, mas sou grata a todos que fazem parte do meu dia a dia.

Deixo aqui meus agradecimentos a Universidade Federal de Sergipe que me possibilitou ter uma carreira acadêmica com todo suporte que preciso e ao Procfis, em especial a minha banca PROASA (Enilton, Andreia, Julian e os demais), a minha banca de qualificação (professor Enilton, Diego e Ricardo), e desde já, agradeço a minha banca de defesa (Enilton e Jéssica). Também agradeço a todos os animais de laboratório utilizados neste estudo, sem eles este trabalho não seria possível. Além disso, deixo aqui meu agradecimento a todos os funcionários da UFS, principalmente os do campus de Itabaiana, todos eles são sempre cordiais e gentis. Por fim, deixo aqui a minha fascinação e admiração pela ciência e por sua grande beleza. “Eu estou entre aqueles que acham que a ciência tem enorme beleza. Um cientista em seu laboratório não é apenas um técnico; ele é também uma criança diante de fenômenos naturais que o impressionam como um conto de fadas” (Marie Curie).

*“Eu celebro o eu, num
canto de mim mesmo,
E aquilo que eu presumir também
presumirás,
Pois cada átomo que há em mim igualmente
habita em ti”.*

(Walt Whitman, 1855).

RESUMO

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE PROPRANOLOL EM ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICAS NO MODELO DE PARKINSONISMO INDUZIDO POR RESERPINA, Maria Micaelle Gomes Tavares, São Cristóvão, 2025.

A doença de Parkinson (DP) é a desordem motora multifatorial, mais prevalente em idosos no mundo. A doença é caracterizada pela morte de neurônios dopaminérgicos na substância negra parte compacta (SNpc) que leva a sintomas motores. Estudos mostram que a disfunção noradrenérgica está associada a sintomas não motores em estágios iniciais da doença. Além disso, estudos epidemiológicos mostram que o uso crônico de betabloqueadores adrenérgicos aumenta o risco para a DP. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da administração crônica de Propranolol em alterações motoras, não motoras e neuroquímicas em um modelo de parkinsonismo induzido por reserpina. Foram utilizados 39 ratos Wistar, machos, com 6 meses de idade (400 e 500 g), os quais foram submetidos ao tratamento crônico com propranolol (PRO), nas doses de 10, 20 ou 40 mg/kg, por via subcutânea (s.c.), diariamente, durante 60 dias, CEUA nº 6294030423. Nos últimos 30 dias do experimento, os animais foram induzidos ao parkinsonismo com injeções s.c. de reserpina (RES) 0,1 mg/kg, uma injeção a cada 48 h, totalizando 15 injeções. Dessa forma, os animais foram divididos em grupos: 1- Controle (CTR, n = 7) que recebeu as soluções veículo, 2- Propranolol 40 (PRO40, n = 7) que recebeu propranolol na dose de 40 mg/kg; 3- Reserpina (RES, n = 5) que recebeu reserpina; 4- Propranolol 10 e reserpina (PRO10+RES, n=6); 5- Propranolol 20 e reserpina (PRO20+RES, n = 7); e 6- Propranolol 40 e reserpina (PRO40+RES, n = 7). Ao longo do experimento os animais foram submetidos aos testes comportamentais de catalepsia, campo aberto (CA), movimentos orais (MO) e alternância espontânea (AE). No último dia do experimento, os animais foram eutanasiados e os encéfalos coletados e submetidos a imuno-histoquímica para Tirosina Hidroxilase (TH⁺). Como resultados, na catalepsia, observamos que o propranolol atenuou o dano motor induzido pela reserpina, uma vez que o grupo RES apresentou maior tempo de permanência na barra, comparado aos grupos PRO+RES (10, 20 e 40 mg/kg). No CA, o propranolol não afetou a distância percorrida comparado ao grupo RES, mas o grupo PRO10+RES aumentou o tempo de rearing comparado ao grupo RES. No MO, PRO10+RES e PRO40+RES apresentaram menor número de mastigação no vácuo e o grupo PRO10+RES apresentou menor tempo de tremor oral comparado ao grupo RES. Na AE, o grupo PRO10+RES, apresentou uma maior taxa de acerto comparado ao grupo RES. Na imuno-histoquímica, observamos que os grupos PRO20+RES e PRO40+RES apresentaram um aumento na imunorreatividade para TH⁺ na SNpc, bem como o grupo PRO40+RES na Área Tegmental Ventral comparados ao RES. No estriado dorsal, não houve diferença entre os grupos. Portanto, nossos dados sugerem que o tratamento com propranolol atenua danos motores, não motores e protege contra a redução de TH⁺ induzidos pela administração de reserpina. Além disso, nossos dados sugerem que o propranolol não apresenta uma relação de risco com a DP, no entanto, são necessários mais estudos para compreender a relação da modulação da via noradrenérgica com a DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, bloqueador β -adrenérgico, noradrenalina, neurodegeneração e neuroproteção.

ABSTRACT

EFFECT OF CHRONIC ADMINISTRATION OF PROPRANOLOL ON BEHAVIORAL AND NEUROCHEMICAL CHANGES IN THE MODEL OF RESERPINE-INDUCED PARKINSONISM, Maria Micaelle Gomes Tavares, São Cristóvão, 2025.

Parkinson's disease (PD) is the most prevalent multifactorial motor disorder in elderly individuals worldwide. The disease is characterized by the death of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta (SNpc) leading to motor symptoms. Studies show that noradrenergic dysfunction is associated with non-motor symptoms in the early stages of the disease. In addition, epidemiological studies show that chronic use of beta-adrenergic blockers increases the risk for PD. Thus, the objective of this study was to evaluate the effect of chronic administration of Propranolol on motor, non-motor and neurochemical alterations in a model of parkinsonism induced by reserpine. Thirty-nine male Wistar rats, 6 months of age (400 and 500 g), were used and submitted to chronic treatment with propranolol (PRO), doses of 10, 20 and 40 mg/kg, subcutaneously (s.c.), daily, for 60 days. In the last 30 days of the experiment, the animals were induced to parkinsonism with s.c. injections of reserpine (RES) 0.1 mg/kg, one injection every 48h, for a total of 15 injections. Thus, they were divided into the following groups: 1- Control (CTR, n = 7) that received the vehicle solutions; 2- Propranolol 40 (PRO40, n = 7) that received propranolol at a dose of 40 mg/kg; 3- Reserpine (RES, n = 5) that received reserpine; 4- Propranolol 10 and reserpine (PRO10+RES, n = 6); 5- Propranolol 20 and reserpine (PRO20+RES, n = 7); and 6- Propranolol 40 and reserpine (PRO40+RES, n = 7). Throughout the experiment, the animals were subjected to behavioral tests of catalepsy, open field (AC), oral movements (OM) and spontaneous alternation (SA). On the last day of the experiment, the animals were euthanized and the brains were collected and submitted to immunohistochemistry for Tyrosine Hydroxylase (TH+). CEUA nº 6294030423. As results, in catalepsy, we observed that propranolol attenuated the motor damage induced by reserpine, since the RES group presented a longer time spent on the bar, compared to the PRO+RES groups (10, 20 and 40 mg/kg). In CA, propranolol did not affect the distance walked compared to the RES group, but the PRO10+RES group increased the number of no rearing compared to the RES group. In MO, PRO10+RES and PRO40+RES showed a lower number of vacuum chewing and the PRO10+RES group showed a shorter oral tremor time compared to the RES group. In AE, the PRO10+RES group showed a higher hit rate compared to the RES group. In immunohistochemistry, we observed that the PRO20+RES and PRO40+RES groups showed an increase in immunoreactivity for TH+ in the SNpc, as well as the PRO40+RES group in the Ventral Tegmental Area compared to RES. In the dorsal striatum, there was no difference between groups. Therefore, our data suggest that propranolol treatment attenuates motor, non-motor deficits and protects against the reduction of Th+ induced by the administration of reserpine. In addition, our data suggests that propranolol does not have a relationship of rich with PD, however, further studies are needed to understand the relationship between noradrenergic modulation and PD.

Keywords: Parkinson's disease, β -adrenergic blocker, norepinephrine, neurodegeneration and neuroprotection.

RESUMO PARA A SOCIEDADE

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE PROPRANOLOL EM ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICAS NO MODELO DE PARKINSONISMO INDUZIDO POR RESERPINA, Maria Micaelle Gomes Tavares, São Cristóvão, 2025.

A doença de Parkinson (DP) é uma doença que provoca a morte de células nervosas, chamadas neurônios dopaminérgicos. Estes neurônios estão presentes em regiões do cérebro responsáveis pelo controle dos nossos movimentos, através da liberação de dopamina, um neurotransmissor. Está clara a relação entre a diminuição da dopamina e a ocorrência de sintomas motores da DP, no entanto estudos recentes associam a doença à diminuição de outro neurotransmissor, a noradrenalina, produzida por neurônios noradrenérgicos. A ausência da noradrenalina na DP está associada a sintomas não motores, como dor, problemas de memória, cansaço, problemas intestinais, ansiedade e depressão, e a piora dos sintomas motores. A DP não tem uma causa definida, nem cura. A exposição à agrotóxicos, metais pesados, hábitos que causem uma má qualidade de vida podem estar relacionados à DP. Recentemente, o propranolol, medicamento utilizado no tratamento da pressão alta também foi associado à DP, no entanto essa relação ainda não foi esclarecida. Dessa forma, avaliamos o efeito da administração diária de propranolol, em diferentes doses, em animais experimentais (ratos de laboratório). Para realizar esses estudos, foi necessária a autorização do Comitê de Ética em Pesquisa Animal, e após aprovação, nº 6294030423. Tratamos os animais previamente com propranolol e após 30 dias induzimos os animais aos sintomas semelhantes ao da doença de Parkinson administrando uma substância conhecida como reserpina, que causa tremor, dificuldade na realização e movimento, depressão e ansiedade durante os últimos 30 dias, sem interromper o tratamento com propranolol. Ao longo do tratamento avaliamos as funções motoras e não motoras, e ao final do experimento analisamos os cérebros dos animais. Após todas as análises observamos que o tratamento prolongado com propranolol reduziu os sintomas motores, não motores e impediu a diminuição de dopamina no cérebro dos animais. Nossos resultados sugerem que esse medicamento pode diminuir alguns sintomas da DP em animais experimentais. No entanto, estudos adicionais são necessários para entender melhor o efeito do tratamento com propranolol no parkinsonismo.

Palavras-chave: propranolol, doença de Parkinson, morte de células, dopamina e noradrenalina.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática da evolução da doença de Parkinson.....	19
Figura 2: Representação esquemática da neurodegeneração dopaminérgica na DP.....	22
Figura 3: Representação esquemática do estadiamento de Braak.....	23
Figura 4: Representação esquemática dos mecanismos de ação de substâncias utilizadas para indução do parkinsonismo em animais experimentais (Rotenona, 6-OHDA, MPTP e Reserpina).....	27
Figura 5: Representação esquemática do delineamento experimental.....	32
Figura 6: Aparato de Catalepsia.....	33
Figura 7: Teste de campo aberto.....	34
Figura 8: Teste de movimentos orais.....	34
Figura 9: Teste de alternância espontânea.....	35
Figura 10: Efeito da administração crônica de propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) no teste de catalepsia.....	41
Figura 11: Efeito da administração crônica com propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) no teste de catalepsia.....	42
Figura 12: Efeito da administração crônica de propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) na atividade exploratória em campo aberto.....	43
Figura 13: Efeito da administração crônica de propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) em movimentos orais induzido por reserpina.....	45
Figura 14: Efeito da administração crônica de propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) no número total de entrada no teste de alternância espontânea.....	46
Figura 15: Efeito da administração crônica de propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) no déficit cognitivo induzido por reserpina.....	47
Figura 16: Efeito da administração crônica de propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) na perda de massa corporal induzida por reserpina.....	48
Figura 17: Efeito da administração crônica de propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) na imunorreatividade tirosina hidroxilase (TH+).....	49
Figura 18: Imuno-histoquímica para tirosina hidroxilase (TH).....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AchE Acetilcolinesterase

DP Doença de Parkinson

DA Dopamina

GBA Glicocerebrosidade

Iba-1 Molécula adaptadora de ligação ao cálcio ionizado 1

LC Locus coeruleus

L-DOPA 1-3,4-di-hidroxifenilalanina

LRRK2 Quinase-2 rica em leucina

MPTP 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina

NE Noradrenalina

NFkB Nuclear factor kappa B

Nrf2 Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

6-OHDA 6-hidroxidopamina

PRO Propranolol

PFA Paraformaldeído

PINK1 Quinase-1 induzida por PTEN

PRKN Proteínas ligase ubiquitina E3 RBR parkin

RβA Receptores β-adrenérgicos

RES Reserpina

EROs Espécies reativas de oxigênio

SNC Sistema nervoso central

SNCA Genes da alfa-sinucleína

SNpc Substância negra parte compacta

α -syn Alfa- sinucleína

TFS Solução tampão fosfato salina

TF Tampão fosfato

TH Tirosina hidroxilase

VTA Área tegumentar ventral

VMAT2 Transportador vesicular de monoaminas do tipo 2

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	12
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1.	Doença de Parkinson (DP).....	14
2.2.	Fisiopatologia da doença de Parkinson	19
2.3.	Neurotransmissão adrenérgica e a doença de Parkinson.....	23
2.4.	Modelos experimentais de parkinsonismo	25
3.	OBJETIVOS.....	29
3.1.	Objetivo geral	29
3.2.	Objetivos específicos	29
4.	MATERIAL E MÉTODOS	30
4.1.	Animais	30
4.2.	Drogas.....	30
4.3.	Procedimentos gerais	30
4.4.	Delineamento experimental.....	31
4.5.	Testes comportamentais.....	32
4.5.1.	<i>Catalepsia</i>	32
4.5.2.	<i>Atividade exploratória em campo aberto</i>	33
4.5.3.	<i>Avaliação dos movimentos orais (MO)</i>	34
4.5.4.	<i>Alteração espontânea</i>	35
4.6.	Avaliação da massa corporal	36
4.7.	Perfusão e processamento dos encéfalos	36
4.8.	Análise histológica do tecido	37
4.8.1.	<i>Imuno-histoquímica</i>	37
4.8.2.	<i>Montagem das lâminas e Aquisição de imagens</i>	37
4.8.3.	<i>Quantificação da imunorreatividade por IHC profile</i>	38

5.	RESULTADOS	40
5.1.	Teste de Catalepsia	40
5.2.	Atividade exploratória em campo aberto	42
5.3.	Teste de movimentos orais (MO)	43
5.4.	Teste de alternância espontânea.....	46
5.5.	Massa corporal	47
5.6.	<i>Imuno-histoquímica para tirosina hidroxilase sobre a administração crônica do propranolol em diferentes doses</i>	48
5.6.1.	<i>Imuno-histoquímica para tirosina hidroxilase (TH⁺)</i>	48
6.	DISCUSSÃO.....	51
7.	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIAS	58
	APÊNDICE I	74
	ANEXO I	76

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a desordem motora mais comum e a segunda doença neurodegenerativa que mais acomete idosos acima de 60 anos de idade na população mundial (Feigin *et al.*, 2017). Clinicamente, a doença é considerada incapacitante, devido às limitações impostas pelos sintomas motores, como o tremor em repouso, a bradicinesia, a rigidez muscular e o congelamento da marcha (Gigante *et al.*, 2017; Pasquini *et al.*, 2018; Zach *et al.*, 2015). Fisiopatologicamente, a DP é caracterizada pela morte progressiva de neurônios dopaminérgicos na via nigroestriatal, devido ao acúmulo proteico de alfa-sinucleína (α -syn), levando à depleção de dopamina estriatal e ao surgimento dos sintomas motores associados a doença (Coon, Cutsforth-gregory e Benarroch, 2018; Dickson, 2018; Goedert, Jakes e Spillantini, 2017).

Embora o envelhecimento seja o principal fator de risco relacionado ao aumento da incidência e prevalência da doença (Nagano-Saito *et al.*, 2019; Pringsheim *et al.*, 2014), a interação entre fatores genéticos e ambientais, como mutações, exposição a pesticidas, neurotoxinas e alguns fármacos, contribuem para o acúmulo de α -syn e danos dopaminérgicos observados na fisiopatologia da DP (Deng, Wang e Jankovic, 2018; Gronich *et al.*, 2018a; Tangamornsuksan *et al.*, 2019; Tansey *et al.*, 2022). Ademais, estudos mostram que, além do comprometimento dopaminérgico, a disfunção em outras vias neuronais, como nas vias serotoninérgica e noradrenérgica, pode estar associada à progressão da DP (Gois *et al.*, 2025; Leal *et al.*, 2019; Mittal *et al.*, 2017).

Fisiologicamente, a noradrenalina está envolvida na regulação do ciclo sono-vigília, atenção, aprendizagem, humor, resposta inflamatória entre outros (Osorio-Forero *et al.*, 2021; Rodenkirch, 2018; Stanley *et al.*, 2023), através da modulação dos receptores α e β adrenérgicos. Dessa forma, a disfunção desta via pode explicar a manifestação de sintomas não motores na fase prodrômica da DP, como prejuízo da memória, ansiedade, depressão, disfunção olfativa, distúrbios do sono, alterações gastrointestinais e dor (Roth *et al.*, 2020; Rui *et al.*, 2020; Schapira, Chaudhuri e Jenner, 2017; Silva, 2023).

Estudos indicam que a modulação da via noradrenérgica através de fármacos β -adrenérgicos pode estar relacionada ao aumento ou diminuição do risco de

desenvolvimento da DP (Gronich *et al.*, 2018; Mittal K *et al.*, 2017). Entre esses fármacos, o propranolol, um antagonista β -adrenérgico não seletivo utilizado principalmente para o tratamento de hipertensão, mas não outros betabloqueadores, tem sido associado ao aumento do risco de DP (Koren *et al.*, 2019; Mittal K *et al.*, 2017). No entanto, o propranolol também é indicado para o tratamento de tremor essencial, que pode ser confundido com tremor atípico da DP.

Além disso, um estudo recente demonstrou que a administração de propranolol após o surgimento das alterações motoras induzidas por reserpina, impediu a depleção de DA e o aumento da expressão de α -syn em diferentes regiões encefálicas (Gois *et al.*, 2025). Assim, a relação de risco entre o propranolol e a DP pode ser resultado de casualidade reversa, uma vez que a manifestação de tremor atípico na fase prodrômica da doença pode induzir a prescrição desse fármaco (Germay, de *et al.*, 2020; Hopfner e Deuschl, 2021; Searles Nielsen *et al.*, 2018). Portanto, são necessários mais estudos para compreender a relação entre o uso de propranolol e o risco da DP, bem como a relação entre a disfunção noradrenérgica e a progressão da doença.

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito da administração crônica do propranolol em alterações comportamentais e neuroquímicas em um modelo experimental de parkinsonismo induzido por reserpina.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Doença de Parkinson (DP)

A DP é, atualmente, conhecida como uma desordem do movimento provocada pela morte de neurônios dopaminérgicos e caracterizada pela manifestação de sintomas motores que prejudicam a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (Heimrich, Schöenberg e Prell, 2023; Zhao *et al.*, 2021). No entanto, a cerca de 425 anos a.c. textos chineses, como o intitulado “*Ru Men Shi Qin*”, relatam característica de uma doença incapacitante com tremores semelhante ao que é observado hoje e, conhecida como DP (Zhang, Dong e Román, 2006).

Embora essa enfermidade tenha sido mencionada em textos chineses antigos, foi somente no início do século XIX, mais precisamente em 1817, após ser descrita de forma precisa pelo médico inglês James Parkinson, que ela se destacou. Em seus relatos clínicos, publicados como “*An Essay on the Shaking Palsy*”, J. Parkinson descreveu sintomas, como a fraqueza muscular e movimentos trêmulos em repouso, a etiologia e possíveis tratamentos para a doença. No entanto, não foi mencionada nenhuma alteração cognitiva (Berrios, 2016; Jost e Reichmann, 2017; Parkinson, 1817). Anos mais tarde, Jean Martin Charcot, considerado o pai da neurologia moderna, baseado nas observações de J. Parkinson, descreveu outros sintomas da doença, como a bradicinesia, acinesia e rigidez muscular (Walusinski, 2018), e observou que a doença afetava pessoas acima dos 50 anos de idade (Afonso e Teive, 2018; Teive, 1998). Devido as contribuições de J. Parkinson, J. M. Charcot nomeou a doença como “doença de Parkinson”.

Além das observações de J. Parkinson e J. M. Charcot, outros estudiosos contribuíram para uma melhor compreensão sobre a DP. Entre eles se destacam William Gowers que, em 1880, relatou que a doença fora mais prevalente no sexo masculino (Gowers, 1895), como observado em dias atuais. Adicionalmente, Friedrich Heinrich Lewy que, em 1912, relatou pela primeira vez a presença de inclusões neuronais no mesencéfalo de pacientes acometidos pela desordem, inclusões essas que ficaram conhecidas como corpos de Lewy (Holdorff, 2002).

Atualmente, a DP é considerada a desordem do movimento mais comum e a segunda doença neurodegenerativa que mais acomete a população idosa no mundo (Feigin *et al.*, 2017; Wray, 2021). Apesar de a doença não ter etiologia definida e ser

considerada multifatorial, normalmente acomete pessoas acima dos 60 anos de idade, e o envelhecimento é considerado como o principal fator de risco. No entanto, casos mais raros da DP podem se manifestar de forma precoce, antes dos 50 anos de idade (Feigin *et al.*, 2017).

A prevalência da DP na população mundial varia entre 150 e 200 casos por 100.000 habitantes (Zhu *et al.*, 2024). Estudos mostram que o número de pacientes com a doença no mundo dobrou para mais de seis milhões entre os anos de 1990 e 2016 e que pode chegar a 12 milhões até 2040 (Feigin *et al.*, 2019; Ray Dorsey *et al.*, 2018). Esse aumento está diretamente relacionado ao crescimento populacional e ao envelhecimento da população mundial (Dhana *et al.*, 2022). Além disso, apesar de a DP afetar ambos os sexos, homens são acometidos mais cedo, cerca de 2,1 anos antes, que as mulheres e têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver a doença (Dhana *et al.*, 2022; Haaxma *et al.*, 2007; Patel e Kompoliti, 2023).

A menor incidência da DP no sexo feminino pode estar relacionada a fatores hormonais, uma vez que a reposição de estrogênio reduz o risco da doença, enquanto a interrupção abrupta nos níveis deste hormônio, como na menopausa, tem sido associada a um maior risco (Currie *et al.*, 2004; Dahodwala, Pei e Schmidt, 2016). No entanto, apesar da maior incidência em homens, as mulheres acometidas pela doença apresentam uma evolução mais rápida, assim como uma maior taxa de mortalidade quando comparadas a homens da mesma faixa etária (Blauwendraat, Nalls e Singleton, 2020; Williams-Gray e Worth, 2016).

Apesar dos estudos indicarem a relação de risco da doença com o envelhecimento e o sexo masculino, a interação entre fatores genéticos e ambientais é determinante para a causa e a progressão da DP. Cerca de 10% dos casos da doença estão atrelados às mutações genéticas em vários genes, como os genes *SNCA*, *LRRK2*, *PRKN* e *PINK1*, ou em enzimas, como a glicocerebrosidase (GBA) (Blauwendraat, Nalls e Singleton, 2020; Jia, Fellner e Kumar, 2022). Entretanto, estudos genômicos sugerem que a influência genética na DP pode ser mais significativa e o fator hereditário pode representar 22% dos casos (Nalls *et al.*, 2019; Senkevich, Rudakou e Gan-Or, 2022). Por outro lado, a maior parte dos casos da doença ocorre de forma esporádica, os quais contam com grande influência de fatores ambientais, além de genéticos (Lill, 2016; Valente, Neves e Oliveira, 2012). Entre os fatores ambientais, o estilo de vida, levando em consideração hábitos saudáveis, o

uso e exposição a substâncias químicas, como pesticidas, metais pesados e neurotoxinas, e lesões cerebrais traumáticas são os mais comuns associados a suscetibilidade da DP (Gardner *et al.*, 2018; Goldman *et al.*, 2019; Landeck *et al.*, 2022; Tansey *et al.*, 2022; Witoelar *et al.*, 2017).

A exposição aos diversos fatores de risco relacionados a DP, normalmente acontece muitos anos antes do surgimento dos primeiros sintomas motores e do diagnóstico da doença (Fereshtehnejad *et al.*, 2019). Entretanto, pacientes com DP relatam diversas alterações não motoras muitos anos antes do diagnóstico, como ansiedade, apatia, depressão, déficits cognitivos, disfunção do sono, disfunção autonômicas e disfunção olfativa, que podem estar relacionados com a exposição a algum desses fatores de risco (Roth *et al.*, 2020; Rui *et al.*, 2020; Schapira, Chaudhuri e Jenner, 2017; Silva, 2023) (**Figura 01**). A DP é uma doença de caráter progressivo, portanto acredita-se que a exposição a determinados fatores de risco pode desencadear mecanismos celulares que aumentem a vulnerabilidade de alguns grupos neuronais em diferentes estágios da doença, o que pode se intensificar durante o envelhecimento (Mattson, 2006; Tang *et al.*, 2023).

Clinicamente a DP é classificada em um estágio prodrômico, antes do diagnóstico, com a manifestação de sintomas não motores, de difícil identificação, relacionados a disfunção e morte de neurônios não dopaminérgicos, como os noradrenérgicos, serotoninérgicos e colinérgicos (Leal *et al.*, 2019; Mittal K *et al.*, 2017; Ray *et al.*, 2018), e em um estágio motor caracterizado pela manifestação de sintomas motores, como a bradicinesia, rigidez muscular, tremor em repouso, instabilidade postural, lentidão de movimentos e congelamento da marcha, fundamentais para o diagnóstico da doença (**Figura 01**). A manifestação do déficit motor, está relacionada à morte de aproximadamente 60 a 80% dos neurônios dopaminérgicos (Ferrazzoli *et al.*, 2020; Kalia e Lang, 2015; Sveinbjornsdottir, 2016).

Apesar de a DP não ter cura, existem estratégias terapêuticas que retardam a progressão da doença e amenizam os sintomas motores e não motores. Os tratamentos de primeira linha são, em sua maioria, baseados na reposição da DA, uma vez que a depleção desse neurotransmissor é a principal causa dos sintomas motores na doença.

Entre os principais fármacos no tratamento da DP, destaca-se a levodopa,

desenvolvida na década de 1960, que continua sendo uma das estratégias terapêuticas mais eficazes. Seu mecanismo de ação baseia-se na conversão em DA, contribuindo para redução dos sintomas motores (Connolly e Lang, 2014; Elsworth, 2020). No entanto, a levodopa não impede a progressão da doença e, com o seu uso prolongado, pode levar ao desenvolvimento de discinesia tardia, uma condição caracterizada por movimentos involuntários em pacientes em tratamento contínuo com esse fármaco (Vijayakumar e Jankovic, 2016).

Diante dos efeitos colaterais associados ao uso contínuo da levodopa, tornaram-se necessários tratamentos adjuvantes e combinações terapêuticas, além de novas abordagens farmacológicas que visem melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Atualmente, além do levodopa, podem ser utilizados o pramipexol, a rotgotina e a apomorfina, que são agonistas dos receptores de DA, especialmente para o controle do tremor (Pogarell *et al.*, 2002; Stowe *et al.*, 2008).

A apomorfina se diferencia dos demais agonistas dopaminérgicos por ser um derivado da morfina, embora não apresente efeitos narcóticos, e por atuar nos receptores dopaminérgicos D1 e D2, apresenta maior eficácia (Matthiessen *et al.*, 1869). Inicialmente a apomorfina era administrada subcutaneamente, uma vez que sua formulação oral apresentava baixa biodisponibilidade, dificultando a adesão ao tratamento. Atualmente, esse fármaco pode ser administrado por outras vias, como a infusão (Bhidayasiri *et al.*, 2015). Entretanto, a apomorfina apresenta diversos efeitos colaterais, como distúrbios de controle dos impulsos, sendo, portanto, mais indicada para pacientes com DP em estágio avançado que não respondem mais à levodopa e a outros fármacos com o mesmo mecanismo de ação (Carbone *et al.*, 2019).

A selegilina, inibidor da MAO-B (monoamina oxidase) (Tan, Jenner e Chen, 2022) e entacapona, inibidor da COMT (catecol-O-metiltransferase), também são utilizadas no tratamento da DP e podem ser administradas de forma concomitante (Reichmann, 2023). Esses fármacos atuam no metabolismo da DA, inativando enzimas responsáveis por sua degradação. Como consequência, o neurotransmissor permanece disponível por mais tempo para atuar em seus receptores, reduzindo os sintomas motores da doença (Magyar, 2011; Reichmann, 2017).

Além disso, fármacos não dopaminérgicos também são empregados no tratamento da DP, como a amantadina, que antagoniza os receptores glutamatérgicos NMDA, promovendo o aumento da liberação e a inibição da recaptação de DA, além de reduzir efeitos colaterais de fármacos antiparkinsonianos (Hunter, 1970). Fármacos anticolinérgicos, embora façam parte das estratégias terapêuticas para a DP, possuem uso limitado, pois podem ser prejudiciais a indivíduos com comorbidades e causar confusão mental. Assim, são mais frequentemente prescritos para pacientes jovens, muitas vezes em regime “*off label*” (Rajan *et al.*, 2020). Estudos recentes mostram, também, que os canabinoides apresentam eficácia na redução do tremor e da ansiedade em pacientes com DP, tornando-se um importante alvo de pesquisa farmacêutica na atualidade (Faria *et al.*, 2020).

Além desses tratamentos, há outras abordagens terapêuticas para o controle do tremor, embora ainda sejam necessárias mais evidências científicas que garantam sua eficácia e segurança. Entre elas, destaca-se a toxina botulínica (Jankovic *et al.*, 2009). Em alguns casos, pode-se recorrer a intervenções cirúrgicas, como a estimulação cerebral profunda, um procedimento mais invasivo, recomendando apenas para casos específicos (Mao *et al.*, 2019).

Por fim, outras estratégias terapêuticas visam o tratamento de sintomas não motores, distúrbio do sono, ansiedade e depressão, sendo prescritos benzodiazepínicos, além de antidepressivos como a sertralina e fluoxetina (Church, 2021). No entanto, é importante ressaltar que as abordagens terapêuticas da DP variam conforme o estágio e o grau de comprometimento do paciente. Assim, o tratamento deve ser individualizado e conduzido por uma equipe multidisciplinar, composta por geriatras, neurologista, e outros profissionais da saúde.

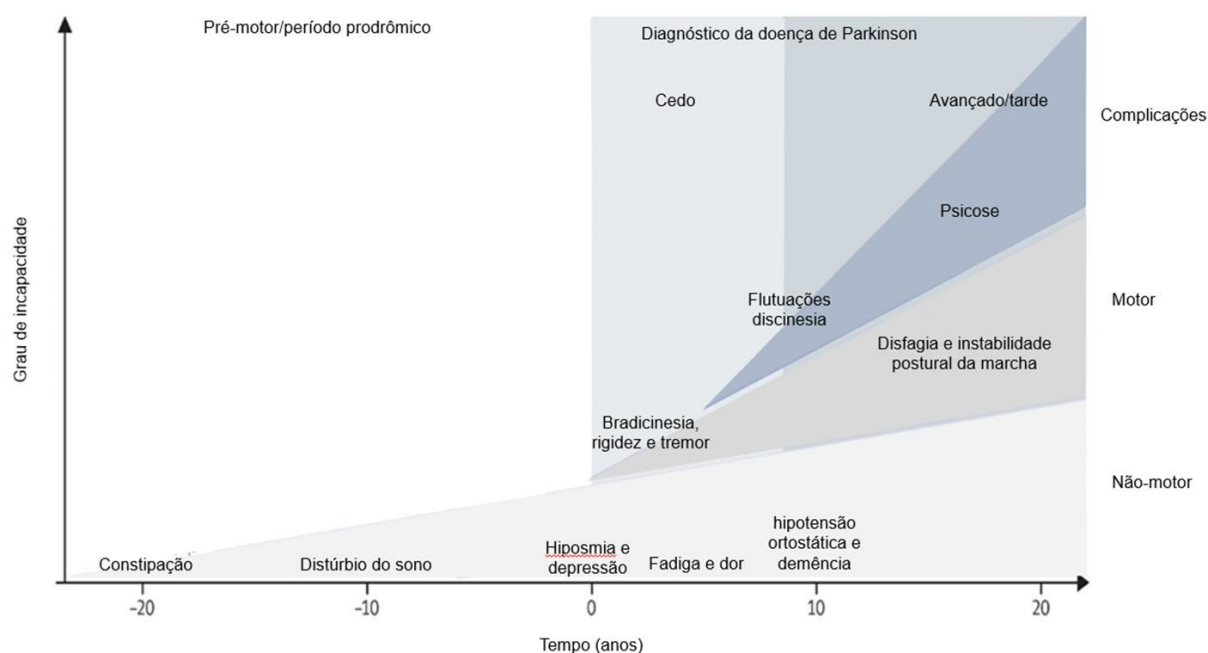


Figura 1: Representação esquemática da evolução da doença de Parkinson. Os sintomas não motores surgem na fase prodrômica da doença, muitos anos antes dos sintomas motores, e evoluem juntamente com os déficits motores ao longo da progressão da doença. **Fonte:** Adaptado de Kalia e Lang (2015).

2.2. Fisiopatologia da doença de Parkinson

A fisiopatologia da DP é caracterizada pela morte progressiva de neurônios dopaminérgicos devido ao acúmulo intracelular de alfa-sinucleína (α -Syn), o que provoca a depleção de dopamina (DA) no estriado dorsal e a manifestação dos sintomas motores (Coon, Cutsforth-gregory e Benarroch, 2018; Dickson, 2018; Goedert, Jakes e Spillantini, 2017; Spillantini, 1997).

Os neurônios dopaminérgicos, responsáveis pela síntese e liberação de DA no sistema nervoso central (SNC), são pigmentados por neuromelanina e estão localizados, principalmente, nos núcleos mesencefálicos, substância negra parte compacta (SNpc) e área tegmental ventral (VTA), e no hipotálamo. A partir destes núcleos, projeções axonais seguem para diversas regiões cerebrais formando o sistema dopaminérgico que é representado pelas vias nigroestriatal (Monje e Blesa, 2024) (**figura 02**), mesocortical, mesolímbica (Quessy *et al.*, 2021) e tuberoinfundibular (Renaud, 1981). Dessa forma, estas vias estão envolvidas no controle do movimento (Dickson *et al.*, 2009; Poewe *et al.*, 2017; Nonnekes *et al.*, 2015; Dijkstra *et al.*, 2014), no processo de aprendizagem e atenção (Dallérac *et al.*,

2021), no comportamento motivacional do humor (Bromberg-Martin, Matsumoto e Hikosaka, 2010; Chiara, Di e Imperato, 1988) e na síntese de prolactina (Cheng *et al.*, 2024).

A DA é um neurotransmissor monoaminérgico, da família das catecolaminas, sintetizado pelos neurônios dopaminérgicos a partir da conversão da tirosina em L-DOPA (1-3,4-di-hidroxifenilalanina) pela ação da enzima tirosina hidroxilase (TH) e, posteriormente, convertida em DA pela ação da enzima DOPA descarboxilase. Após sua síntese, a DA é armazenada em vesículas até ser liberada na fenda sináptica, mediante influxo de cálcio no terminal axonal (Jefri *et al.*, 2020). Esse neurotransmissor exerce suas funções através da modulação dos receptores dopaminérgicos que estão divididos em duas famílias acoplados a proteína G. A família D1, acoplada a proteína Gs, atua estimulando a adenilato ciclase, correspondente aos receptores D1 e D5, e a família D2, acoplada a proteína Gi, atua inibindo a adenilato ciclase, correspondente aos receptores D2, D3 e D4 (Beaulieu e Gainetdinov, 2011; Rico *et al.*, 2017).

Foi demonstrado o envolvimento da DA no controle do movimento e na DP (Berger *et al.*, 1974), uma vez que a DA controla os movimentos voluntários através da modulação dos receptores D1 e D2, associados às vias direta e indireta, respectivamente, no estriado. Dessa forma, o déficit de DA estriatal promove um desequilíbrio entre as vias direta e a indireta exacerbando a inibição do tálamo e, consequentemente, do córtex motor provocando as disfunções motoras observadas na DP (Ferrazzoli *et al.*, 2020b; Kalia e Lang, 2015; Sveinbjornsdottir, 2016). Apesar da disfunção da via nigroestriatal estar bem definida na DP, pouco se sabe sobre os mecanismos fisiopatológicos que levam à degeneração dos neurônios dopaminérgicos. Entre os mecanismos envolvidos, a superexpressão, malformação, agregação citoplasmática de α -syn e formação de corpos de Lewy tem sido as principais causas da neurodegeneração dopaminérgica (Dijkstra *et al.*, 2014; Goedert, Jakes e Spillantini, 2017; Fenyi *et al.*, 2021) (**Figura 02**).

A α -syn é uma proteína constituída por 140 aminoácidos, expressa em todo o encéfalo, (Jakes, Spillantini e Goedert, 1994;) envolvida em diversas funções, como no auxílio da transmissão sináptica e regulação da mobilidade de vesículas no terminal axonal (Garcia-Reitböck *et al.*, 2010; Lautenschläger *et al.*, 2018), na montagem do complexo SNARE pré-sináptico (Burré *et al.*, 2010), no transporte

axonal (Nakajo *et al.*, 1994b; Volpicelli-Daley, 2016), na regulação da síntese de DA (Jin *et al.*, 2022) e na manutenção da homeostase mitocondrial (Menges *et al.*, 2017).

Naturalmente, há um equilíbrio entre o estágio solúvel e a estrutura da α -syn ligada a lipídios, que forma repetições alfa-helicoidais. Contudo, na DP, diversos fatores, principalmente aqueles relacionados a mutações genéticas, que interferem na pós-tradução e desregulação na expressão do gene da α -syn (*SNCA*) - aumentam a fosforilação desta proteína, favorecendo a formação de agregados de fibrilas insolúveis na forma de oligômeros. Com o acúmulo progressivo, esses oligômeros geram aglomerados proteicos tóxico de α -syn, conhecidos como corpos de Lewys, que se depositam no citoplasma dos neurônios dopaminérgicos e comprometem o fluxo natural de organelas (Shahmoradian *et al.*, 2019; Ye *et al.*, 2024). As consequências desses processos desencadeiam mecanismos citotóxicos que levam à neurodegeneração (Ghosh *et al.*, 2013; Zhou, 2000).

Além de fatores genéticos, a desregulação do sistema ubiquitina-proteossoma, sistema responsável por degradar proteínas malformadas, pode contribuir para o acúmulo de α -syn. O mau funcionamento deste sistema favorece a agregação proteica dessa proteína, permitindo sua disseminação pelo SNC (Nemani *et al.*, 2010). Além disso, a neurodegeneração na DP também está associada à interrupção da atividade do transportador vesicular de monoaminas - 2 (VMAT-2), a qual é provocada pelo aumento da fosforilação e disfunção na síntese de α -syn. Como Consequência, ocorre o acúmulo de DA no citosol e a redução de sua liberação na fenda sináptica (Dijkstra *et al.*, 2014; Goedert, Jakes e Spillantini, 2017). Em contrapartida, estudos indicam que a superexpressão do VMAT-2 está associada à neuroproteção, pois aumenta a liberação de DA, reduzindo o risco de morte neuronal e, consequentemente, a progressão da DP (Lohr *et al.*, 2014).

O acúmulo de DA no citosol leva à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e quinonas altamente reativas, resultando em estresse oxidativo. Esse processo envolve a modificação de sítios catalíticos de enzimas lisossomais, como a glucocerebrosidase, além de induzir peroxidação lipídica (Burbulla *et al.*, 2017; Leão *et al.*, 2015) e fragmentação mitocondrial, mecanismos neurotóxicos associados à degeneração dopaminérgica (Danyu *et al.*, 2019). Ademais, embora estudos indiquem uma relação entre o estresse oxidativo e agregação da α -syn nos neurônios dopaminérgicos (Li *et al.*, 2025), ainda são necessário mais estudos para aprofundar

a compreensão desse processo e aprimorar estratégias terapêuticas capazes de retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

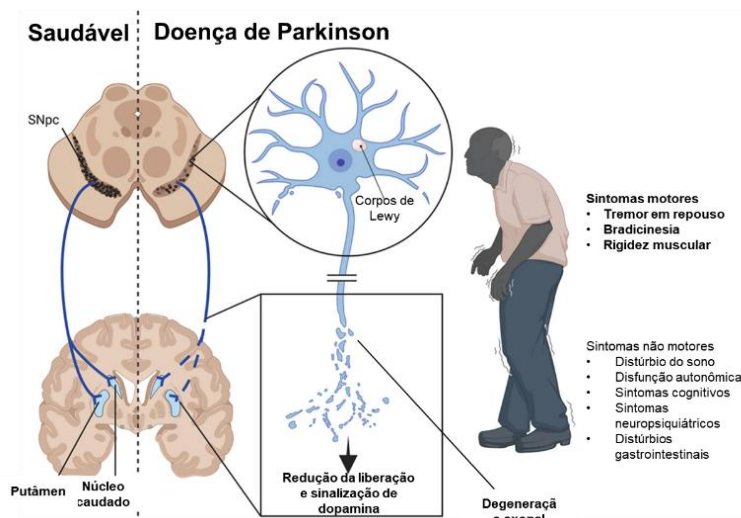


Figura 2: Representação esquemática da neurodegeneração dopaminérgica na DP. A DP é caracterizada pela depleção de dopamina nos núcleos do estíado, decorrente da degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância negra parte compacta (SNpc), e responsável pela manifestação dos sintomas da doença. A morte neuronal é causada pelo acúmulo de alfa-sinucleína e a formação dos Corpos de Lewy que podem desencadear diversos mecanismos fisiopatológicos, como neuroinflamação, disfunção mitocondrial e autofágica. **Fonte:** Adaptado de Dovonou *et al.*, 2023.

Apesar da α -syn estar associada à morte dopaminérgica na via nigrostriatal, estudos indicam seu envolvimento com outras vias neuronais e com processos inflamatórios periféricos (Lin *et al.*, 2016; Sampson *et al.*, 2016; Tansey *et al.*, 2022), fortalecendo a hipótese de que a DP é uma doença silenciosa que, em uma fase prodrômica, afeta órgãos periféricos e ascende gradativamente para o encéfalo. Segundo Braak *et al.*, (2003), a DP progride em estágios bem definidos de acordo com o acúmulo de α -syn. Eles sugeriram que a deposição desta proteína inicia em regiões periféricas, como o intestino, e ascende pelo nervo vago e bulbo olfatório até alcançar áreas encefálicas, como o locus coeruleus (LC), núcleos da rafe e SNpc, que pode levar a morte neural (Braak *et al.*, 2003) (**Figura 03**).

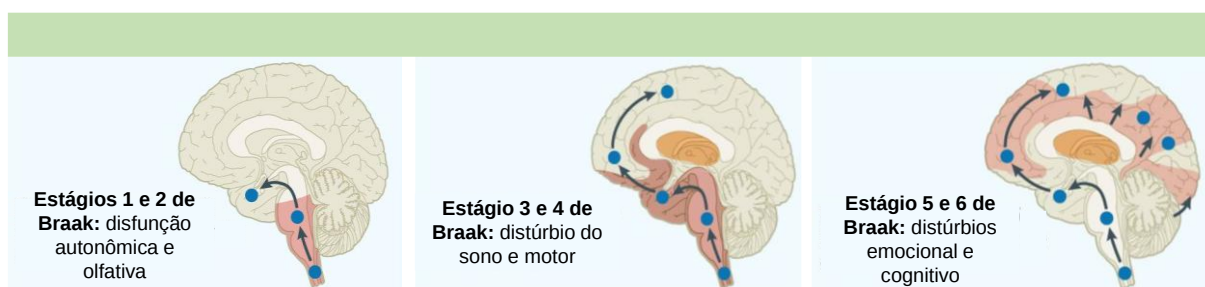


Figura 3: Representação esquemática do estadiamento de Braak. Segundo Braak, a deposição de α -syn inicia em áreas periféricas e ascende para o SNC através do nervo vago e o bulbo olfatório por onde se propagam para todo encéfalo, em 6 estágios. Os estágios 1 e 2 correspondem às disfunções autonômicas e olfativas, os estágios 3 e 4 aos distúrbios do sono e motor, e os estágios 5 e 6 aos distúrbios emocionais e cognitivos. **Fonte:** Adaptada de Tansey *et al.*, 2022.

2.3. Neurotransmissão adrenérgica e a doença de Parkinson

O sistema noradrenérgico compreende grupos de neurônios localizados no tronco encefálico, no qual o LC é o maior e o principal centro regulador da produção e liberação de noradrenalina (NE) no SNC (Berridge e Waterhouse, 2003). A NE, assim como a DA, é um neurotransmissor monoaminérgico, da família das catecolaminas, sintetizado por neurônios noradrenérgicos do LC, a partir da conversão DA em NE, pela ação da enzima dopamina β -hidroxilase (Noctor, 2013). E está associada a diversos comportamentos e funções cognitivas, como processos relacionadas à memória, aprendizagem, atenção, humor, regulação do ciclo sono-vigília, percepção sensorial, entre outros (Poe *et al.*, 2020). Dessa forma, a desregulação deste sistema pode provocar diversos distúrbios cognitivos e psiquiátricos (Berridge e Waterhouse, 2003a; Osorio-Forero *et al.*, 2021; Rodenkirch, 2018; Stanley *et al.*, 2023).

A NE exerce suas funções através da modulação de duas famílias de receptores noradrenérgicos acoplados a proteína G. A família α (Alfa), corresponde aos subtipos $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1D$ (acoplados à proteína Gq), $\alpha 2A$, $\alpha 2B$ e $\alpha 2C$ (acoplados à proteína Gi), e a família β (Beta), corresponde aos subtipos $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$, acoplados a proteína Gs. Cada um desses receptores apresenta padrão distinto de expressão no cérebro e sensibilidade à NE, além de serem expressos em diferentes órgãos do corpo (Dohlman *et al.*, 1991; Franco, Del e Newman, 2024; Goodman *et al.*, 2021).

Fisiologicamente, a NE, além de atuar em funções comportamentais e cognitivas, pode modular a expressão da α -syn (Mittal *et al.*, 2017) e fatores

neuroinflamatórios, desempenhando um efeito neuroprotetor (O'Neill *et al.*, 2020). No entanto, estudos mostram que a neurodegeneração noradrenérgica está envolvida com a manifestação de sintomas não motores, em um estágio prodrômico, e com a progressão da DP, em estágios avançados doença (Berganzo *et al.*, 2016; Goldman e Postuma, 2014; Magistrelli e Comi, 2020; Mittal K *et al.*, 2017; Yao *et al.*, 2015), uma vez que a lesão do LC e a consequente depleção de NE promovem o aumento de citocinas pró-inflamatórias e a diminuição na produção de fatores neurotróficos e antioxidantes, intensificando a neurodegeneração dopaminérgica na via nigroestriatal (Yao *et al.*, 2015).

Neste contexto, estudos indicam que a modulação da via noradrenérgica através do uso crônico de fármacos β -adrenérgicos pode estar relacionada ao aumento ou diminuição do risco de desenvolver a DP (Germay, de *et al.*, 2020; Gronich *et al.*, 2018; Mittal K *et al.*, 2017). Acredita-se que os mecanismos neuroprotetores estejam associados aos agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos, os quais estão associados à regulação da expressão de α -syn (Mittal *et al.*, 2017; Gois *et al.*, 2025) e de fatores neuroinflamatórios (O'Neill *et al.*, 2020; Torrente *et al.*, 2023), enquanto os mecanismos neurotóxicos estariam associados ao antagonismo dos receptores β_2 -adrenérgicos, especificamente com propranolol, já que este estar relacionado com o aumento da expressão do genes da α -syn (Mittal *et al.*, 2017; Torrente *et al.*, 2023). No entanto, essa relação de risco entre o propranolol e a DP não é clara (Germay, de *et al.*, 2020; Gronich *et al.*, 2018; Hopfner e Deuschl, 2021).

O propranolol é um antagonista β -adrenérgico não seletivo, desenvolvido pelo farmacêutico James Whyte Black, em 1960. O bloqueia dos receptores β_1 e β_2 , pelo propranolol impede as respostas fisiológicas desencadeadas pela NE. Além disso, atuam estabilizando as membranas, bloqueando canais iônicos e diminuindo respostas inflamatórias (Al-Majed *et al.*, 2017; Black *et al.*, 1964; Stapleton, 1997). Inicialmente, o propranolol foi criado para o tratamento de doenças cardiovasculares, mas, devido à sua característica lipofílica e à facilidade de atravessar a barreira hematoencefálica, mais tarde passou a ser utilizado para tratamento de tremor essencial, ansiedade, dentre outras enfermidades, tendo efeitos periférico e central, apesar deste último ainda não ser totalmente esclarecido (Hogeling, Adams e Wargon, 2011; Morganroth, Lichstein e Byington, 1985; Papadopoulos *et al.*, 2011; Vetterick *et al.*, 2022).

No entanto, pouco se sabe sobre os reais efeitos do propranolol no SNC e na DP. Estudos recentes mostram que, altas doses deste fármaco pode aumentar a expressão dos genes PARKIN e PINK1, e provocar malformação de regiões do SNC (Li *et al.*, 2022), bem como aumentar a toxicidade mitocondrial, a produção de ROS e alterar negativamente a atividade das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e ATPase (Seydi, Tabbati e Pourahmad, 2020). Por outro lado, o propranolol tem sido utilizado no tratamento da discinesia tardia induzida pelo L-DOPA, o principal fármaco utilizado no tratamento da DP, e para o tremor essencial (Mckinley *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2020; Crosby, Deane e Clarke, 2003; Hopfner e Deuschl, 2021).

Portanto, tornam-se necessários estudos mais claros sobre o envolvimento do propranolol e da via noradrenérgica no desenvolvimento da DP. Dessa forma, a relação entre propranolol e a DP pode ser um efeito de casualidade reversa, uma vez que a manifestação de tremor atípico na fase prodrômica da doença pode induzir a prescrição deste fármaco na DP (Germay, de *et al.*, 2020; Hopfner e Deuschl, 2021; Searles Nielsen *et al.*, 2018).

Apesar dos indícios apontarem uma relação de risco entre o propranolol e a DP, um estudo recente do nosso grupo, demonstrou que a administração de propranolol após o surgimento das alterações motoras induzidas por reserpina, impediu a depleção de DA e o aumento da expressão de α -syn em diferentes regiões encefálicas (Gois *et al.*, 2025). Nesse contexto, nossa hipótese é que a administração crônica de propranolol, em diferentes doses, promova um efeito neuroprotetor impedindo a depleção dopaminérgica e o surgimento de danos motores.

2.4. Modelos experimentais de parkinsonismo

Devido às limitações na realização de estudos em humanos e a necessidade de uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na DP, estudos em modelos animais têm contribuído para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que possam melhorar a qualidade de vida de indivíduos acometidos pela doença (Brigo *et al.*, 2014; Heimrich, Schönenberg e Prell, 2023; Pasquini *et al.*, 2018). Entre os modelos experimentais de parkinsonismo (termo utilizado para descrever um conjunto de doenças com sintomas semelhantes aos da

DP, que podem ser induzidas do pelo uso de fármacos) destacam-se aqueles induzido por pesticidas, neurotoxinas e fármacos. Esses modelos são capazes de mimetizar as características fisiopatológicas e clínicas (sintomatológica) da doença, além de responder de forma eficiente às intervenções terapêuticas (Brigo *et al.*, 2014).

O modelo de parkinsonismo induzido por rotenona, um pesticida que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, provoca a inibição do complexo mitocondrial I, resultando em danos dopaminérgicos devido ao acúmulo de α -syn e aumento do estresse oxidativo. Consequentemente, desencadeia sintomas motores semelhantes aos observados na DP (Yuan *et al.*, 2015; Betarbet *et al.*, 2000) (**Figura 04**). Os modelos de parkinsonismo induzidos pelas neurotoxinas, 6-hidroxidopamina (6-OHDA) e 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), são os mais utilizados por provocar a morte abrupta dos neurônios dopaminérgicos e representar a fase aguda da fisiopatologia da doença. A 6-OHDA é um análogo da DA com alta capacidade de oxidação e atravessa facilmente o transportador de DA (DAT) presente na membrana celular. O MPTP, por sua vez, atravessa a barreira hematoencefálica e é metabolizado pelos astrócitos, formando o MPDP⁺, em seguida, o seu composto tóxico ativo, o MPP⁺, atravessa facilmente o DAT e entra no neurônio, onde liga-se ao VMAT, acumulando-se no citosol ou no interior das mitocôndrias, o que resulta em dano mitocondrial prejudicando a formação de ATP, além de causar estresse oxidativo pelo aumento de ROS e morte neuronal (Dovonou *et al.*, 2023; (Przedborski, 2006). De forma geral, essas neurotoxinas desencadeiam respostas citotóxicas associadas ao aumento do estresse oxidativo e a liberação de citocinas pró-inflamatórias (Hrile, 1977; Hu *et al.*, 2017; Slézia *et al.*, 2023) (**Figura 04**).

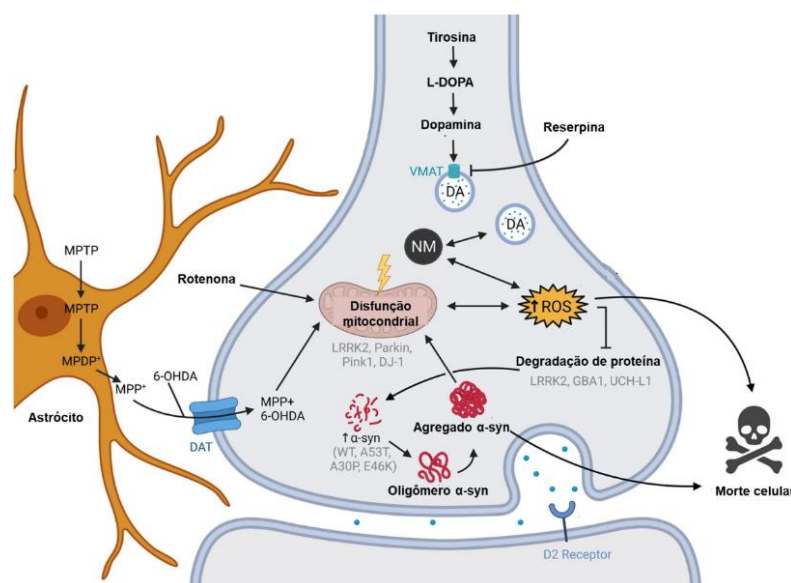


Figura 4: Representação esquemática dos mecanismos de ação de substâncias utilizadas para indução do parkinsonismo em animais experimentais (Rotenona, 6-OHDA, MPTP e Reserpina). A disfunção mitocondrial, bloqueio do transportador vesicular de monoaminas (VMAT2), degradação proteica, agregados de α -syn, neuroinflamação, o estresse oxidativo, diminuição da liberação e sinalização de dopamina e morte celular induzidas por essas substâncias, mimetizam sintomas observados na DP. DA: dopamina, NM: neuromelanina, ROS: espécies reativas de oxigênio, 6-OHDA: 6-hidroxidopamina, MPTP: 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina. **Fonte:** Adaptada de Donovan et al., (2023).

O modelo de parkinsonismo induzido por reserpina, um fármaco hipotensivo (Maggioni *et al.*, 1993), é um modelo amplamente utilizado por mimetizar as características crônicas e progressivas da DP. A reserpina é extraída das raízes da planta *Rauwolfia serpentina*, que atua bloqueando irreversivelmente o transportador vesicular de monoaminas do tipo 2 (VMAT2), impedindo o envesiculamento da DA, NA e serotonina (Matthew *et al.*, 2016). O bloqueio do VMAT2 nas vesículas presentes no terminal axonal dos neurônios monoaminérgicos provoca o acúmulo e a oxidação de neurotransmissores no interior das células, resultando em danos celulares devido ao aumento de ROS, ativação microglial e à expressão de α -syn (Leão *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2015; Shamon e Perez, 2016) (**Figura 04**). Esses danos, mimetizam a progressão dos sintomas não motores, como déficits cognitivos, ansiedade, depressão, além dos sintomas motores, como a lentidão para iniciar movimentos e o tremor em repouso observados na DP (Fernandes *et al.*, 2012; Gois *et al.*, 2025; Leal *et al.*, 2019; Leão *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2013). Como a reserpina bloqueia o VMAT-2, afetando a liberação das monoaminas (dopamina, noradrenalina, adrenalina e serotonina), esse modelo é o mais adequado para

investigar a progressão da DP. Ele permite acompanhar o avanço do parkinsonismo desde a fase prodrômica até os estágios mais avançados da doença.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar o efeito da administração crônica de propranolol em alterações motoras, não motoras e neuroquímicas em um modelo de parkinsonismo induzido por reserpina.

3.2. Objetivos específicos

Avaliar, no modelo de parkinsonismo induzido por reserpina, o efeito da administração crônica de propranolol, em diferentes doses, sobre:

- Alterações motoras;
- Alterações cognitivas;
- Alterações imunorreativas para tirosina hidroxilase (TH) em áreas cerebrais envolvidas com o controle motor e não motor.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Animais

Foram utilizados 39 ratos machos, com seis meses de idade, pesando entre 400 e 500 g, da espécie *Rattus norvegicus*, linhagem Wistar, provenientes do Biotério Setorial do Departamento de Fisiologia e mantidos no Biotério do Laboratório de Neurobiologia Comportamental e Evolutiva (LaNCE) da Universidade Federal do Sergipe (UFS). Os animais foram alojados em gaiolas plásticas (33 x 40 x 17 cm) com, no máximo, quatro indivíduos por gaiola, sob ventilação e temperatura controladas (22 ± 2 °C), com ciclo claro/escuro de 12h/12 h e acesso livre à água e comida. Os animais utilizados neste estudo foram tratados de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Lei Arouca, nº 11.794/2008, e todos os procedimentos realizados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da UFS (CEPA/UFS) sob o protocolo nº 6294030423. Todos os esforços foram realizados para minimizar o sofrimento e o número de animais utilizados no neste estudo.

4.2. Drogas

A reserpina (RES) (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO), na dose de 0,1 mg/kg, foi dissolvida em 30 µL de ácido acético glacial 99,7% (Vetec, Rio de Janeiro, BR) e diluída em 30 ml de água destilada, sob uma concentração de 1 µL/ml. A solução veículo consiste na mesma quantidade de ácido acético e água destilada utilizadas na solução de reserpina. O propranolol (Sigma-Aldrich Brasil Ltda), um bloqueador β -adrenérgico não seletivo, nas doses de 10 mg/kg, 20 mg/kg e 40 mg/kg, foi dissolvido em tampão fosfato de sódio (TFS) 0,1 M em pH 7,4 e o como veículo dessas soluções foi administrada a solução TFS. Foram utilizados também o cloridrato de cetamina (Ketamina®, Agener União) à 100 mg/kg e o cloridrato de xilazina (Calmiun®, Agener União) à 10 mg/kg para anestesia dos animais antes da perfusão.

4.3. Procedimentos gerais

Antes do início dos experimentos, os experimentadores manipularam os animais por cinco minutos diários, durante cinco dias, com o objetivo de habituá-los

ao toque e à presença do experimentador. Todos os experimentos foram realizados, preferencialmente, no mesmo turno e horário (08:00 – 16:00 horas) e entre as sessões dos testes comportamentais, os aparelhos foram limpos com solução de etanol a 10% para evitar possíveis pistas e odores deixadas pelo animal anterior. Os parâmetros comportamentais dos testes de campo aberto e alternância espontânea, foram gravados e quantificados por um programa de rastreamento de animais (Anymaze, Stoelting, USA). É importante destacar que todos os procedimentos foram conduzidos de forma encoberta, a fim de evitar possíveis vieses do observador na análise dos dados.

4.4. Delineamento experimental

Inicialmente, todos os animais foram submetidos ao tratamento crônico com propranolol (PRO), nas doses de 10, 20 ou 40 mg/kg, ou veículo, administrados por via subcutânea (s.c.), diariamente, durante 60 dias. Os animais usados no experimento foram distribuídos de forma randomizada. Após 30 dias de tratamento com o propranolol, os animais foram induzidos ao parkinsonismo com reserpina (RES), na dose de 0,1 mg/kg, ou veículo, administrados por via s.c., a cada 48 h, durante os últimos 30 dias do experimento. Dessa forma, foram administradas 60 injeções de propranolol (10, 20 ou 40 mg/kg) e 15 injeções de reserpina (0,1 mg/kg) ao longo do experimento.

Assim, foram formados, aleatoriamente, seis grupos experimentais:

- 1) Controle (CTR, n = 7), administração das soluções veículo do propranolol e reserpina;
- (2) Propranolol 40 (PRO 40, n = 7), administração de propranolol na dose de 40 mg/kg e do veículo da reserpina;
- (3) Reserpina (RES, n = 5), administração de reserpina (0,1 mg/kg) e da solução veículo do propranolol;
- (4) Propranolol 10 e reserpina (PRO10+RES, n = 6), administração de propranolol na dose de 10 mg/kg e reserpina (0,1 mg/kg);
- (5) Propranolol 20 e reserpina (PRO20+RES, n = 7), administração de propranolol na dose 20 mg/kg e reserpina (0,1 mg/kg);

(6) Propranolol 40 e reserpina (PRO40+RES, n = 7), administração de e propranolol na dose 40 mg/kg e reserpina (0,1 mg/kg).

Ao longo da indução do parkinsonismo com reserpina, últimos 30 dias do experimento, os animais foram submetidos aos testes comportamentais de (1) Catalepsia (realizado a cada 48 horas, iniciando antes da primeira injeção de reserpina (dia zero) até o fim do experimento (dia 30); (2) Campo aberto (realizado no dia 7); (4) Avaliação dos movimentos orais (realizada nos dias 6,12, 20 e 30) e (5) Alternação espontânea (realizada no dia 12). No último dia do experimento, após os testes comportamentais, os animais foram anestesiados e sacrificados por perfusão transcardíaca para fixação e coleta dos encéfalos, os quais, posteriormente, foram seccionados, e os tecidos submetidos à técnica de imuno-histoquímica, (**Figura 05**). Vale destacar que todos os testes e análises foram realizados às cegas, de modo que o avaliador não soubesse o tratamento de cada animal.

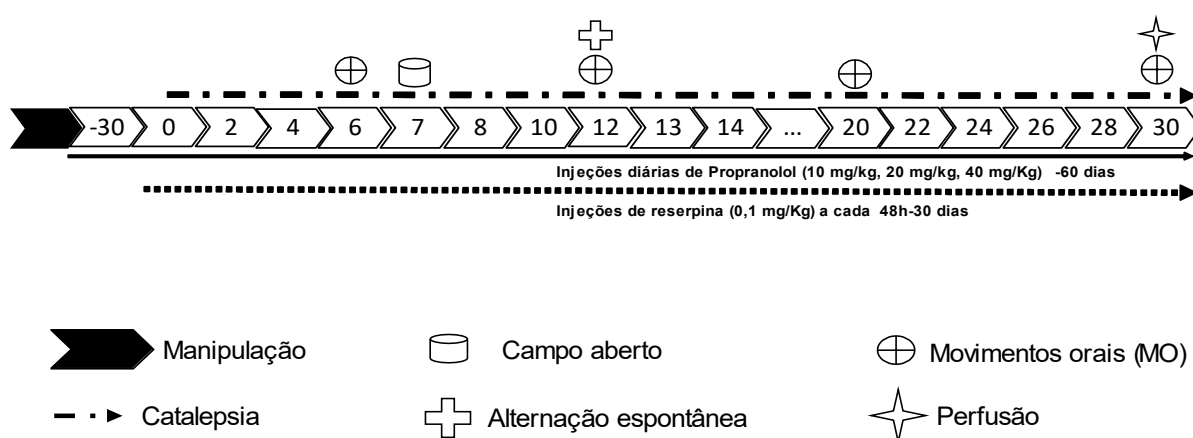


Figura 5: Representação esquemática do delineamento experimental.

4.5. Testes comportamentais

4.5.1. Catalepsia

O teste de catalepsia é um teste motor utilizado para avaliar a latência ao iniciar o movimento. O teste foi realizado seguindo o protocolo descrito por (Bispo *et al.*, 2019). Resumidamente, o animal foi colocado com ambas as patas dianteiras

sobre uma barra horizontal, elevada 9 cm da superfície de apoio das patas traseiras, e foi medida a latência em que o animal sai da posição inicial, (**Figura 06**). Foram realizadas três tentativas consecutivas, em cada dia de avaliação, permitindo que o animal ficasse com as patas anteriores sobre a barra até 180 segundos. Para cada dia de avaliação, foi realizada média das três tentativas para o tempo de latência que cada animal permaneceu na barra.

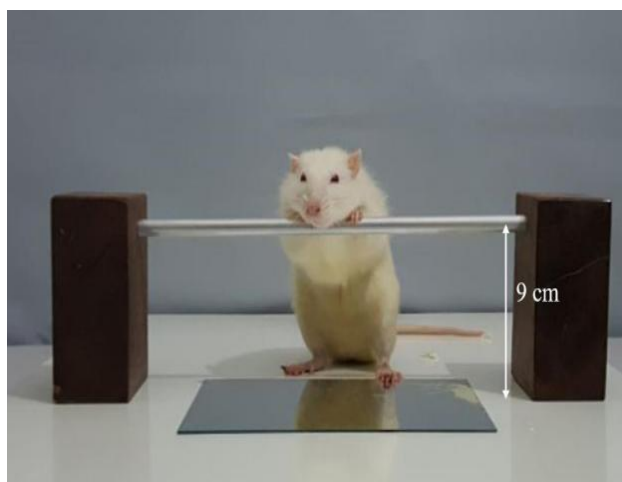


Figura 6: Aparato de Catalepsia. Animal posicionado com as patas dianteiras sobre a barra de catalepsia, elevada a 9 cm. **Fonte:** Laboratório de neurobiologia comportamental e evolutiva (LaNCE).

4.5.2. Atividade exploratória em campo aberto

A atividade exploratória em campo aberto é um teste que avalia parâmetros motores e a ansiedade. O teste foi realizado de acordo com o protocolo descrito por Santos *et al.*, (2013). Resumidamente, os animais foram colocados, individualmente, no centro do aparato, uma arena circular com diâmetro de 80 cm, altura de 40 cm, para livre exploração por cinco minutos (**Figura 07**). Durante o teste, uma câmera, conectada ao computador, foi colocada sobre o aparato na altura de 230 cm, para registrar os parâmetros comportamentais (distância total percorrida e tempo de rearing), os quais foram gravados através do programa de rastreamento de animais (Anymaze, Stoelting, USA).

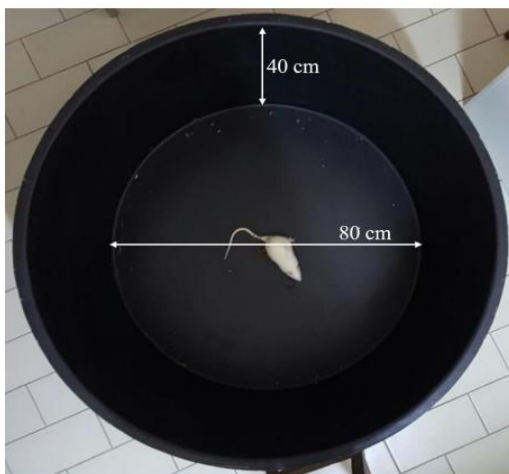


Figura 7: Teste de campo aberto. Aparato circular com o interior de cor preta para avaliar a atividade locomotora em animais experimentais. **Fonte:** Laboratório de neurobiologia comportamental e evolutiva (LaNCE).

4.5.3. Avaliação dos movimentos orais (MO)

A avaliação dos MO é um teste motor utilizado para avaliar os movimentos involuntários na região oral de animais experimentais. Para a realização do teste, os animais foram colocados em uma gaiola gradeada (40 cm × 40,5 cm × 20 cm), com espelhos posicionados abaixo e atrás da gaiola, a fim de permitir que o observador visualizasse o animal em qualquer posição (**Figura 08**). Durante o teste foi avaliado o número de movimentos de mastigação no vácuo e o tempo de tremor oral, os quais foram quantificados ao longo de 10 minutos, como em protocolos anteriores (Leão *et al.*, 2017; Lins *et al.*, 2018).



Figura 8: Teste de movimentos orais. Animal posicionado na gaiola gradeada cercada de espelhos para avaliação dos comportamentos de mastigação no vácuo, protrusão de língua e tremor oral. **Fonte:** Laboratório de neurobiologia comportamental e evolutiva (LaNCE).

4.5.4. Alternação espontânea

O teste de alternação espontânea é um teste não motor, usado para avaliar parâmetro cognitivo, como a memória operacional de animais experimentais. O teste foi realizado em um aparato em formato de labirinto em cruz, composto por quatro braços fechados (50 x 18 x 34 cm), com o teto aberto, e um espaço central (plataforma central – 16 x 16 cm), sendo que os braços estavam a uma altura de 70 cm do solo e foram identificados pelas letras A, B, C e D, (**Figura 09**). Os animais foram colocados, individualmente, no centro do labirinto, direcionados para o braço A, para livre exploração dos quatro braços, durante cinco minutos, como descrito por Campêlo (2013) e Santos (2013).

Durante o teste, uma câmera, conectada ao computador, foi colocada sobre o aparato na altura de 230 cm, para registro e quantificação da sequência de entrada nos braços (Exemplo: ABCBADC). Para avaliação de desempenho, consideramos as sequências corretas através da taxa de alternações, ou seja, quando o animal, em uma sequência de quatro tentativas de entradas nos braços, não repetiu nenhum braço visitado anteriormente, demonstrando que ele recorda do braço visitado (Santos *et al.*, 2013; Campêlo C. L. C., 2013). Usamos a equação: $T = (NA/MA \times 100)$, onde NA (número de acertos), MA (máxima de alternações possíveis) para calcular a taxa de exploração corretas.

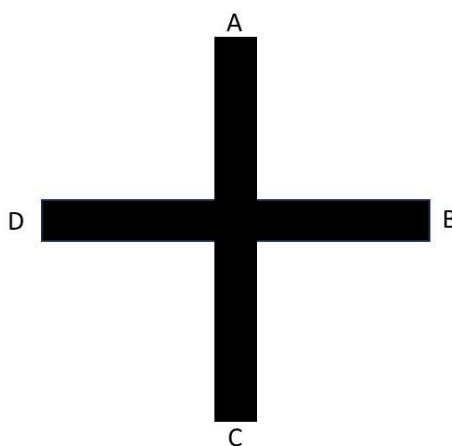


Figura 9: Teste de alternação espontânea. Esquematisação do aparato para a realização do teste de alternação espontânea, onde o animal é colocado no centro para livre exploração dos braços marcados com diferentes letras (A, B, C e D). **Fonte:** Laboratório de neurobiologia comportamental e evolutiva (LaNCE).

4.6. Avaliação da massa corporal

A massa corporal dos animais foi aferida a cada quatro dias ao longo de todo o experimento. No entanto, devido as variações na massa corporal terem sido observadas apenas após o início da indução do parkinsonismo com a reserpina, optamos por trazer neste trabalho apenas os dados referentes a esse período.

A avaliação da massa corporal teve o objetivo de ajustar o volume da administração e observar a influência dos tratamentos. A massa corporal foi aferida em gramas (g) por meio da pesagem individual dos animais, utilizando uma balança portátil com uma cuba. Para calcular a de variação da massa corporal, utilizamos a equação: $M = [(Mf/ Mi) - 1] \times 100$, onde M (variação da massa), Mf (massa final) e Mi (massa inicial).

4.7. Perfusão e processamento dos encéfalos

Após o período de realização dos testes comportamentais os animais foram anestesiados, por via intraperitoneal, com uma mistura de cloridrato de cetamina (100 mg/kg) e cloridrato de xilazina (10 mg/kg). Com o animal completamente anestesiado e imobilizado, foi realizado um acesso, seccionando a pele e partes moles, a cavidade torácica. Após a exposição da cavidade abdominal, foi realizada uma incisão no diafragma para exposição do coração.

Os animais foram perfundidos intracardicamente com tampão fosfato de sódio (TFS; pH 7,4) para a lavagem dos vasos, por 10 minutos e, posteriormente, com paraformaldeído 4% (PFA) em tampão fosfato (TF; pH 7,4; 100 mM), por 20 minutos, para fixação do tecido. Após a perfusão, os cérebros foram removidos e mergulhados em uma solução fixadora de sacarose 30% a 4°C. Após a perfusão dos animais, as carcaças foram depositadas em sacos plásticos apropriados e armazenadas no freezer de coleta de material biológico e os resíduos perfurocortantes foram armazenados em caixas adequadas para posterior recolhimento durante a coleta de lixo especializada.

Posteriormente, os cérebros foram levados a um criostato de deslizamento (Leica, EUA), onde foram congelados à -20 °C, cortados em secções coronais de 50 µm. As secções foram distribuídas sequencialmente em 4 compartimentos, contendo solução anticongelante. Cada um desses compartimentos corresponde a 1 de 4

secções, de maneira que a distância entre uma secção e a seguinte foi de aproximadamente 250 µm. Esses cortes foram armazenados em uma solução anticongelante à base de etilenoglicol e TF a 4 °C até a realização da técnica de imuno-histoquímica.

4.8. Análise histológica do tecido

4.8.1. Imuno-histoquímica

Após a perfusão e secção dos encéfalos, os tecidos foram submetidos à técnica de imuno-histoquímica, para tirosina hidroxilase (TH), a temperatura ambiente (20-24°C). Para realização da técnica, os tecidos foram lavados em TF à 0,1 mol/L (4 vezes de 5 minutos, sob agitação automática), pré-tratadas com peróxido de hidrogênio (H₂O₂) 0,3% e TF por 20 minutos, para inativação da peroxidase endógena. Em seguida, foram encubado com leite desnatado 5% e TF durante 15 minutos, para evitar ligações inespecíficas do anticorpo primário, e ao retirá-los do leite foram lavados em TF por 5 minutos, e encubados em anticorpo primário, produzido em coelho, policlonoclonal anti-TH (#AB152 Millipore/Sigma, EUA, 1:1500), diluídos em TF contendo Triton-X 100 a 0,4% (ICN Biomedicals) 2% durante 24 horas (22 °C).

Na sequência os tecidos foram encubados em anticorpo secundário biotinilado anti-coelho (sc2004 Santa Cruz Biotechnology, EUA, 1:750), diluído em TF contendo TritonX 100 a 0,4%, por 2 horas. Após o anticorpo secundário, as secções passaram por lavagem em TF e encubação durante 2 horas no complexo avidina biotina (ABC – avidin biotin complex, Elite kit, Vector Labs, Burlingame, EUA). Para revelação, os tecidos foram colocados em contato com o cromógeno, a diaminobenzidina (DAB) (Sigma, St Louis, MO, EUA) a 2,5% diluída em TF (0,1 M/pH 7,4) e 0,01% de H₂O.

4.8.2. Montagem das lâminas e Aquisição de imagens

Após a imuno-histoquímica as secções foram montadas em lâminas previamente gelatinizadas, e em seguida intensificadas em solução de tetróxido de ósmio 0,006% e desidratadas através da exposição a concentrações crescentes de álcoois, clareadas com xilol e as lamínulas fixadas com Entellan (Merck). As secções

foram examinadas por iluminação de campo claro (Nikon Eclipse Ci-S, Nikon Corporatin inc., Japan) e as imagens capturadas utilizando a câmera digital Ds-fi1c, Nikon Corporatin inc., Japan e o programa Imaging Software NIS Elements, Nikon, versão 4.30, acoplada ao microscópio. Todas as áreas encefálicas foram localizadas com auxílio do atlas Paxinos e Watson (Paxinos; Watson, 2007).

4.8.3. Quantificação da imunorreatividade por IHC profile

Imagens dos cortes em aumento de 100x (objetiva de 10x) foram obtidas para cada animal, e a presença ou ausência de células imunorreativas nos tecidos foi observada. A imunorreatividade foi realizada por IHC profile, pois possibilita a visualização da distribuição de componentes celulares específicos. Foi feito a partir de quatro secções de cada animal (4 a 5 animais por grupo), onde, primeiramente padronizamos pelo controle e, logo após analisamos a imunorreatividade pela média dos valores totais de pixels das 4 secções. Foram analisadas as seguintes áreas: substância negra parte compacta (SNpc), área tegmentar ventral (VTA) e estriado dorsal. A imunorreatividade das células para tirosina hidroxilase foi feita por IHC profile, nas áreas de interesse, utilizando o software Image J (versão 1.8.0, NIH) e a delimitação da área foi realizada de acordo com o atlas do cérebro de rato de Paxinos e Watson (2007). Todas as quantificações foram realizadas por um avaliador encoberto, de forma que o experimentador não soubesse a que grupo pertencia cada imagem analisada. Os valores individuais, foram normalizados em relação à média dos valores obtidos.

4.9. Análise estatística

Os dados foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para avaliar a sua distribuição dos dados, os quais foram considerados paramétricos. Após o teste de normalidade os dados de catalepsia, movimentos orais e massa corporal foram submetidos a Análise de Variância (ANOVA) de duas vias com medidas repetidas, seguida do pós-teste de Fisher (LSD). Os dados de campo aberto, alternância espontânea e da imuno-histoquímica foram submetidos a Análise de variância (ANOVA) de uma via, seguido pelo pós-teste de Fisher (LSD). Os dados foram

expressos em média $\pm$ erro padrão da média ($\pm$ E.P.M.) sendo considerados significativos quando o $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. Teste de Catalepsia

No teste de catalepsia observamos que o tratamento com propranolol atenuou o dano motor induzido pela reserpina. A ANOVA de duas vias com medidas repetidas mostrou efeito do tempo [$F(15, 495) = 46,55$; $p < 0,0001$], tratamento [$F(5, 33) = 8,571$; $p < 0,0001$] e interação tempo x tratamento [$F(75, 495) = 5,577$; $p < 0,0001$]. O pós-teste de Fisher mostrou um aumento significativo no tempo de permanência na barra, a partir do dia 14 (7ª injeção de reserpina), no grupo RES ($^{14, 16}p < 0,01$, $^{18}p < 0,05$, $^{20, 22, 24, 26, 28, 30}p < 0,0001$), quando comparado ao grupo CTR, bem como uma diminuição significativa no tempo de permanência na barra, nos grupos PRO10+RES, PRO40+RES ($^{14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30}p < 0,05$) e PRO20+ RES, exceto no dia 18 ($^{14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30}p < 0,05$), quando comparado ao grupo RES. Além disso, no grupo PRO40 teve uma menor tempo na barra quando comparado ao grupo RES ($^{12,14,16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30}p < 0,05$), assim quando comparado aos grupos PRO10+RES ($^{22,24,26,28,30}p < 0,05$), PRO20+RES ($^{18,20,22,24,26,28,30}p < 0,05$) e PRO40+RES ($^{26}p < 0,05$). Houve, também, um menor tempo na barra do grupo PRO10+RES quando comparado ao grupo PRO40+RES ($^{26,28,30}p < 0,05$), e no grupo PRO20+RES quando comparado ao grupo PRO40+RES ($^{22,24,28,30}p < 0,05$) (**Figura 10**). Assim, as diferentes doses de propranolol foram capazes de atenuar os danos motores provocados pela reserpina.

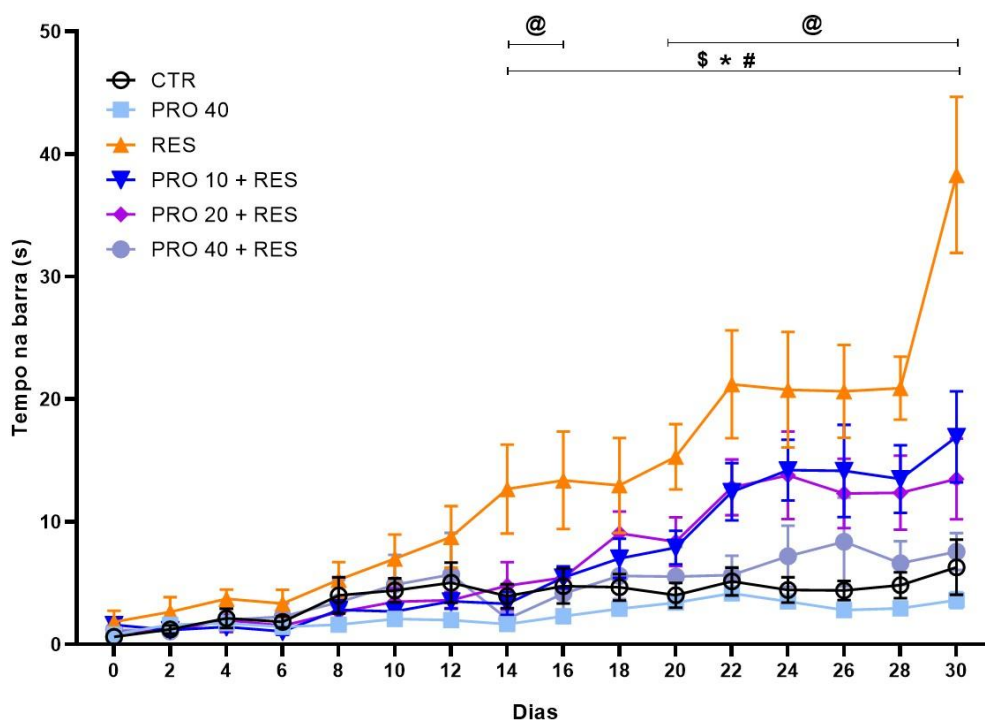


Figura 10: Efeito da administração crônica de propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) no teste de catalepsia. Foi observado o comportamento de catalepsia ao longo do tempo. O tratamento com o propranolol, diminuiu o tempo de permanência na barra induzido pela reserpina, a partir do dia 14. Os valores estão expressos como média $\pm$ E. P. M. * $p < 0,05$ quando comparado ao CTR; # $p < 0,05$ comparando os grupos RES x PRO 10+RES; @ $p < 0,05$ comparando os grupos RES x PRO 20+RES; \$ $p < 0,05$ comparando os grupos RES x PRO 40+RES. (ANOVA de duas vias com medidas repetidas, seguida pelo pós-teste de Fisher LSD).

Ao analisar a área sob a curva do tempo de permanência na barra no teste de catalepsia, a ANOVA de uma via mostrou efeito do tratamento [$F(5, 33) = 8.571$; $p < 0,0001$]. O pós-teste de Fisher mostrou um aumento significativo no tempo de permanência na barra no grupo RES quando comparado ao CTR, PRO10+RES, PRO20+RES e PRO40+RES ($p = 0,0001$, $p = 0,0018$, $p = 0,0011$ e $p = 0,0001$, respectivamente) (**Figura 11**).

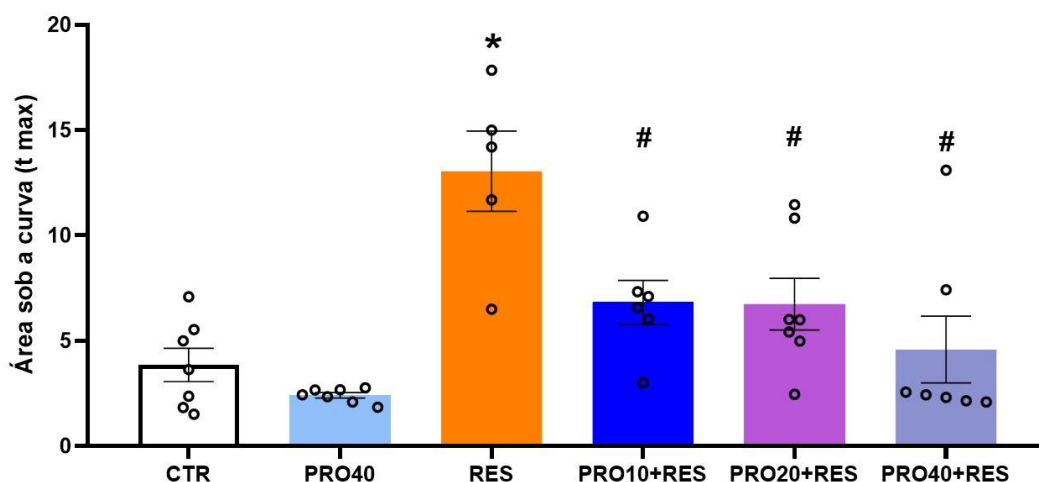


Figura 11: Efeito da administração crônica com propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) no teste de catalepsia. O tratamento com o propranolol diminuiu o tempo de permanência na barra induzido pela reserpina, a partir do dia 14, representado no gráfico de área sob a curva. Os valores expressos como média $\pm$ E. P. M. * $p < 0,05$ quando comparado ao CTR; # $p < 0,05$ comparando ao grupo RES. ANOVA de duas vias com medidas repetidas, seguida pelo pós-teste de Fisher LSD. T max: tempo máximo.

5.2. Atividade exploratória em campo aberto

No teste de campo aberto, realizado no 7º dia (4ª injeção de reserpina), a ANOVA de uma via mostrou efeito do tratamento na distância total percorrida [$F(5, 33) = 2,744$, $p = 0,0352$] e no tempo de rearing [$F(5, 33) = 4,217$, $p = 0,0045$]. O pós-teste de Fisher's revelou uma redução significativa na distância total percorrida no grupo RES em comparação ao grupo CTR ($p = 0,0061$). No entanto, não houve diferença significativa quando comparado aos grupos PRO10+RES ($p = 0,0959$), PRO20+RES ($p = 0,8840$), PRO40+RES ($p = 0,3230$) (**Figura 12ª**). Dessa forma, o tratamento com propranolol em diferentes doses não interferiu no déficit motor induzido pela reserpina.

Em relação ao tempo de rearing, o pós-teste de Fisher revelou uma redução significativa no tempo de rearing no grupo RES em comparação aos grupos CTR e PRO10+RES ($p = 0,0061$ e $p = 0,0385$, respectivamente). Por outro lado, o grupo PRO10+RES apresentou um aumento significativo no tempo de rearing em comparação ao grupo PRO20+RES ($p = 0,0419$) (**Figura 12B**). Neste parâmetro, a diminuição no tempo de rearing induzida por reserpina foi revertida pelo tratamento com propranolol na dose de 10 mg/kg, mas não nas doses de 20 e 40 mg/kg.

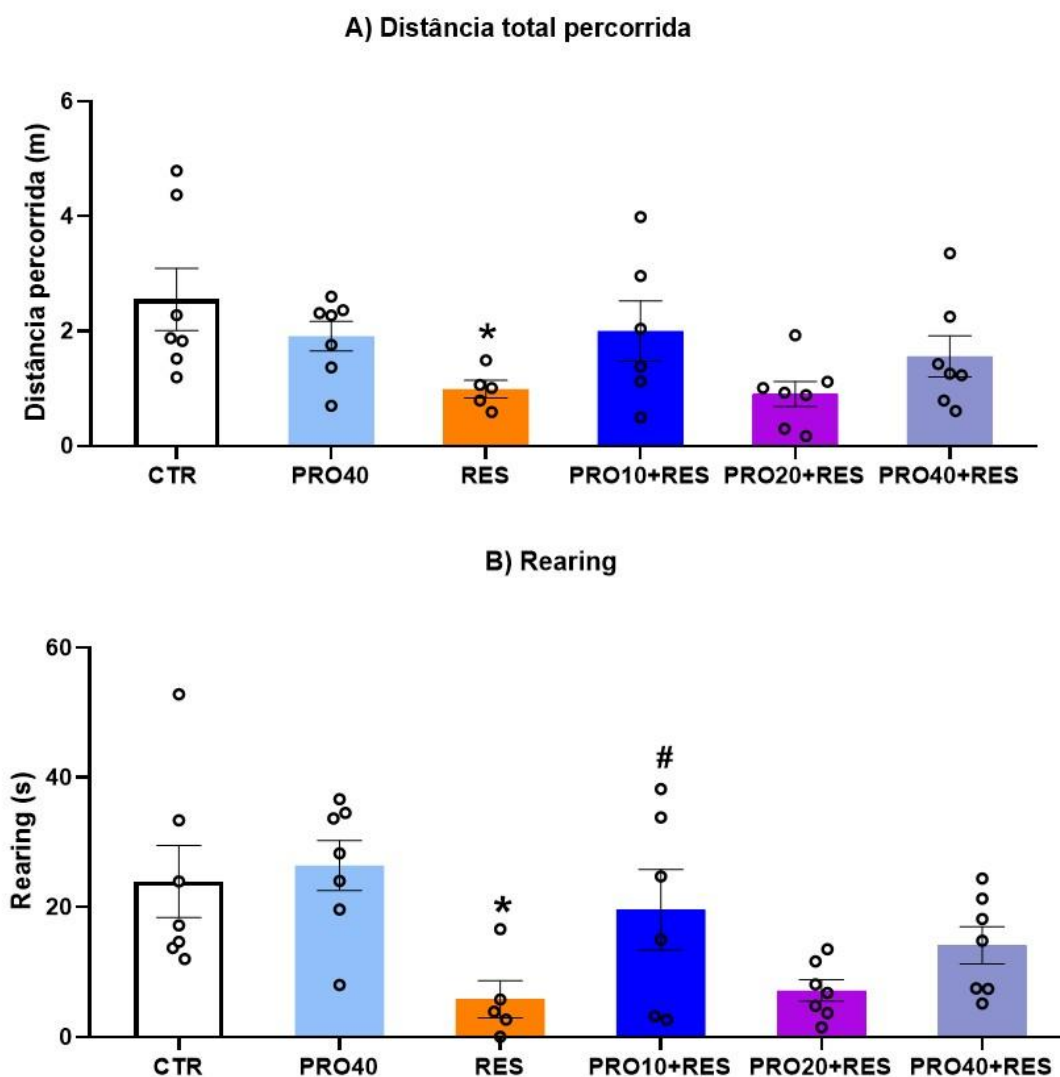


Figura 12: Efeito da administração crônica de propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) na atividade exploratória em campo aberto. Em (A) a reserpina provocou diminuição na atividade locomotora dos animais, enquanto o tratamento com propranolol não alterou a atividade locomotora. (B) a reserpina provocou uma redução no tempo de rearing, a qual foi revertida pelo tratamento com propranolol na dose de 10 mg/kg, mas não pelas doses de 20 e 40 mg/kg. Os valores foram expressos como média $\pm$ E. P. M. * $p < 0,05$ quando comparado ao CTR; # $p < 0,05$ comparado ao grupo RES. (ANOVA de uma via, seguida pelo pós-teste de Fisher LSD).

5.3. Teste de movimentos orais (MO)

No teste de MO realizado nos dias 6, 12, 20 e 30 (3^a, 6^a, 10^a e 15^a injeção de reserpina, respectivamente), a ANOVA de duas vias com medidas repetidas mostrou efeito do tempo [$F(3, 131) = 14,644679$, $p < 0,0001$], tratamento [$F(5, 131) = 8,7581102$, $p < 0,0001$], e interação tempo x tratamento [$F(15, 131) = 2,8147727$, $p = 0,0008$] para o número de mastigação no vácuo. O pós-teste de Fisher revelou que,

no dia 6, o grupo PRO10+RES apresentou uma redução significativa no número de mastigação no vácuo em comparação ao grupo RES ($p = 0,0137$), enquanto o grupo PRO40+RES aumentou o número de mastigação no vácuo comparado ao PRO40 ($p = 0,0127$). No dia 20, o grupo RES apresentou um aumento significativo no número de mastigação no vácuo em comparação aos grupos CTR e PRO10+RES ($p = 0,0069$ e $p = 0,0137$, respectivamente). Além disso, o pós-teste de Fisher revelou uma redução no número de mastigação no vácuo no grupo PRO10+RES comparado ao grupo PRO 20+RES ($p = 0,0054$). Por fim, no dia 30, o pós-teste de Fisher revelou um aumento significativo no número de mastigação no vácuo no grupo RES em comparação aos grupos CTR e PRO40+RES ($p = 0,0439$ e $p = 0,0021$, respectivamente) (**Figura 13**). Neste parâmetro, o aumento no número de mastigação no vácuo induzido pela reserpina foi atenuado pelo tratamento com propranolol na dose de 10 mg/kg nos dias 6 e 20, e na dose de 40 mg/kg no dia 30.

Para o tremor oral, a ANOVA mostrou efeito do tempo [$F(3, 132) = 9,3813504$, $p < 0,0001$], tratamento [$F(5, 132) = 4,8825704$, $p = 0,0004$] e interação tempo x tratamento [$F(15, 132) = 1,7833114$, $p = 0,0433$]. O pós-teste de Fisher revelou, no dia 6, uma redução no tempo de tremor no grupo PRO10+RES em comparação aos grupos RES e PRO20+RES ($p = 0,0082$, $p = 0,0052$, respectivamente). No dia 12, só foi observado aumento no tempo de tremor no grupo RES em comparação ao grupo CTR ($p = 0,0407$). No dia 20, o pós-teste de Fisher revelou um aumento no tempo de tremor no grupo RES em comparação ao grupo CTR ($p = 0,0011$), (**Figura 13B**). Para este parâmetro, apenas no dia 6, o tratamento com propranolol na dose de 10 mg/kg, mas não nas doses de 20 e 40 mg/kg, foi capaz de reduzir o tremor oral induzido por reserpina.

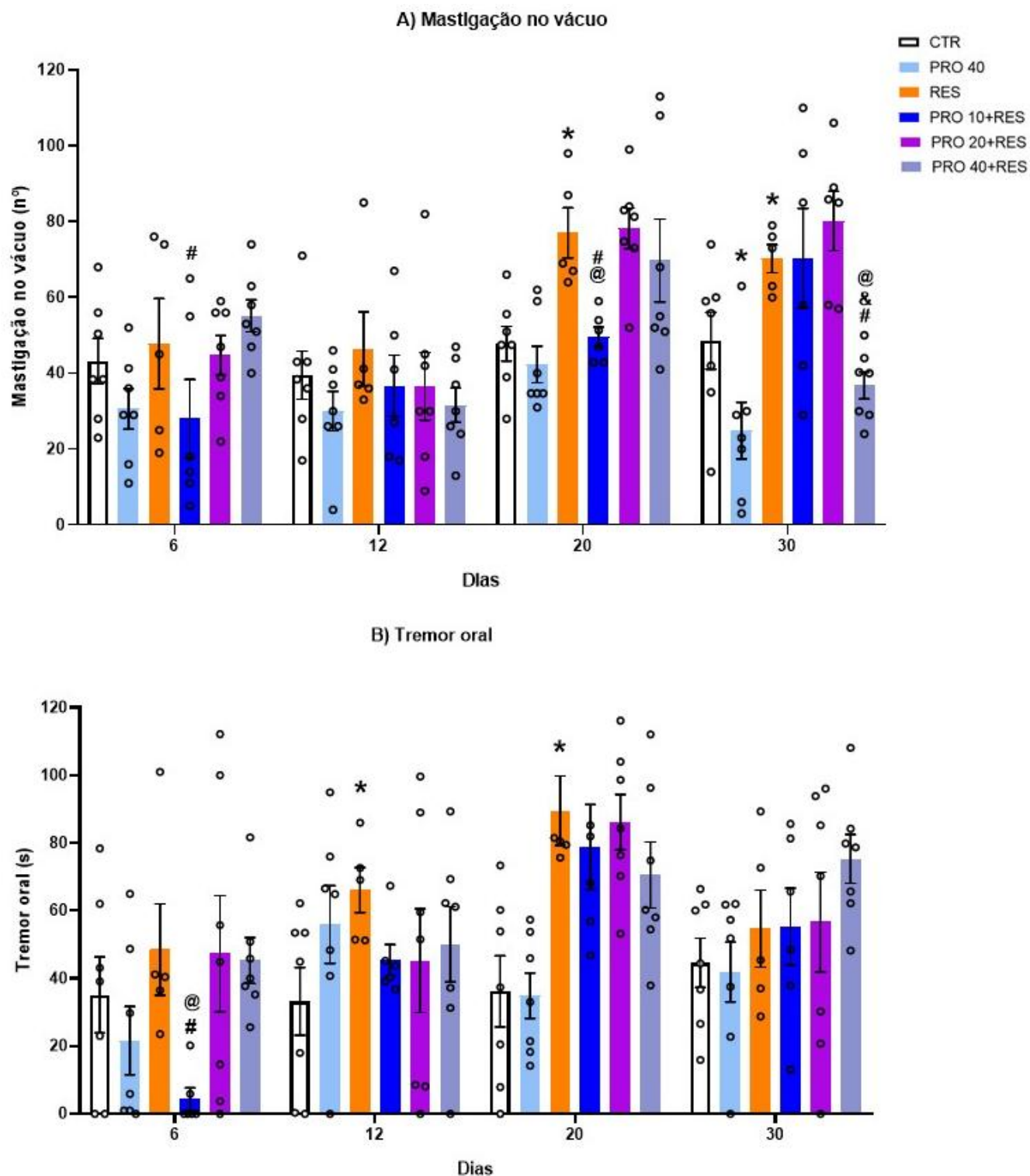


Figura 13: Efeito da administração crônica de propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) em movimentos orais induzido por reserpina. (A) Nos dias 6 e 20, o tratamento com propranolol na dose de 10 mg/kg reduziu o número de mastigação no vácuo induzido por reserpina, enquanto no dia 30, apenas o propranolol na dose de 40 mg/kg foi capaz de reduzir o número de mastigação no vácuo. (B) Apenas no dia 6, o propranolol na dose de 10 mg/kg reduziu o tempo de tremor oral induzido por reserpina. Os valores foram expressos como média $\pm$ E. P. M. *p < 0,05 comparado ao grupo CTR; #p < 0,05 comparando os grupo RES; \$p < 0,05 comparando os grupos PRO40; &p < 0,05 comparando o grupo PRO10+RES; @p < 0,05 comparando o grupo PRO20+RES. (ANOVA de duas vias com medidas repetidas, seguida pelo pós-teste de Fisher LSD).

5.4. Teste de alternância espontânea

O teste de alternância espontânea foi realizado no dia 12 (6ª injeção de reserpina). A ANOVA de uma via mostrou efeito do tratamento [$F(5, 33) = 4,517$, $p = 0,0030$] para o número máximo de entradas realizadas pelos animais de cada grupo. O pós-teste de Fisher revelou um menor número de entrada nos braços do grupo RES em comparação ao grupo CTR ($p = 0,0035$). Além disso, os animais do grupo PRO20+RES teve um menor número de entrada nos braços quando comparado ao grupo PRO40+RES ($p = 0,0340$) (**Figura 14**).

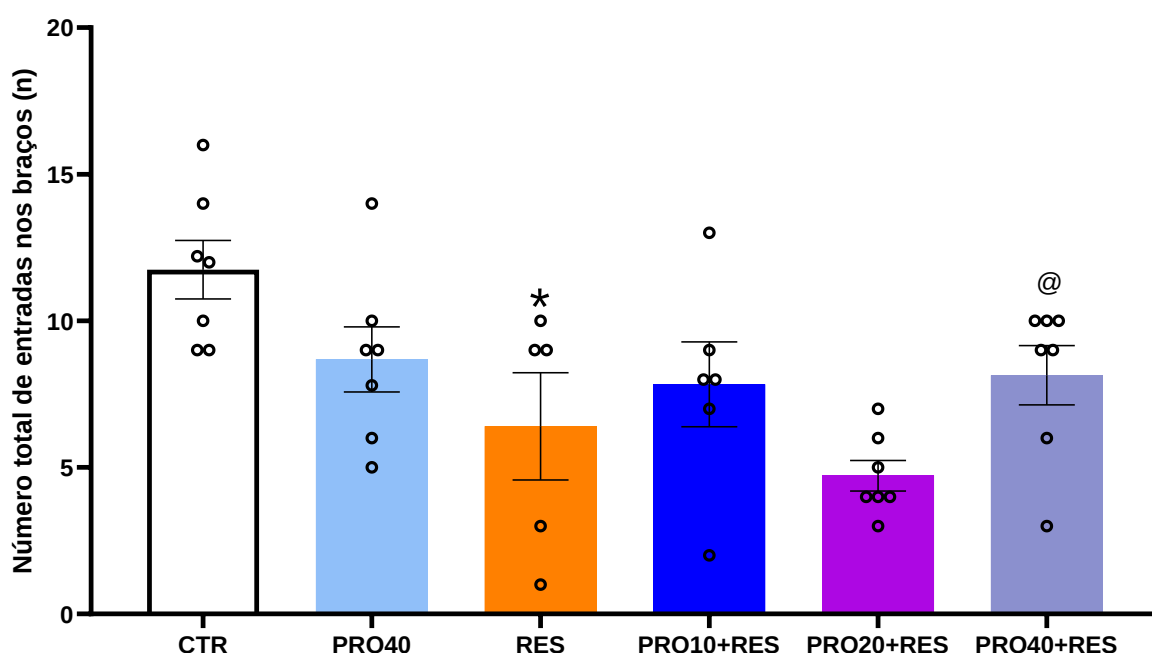


Figura 14: Efeito da administração crônica de propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) no número total de entrada no teste de alternância espontânea. A reserpina provocou uma redução no número total de entrada nos braços no teste de alternância espontânea. Os valores foram expressos como média ± E. P. M. * $p < 0,05$ comparado ao grupo CTR; # $p < 0,05$ comparando o grupo RES; @ $p < 0,05$ comparando o grupo PRO20+RES. (ANOVA de uma via, seguida pelo pós-teste de Fisher LSD).

A ANOVA de uma via mostrou efeito de tratamento [$F(5, 33) = 2,6935255$, $p = 0,0379$] para a taxa de alternância corretas realizadas pelos animais. O pós-teste de Fisher revelou uma redução significativa na taxa de alternância correta no grupo RES em comparação ao grupo CTR ($p = 0,0086$). Além disso, houve um aumento na taxa de alternâncias corretas no grupo PRO10+RES comparado aos grupos RES e PRO20+RES ($p = 0,0271$ e $p = 0,0312$, respectivamente), (**Figura 15**). Na alternância espontânea, o tratamento com propranolol na dose de 10 mg/kg, mas não nas doses de 20 e 40 mg/kg, melhorou a memória de trabalho prejudicada pela reserpina.

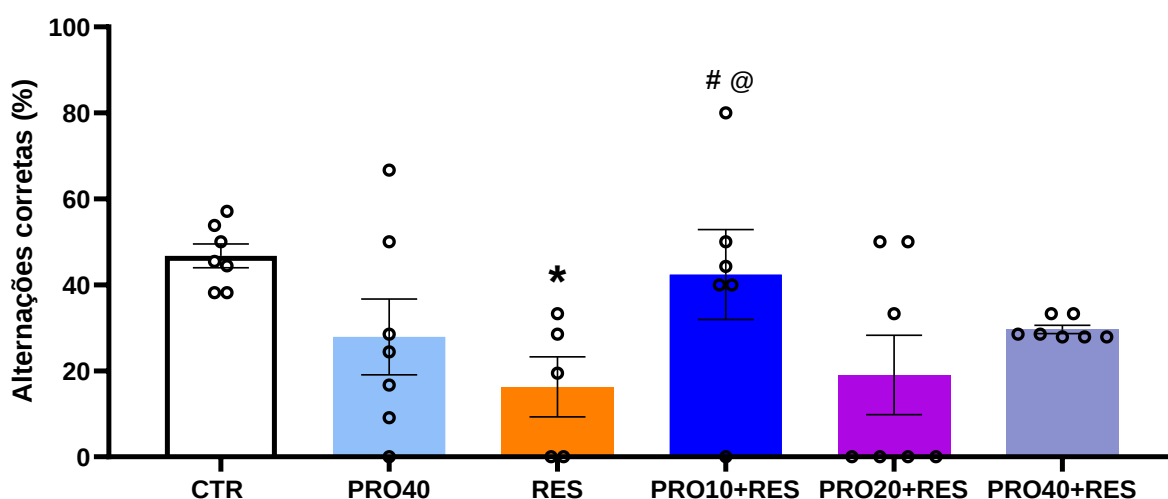


Figura 15: Efeito da administração crônica de propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) no déficit cognitivo induzido por reserpina. A reserpina provocou uma redução na taxa de alterações corretas, no entanto o tratamento com propranolol na dose de 10 mg/kg, mas não nas doses de 20 e 40 mg/kg, impediu os danos cognitivos provocados pela reserpina. Os valores foram expressos como média $\pm$ E. P. M. * $p < 0,05$ comparado ao grupo CTR; # $p < 0,05$ comparando o grupo RES; @ $p < 0,05$ comparando o grupo PRO20+RES. (ANOVA de uma via, seguida pelo pós-teste de Fisher LSD).

5.5. Massa corporal

A ANOVA de duas vias com medidas repetidas mostrou efeito de tempo [$F(5, 315) = 17,803195$, $p < 0,0001$], tratamento [$F(8, 315) = 7,4197790$, $p < 0,0001$] e interação tempo x tratamento [$F(40, 315) = 1,8121815$, $p = 0,0029$]. O pós-teste de Fisher revelou, a partir do 15º dia, que houve uma redução significativa na massa corporal do grupo RES em comparação ao grupo CTR ($p = 0,0021$) até o final do experimento, e do grupo CTR quando comparado ao PRO40 ($p = 0,0045$) somente neste dia. Ocorreu, também, uma redução da massa corporal do grupo PRO20+RES quando comparado ao grupo PRO40, a partir do 19º dia ($p = 0,0097$) (**Figura 16**).

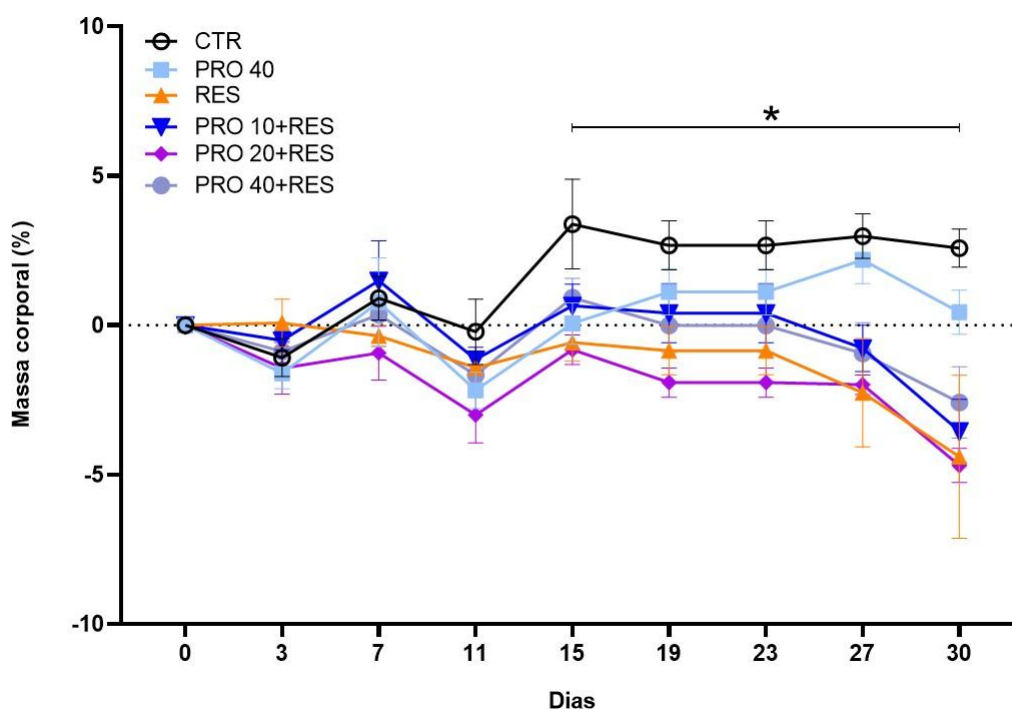


Figura 16: Efeito da administração crônica de propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) na perda de massa corporal induzida por reserpina. A redução da massa corporal induzida por reserpina, a partir do dia 15, não foi revertida pelo tratamento crônico de propranolol em nenhuma dose (10, 20, ou 40 mg/kg). Os valores expressos como média $\pm$ E. P. M. * $p < 0,05$ quando comparado ao CTR. (ANOVA de duas vias com medidas repetidas, seguida pelo pós-teste de Fisher LSD).

5.6. Imuno-histoquímica para tirosina hidroxilase sobre a administração crônica do propranolol em diferentes doses

5.6.1. Imuno-histoquímica para tirosina hidroxilase (TH⁺)

A ANOVA de uma via mostrou uma diferença significativa na imunorreatividade de TH⁺ nas regiões encefálicas da SNpc [$F(5, 21) = 4,171$; $p = 0,0087$] e na VTA [$F(5, 19) = 2,884$; $p = 0,0421$], mas não mostrou diferença no estriado [$F(5, 20) = 1,780$; $p = 0,1629$]. O pós-teste de Fisher revelou uma redução significativa na imunorreatividade de TH⁺ na SNpc do grupo RES em comparação aos grupos CTR, PRO20+RES e PRO40+RES ($p = 0,0007$, $p = 0,0075$, $p = 0,0346$, respectivamente), (**Figura 17A**). Na VTA, houve uma redução significativa na imunorreatividade de TH⁺ no grupo RES em comparação aos grupos CTR e PRO40+RES ($p = 0,0150$ e $p = 0,088$, respectivamente) (**Figura 17B**). No estriado, não houve diferença entre os grupos, (**Figura 17C**). O tratamento com propranolol impediu a redução na imunorreatividade de TH⁺ induzida por reserpina na SNpc, nas doses de 20 e 40 mg/kg, e em VTA, na dose 40 mg/kg.

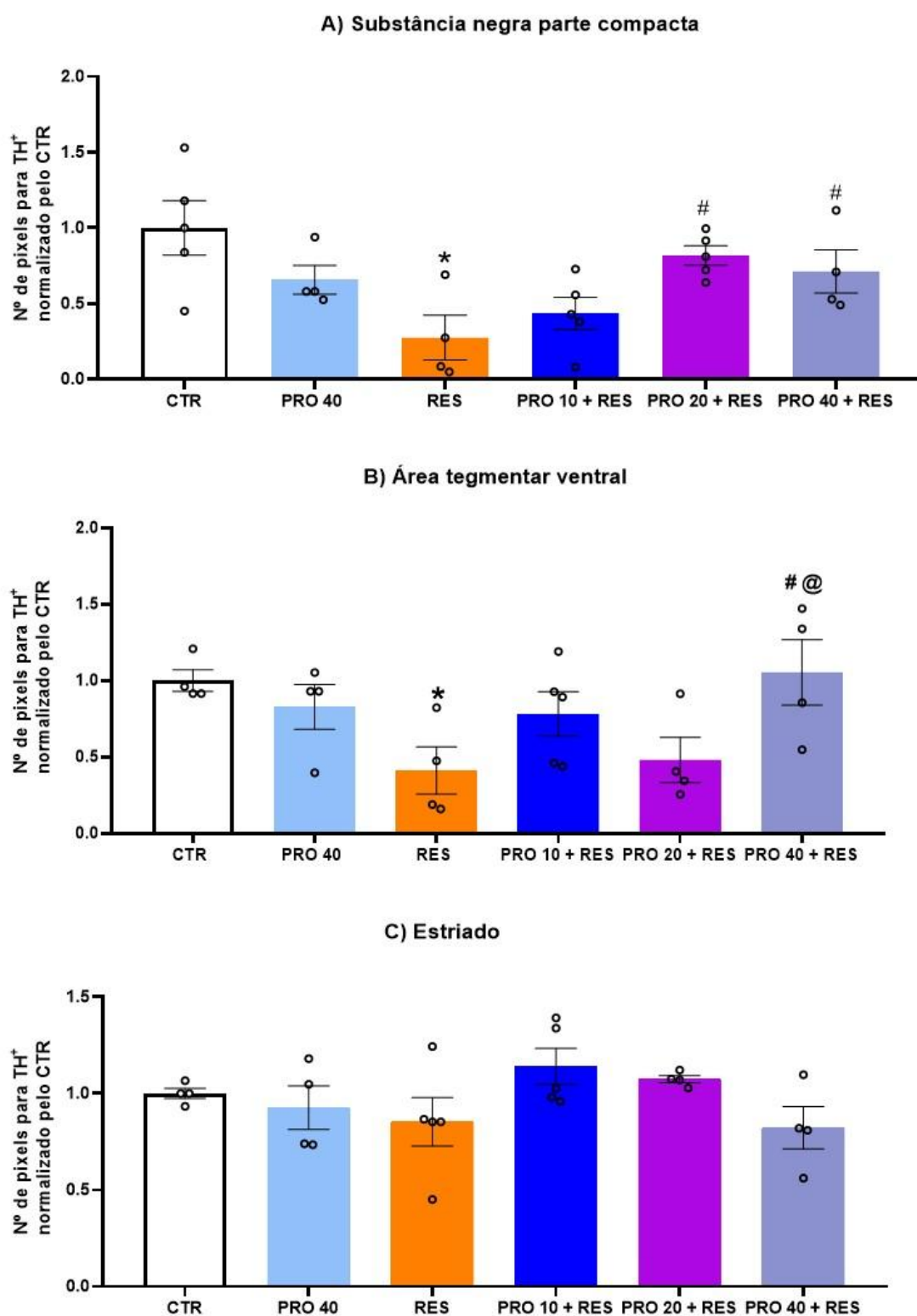


Figura 17: Efeito da administração crônica de propranolol (10, 20 e 40 mg/kg) na imunorreatividade tirosina hidroxilase (TH⁺). (A) Na SNpc, propranolol nas doses de 20 e 40 mg/kg impediu a redução na imunorreatividade de TH⁺ induzida por reserpina. (B) Em VTA, propranolol, apenas na dose 40 mg/kg, impediu a redução na imunorreatividade de TH⁺ induzida por reserpina. (C) No estriado, não houve diferença entre os grupos. Os valores foram expressos como média $\pm$ E. P. M. * $p < 0,05$ comparado ao grupo CTR; # $p < 0,05$ comparando ao grupo RES; @ $p < 0,05$ comparando o grupo PRO20+RES (ANOVA de uma via, seguida pelo pós-teste de Fisher LSD).

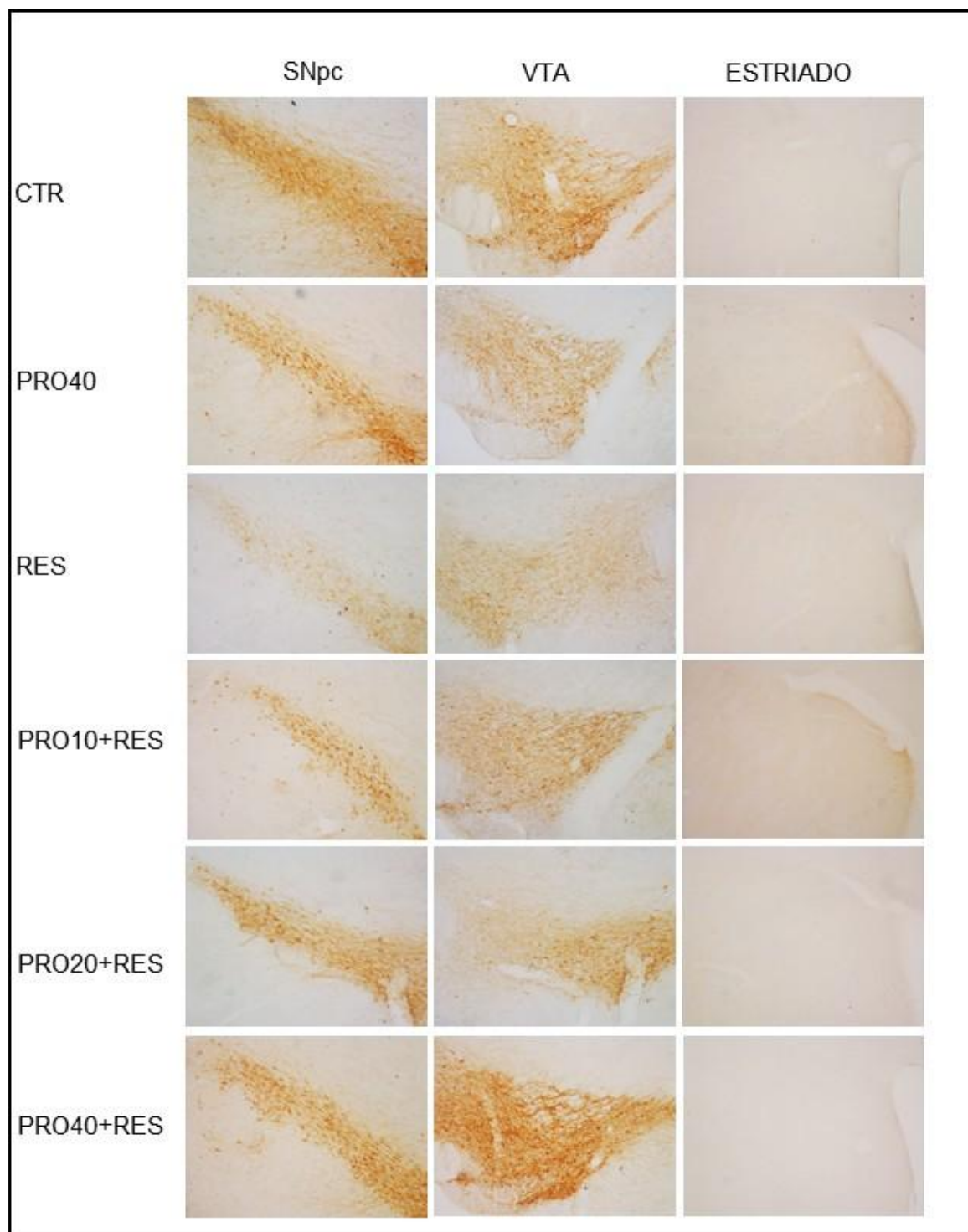


Figura 18: Imuno-histoquímica para tirosina hidroxilase (TH). Imagem representativa da marcação para imunorreatividade de TH nas áreas da substância negra parte compacta (SNpc), área tegmentar ventral (VTA) e estriado. CTR= controle; PRO 40= propranolol 40 mg/kg; RES= reserpina; PRO 10 + RES= propranolol 10 mg/kg + reserpina; PRO 20 + RES= propranolol 20 mg/kg + reserpina e PRO 40 + RES= propranolol 40 mg/kg + reserpina. Barra de escala 200µm.

6. DISCUSSÃO

No presente trabalho, avaliamos o efeito do tratamento crônico com propranolol (10, 20 ou 40 mg/kg) em alterações comportamentais e neuroquímicas em um modelo de parkinsonismo induzido por reserpina (0,1 mg/kg). Observamos que a administração do propranolol, em diferentes doses, atenuou o déficit motor, na catalepsia, e apenas a dose de 10 mg/kg aumentou o tempo de rearing, no campo aberto. Em MO, propranolol, nas doses de 10 e 40 mg/kg, reduziu o número de mastigação no vácuo, enquanto apenas a dose 10 mg/kg reduziu o tempo de tremor oral, na fase inicial do parkinsonismo. Além disso, propranolol, na dose de 10 mg/kg, reduziu o déficit cognitivo no teste de alternância espontânea. Em relação a imunorreatividade para TH⁺, observamos a administração de propranolol, nas doses de 20 e 40 mg/kg, preveniu contra a redução de TH⁺ na SNpc, enquanto apenas a dose de 40 mg/kg preveniu contra a redução de TH⁺ em VTA.

Estudos têm indicado que o uso crônico de propranolol pode aumentar o risco para a DP (Mittal *et al.*, 2017, Gernay, *et al.*, 2020). O propranolol é um betabloqueador adrenérgico não seletivo para os receptores β_1 e β_2 , os quais são expressos em diversas regiões do encéfalo (Al-Majed *et al.*, 2017; Black *et al.*, 1964). Estudos sugerem que o propranolol pode aumentar a expressão de α -syn, a qual está associada à neurodegeneração dopaminérgica e a manifestação de sintomas motores (Frei e Truong, 2022; Mittal K *et al.*, 2017; Rocha, Miranda, De e Sanders, 2018).

No presente estudo, o tratamento crônico com propranolol mostrou-se eficaz para alguns parâmetros motores e cognitivos. No entanto, houve grande variação nos resultados de acordo com as doses avaliadas. Nós observamos que o propranolol diminuiu o tempo de latência para iniciar o movimento, na catalepsia. Esse comportamento pode ser associado ao sintoma de bradicinesia em pacientes com DP (Bologna *et al.*, 2020; Paparella *et al.*, 2023). A bradicinesia está relacionada a um baixo nível de respostas excitatórias para desencadear a resposta motora (Bologna *et al.*, 2020). No entanto, um estudo recente mostrou que o propranolol aumenta a excitabilidade do córtex motor de pacientes com tremor essencial 4 horas após a administração (Miguel-Puga *et al.*, 2024). Além disso, a administração diária de propranolol (30 mg/kg) por 8 dias aumenta a síntese e atividade GABAérgica em ratos espontaneamente hipertensos, reduzindo a excitabilidade corticoespinhal e, consequentemente, atenuando o tremor em pacientes com tremor essencial

(Remiszewska *et al.*, 1992; Vogelnik Žakelj *et al.*, 2024). Além disso, o propranolol pode modular a expressão da subunidade GluA1 do receptor de glutamato no SNC durante a retenção da memória do medo condicionado, um mecanismo mediado pela reativação da sinalização adrenérgica. Esse processo envolve a ativação da PKA e da proteína quinase II dependente de cálcio, que regulam outros receptores por meio da fosforilação da subunidade GluA1. Nesse contexto, o propranolol reduziu essa reativação por meio do antagonismo dos receptores β -adrenérgicos (Zhou *et al.*, 2015), o que sugere uma possível atenuação dos sintomas motores. Com base nesses achados, acreditamos que o propranolol possa modular a atividade dos interneurônios GABAérgicos no estriado e a expressão de receptores glutamatérgicos no córtex motor, aumentando a excitabilidade cortical e melhorando o desempenho motor.

Também observamos que o propranolol não afetou a atividade locomotora dos animais, e apenas a dose de 10 mg/kg aumentou o tempo de rearing (comportamento de levantar-se). O comprometimento da marcha, do movimento de caminhada e do equilíbrio em indivíduos com DP envolve diversas regiões encefálicas, incluindo núcleos estriatais, subtalâmicos, cerebelares e corticais, as quais são controladas por vários sistemas de neurotransmissores (Mirelman *et al.*, 2019). A literatura indica que o propranolol pode reduzir sintomas motores sem afetar a atividade locomotora (Angrini, Leslie e Shephard, 1998; Zhou *et al.*, 2022). Acreditamos que a expressão dos receptores beta-adrenérgicos em diferentes grupos neuronais e regiões encefálicas, aliada à administração crônica de propranolol, pode modular a síntese e liberação de neurotransmissores, contribuindo para atenuação dos sintomas da DP.

O tremor é um dos sintomas mais evidentes na DP, denominado como um movimento involuntário e rítmico e ainda não tem uma fisiologia definida, e pode se apresentar de vários tipos, como tremor postural ou de repouso (Bloem *et al.*, 2016; Pasquini *et al.*, 2018). Os MO, mastigação no vácuo e tremor oral, assemelham-se aos movimentos involuntários observados na DP, e em nosso estudo, observamos que o propranolol, apenas na dose de 10 mg/kg, reduziu esses parâmetros em uma fase mais inicial do parkinsonismo enquanto a dose de 40 mg/kg reduziu a mastigação no vácuo na fase mais avançada. No entanto, curiosamente a dose de 20 mg/kg não teve influência nestes parâmetros. Nossos resultados corroboram estudos que

mostram a eficácia do propranolol no tratamento do tremor de repouso e ação (Pirker *et al.*, 2023; Zhou *et al.*, 2022).

Uma hipótese a ser considerada é a possível ocorrência de sintomas motores da DP fora dos gânglios da base, envolvendo a ativação do circuito cerebelo-tálamo-cortical, mais relacionada com o tremor postural (Black *et al.*, 1964; Zhou *et al.*, 2022). Além disso, o LC emite projeções noradrenérgicas para esse circuito e pode intensificar o tremor por meio da liberação exacerbada de noradrenalina, além de modular vias de neurotransmissores, como a GABAérgica e a glutamatérgica, e a atividade dos canais de sódio (Braak *et al.*, 2003; Dirkx *et al.*, 2016; Isaias *et al.*, 2012; Zach *et al.*, 2017; Ziemann *et al.*, 2015).

Adicionalmente, o propranolol tem sido associado à melhora da discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários induzidos pela levodopa (Barnum *et al.*, 2012). Duas hipóteses que podem explicar esse efeito: primeiro, a ativação aumentada do sistema noradrenérgico por estímulos externos em indivíduos em uso de levodopa, que pode ser atenuada pelo bloqueio dos receptores β -adrenérgicos pelo propranolol; segundo, a ação do propranolol em regiões do estriado, onde há uma alta densidade de receptores β -adrenérgicos (Carpentier *et al.*, 1996).

Apesar da DP ser considerada uma desordem motora, estudos mostram que os pacientes da doença apresentam comprometimento cognitivo tanto na fase prodrômica quanto na fase avançada da doença (Ramos e Machado, 2021; Wallace *et al.*, 2022). Neste estudo, a reserpina diminuiu o número total de alterações, o que pode estar relacionado com uma redução motivacional, uma vez que pacientes com a DP apresentam menor comportamento motivacional (Thompson *et al.*, 2023).

Em relação a taxa de alteração espontânea, observamos que o tratamento com propranolol na dose de 10 mg/kg melhorou a memória operacional, ou memória de trabalho, dos animais induzidos ao parkinsonismo com reserpina. Esse resultado corrobora os achados de Ernst *et al.*, (2016), os quais mostram que o propranolol melhora o tempo de reação a pequenas ameaças. Ohno *et al.*, (1997), relata que o propranolol na dose de 10 mg/kg não prejudica a memória de trabalho de ratos, isso pode estar relacionado com a interação entre os sistemas noradrenérgico e colinérgico na região do hipocampo, região envolvida com a regulação dos processos envolvendo a memória de trabalho. Além disso, a memória de trabalho é processada

em outras áreas encefálicas, especialmente no córtex pré-frontal, onde a acetilcolina, principal neurotransmissor envolvido nas funções cognitivas, desempenha um papel fundamental nesse tipo de memória (Zhou *et al.*, 2011). No entanto, outro estudo, mostrou que o propranolol (80 mg) prejudica a memória de trabalho de participantes que foram submetidos a tarefas de distrações emocionais, como a tarefa emocional de Sternberg, possivelmente o propranolol pode ter diminuído componentes de excitação relacionados com aspectos emocionais, já que, a noradrenalina está envolvida com esse tipo de comportamento (Oei *et al.*, 2010). Por outro lado, o propranolol também é utilizado para tratamento de memórias emocionais envolvidas com ansiedade e medo (Archer *et al.*, 2025; Garakani *et al.*, 2020), o que pode influenciar positivamente na memória de trabalho.

A memória de trabalho é responsável por armazenar informações de curto prazo, e está muito envolvida com o controle da atenção (Robinson, 2012). O sistema noradrenérgico se projeta para todo o encéfalo, principalmente para regiões envolvidas no processamento da memória e da atenção (Berridge e Waterhouse, 2003). Além disso, a ativação de receptores β -adrenérgicos inibe neurônios GABAérgicos facilitando a ativação de receptores de NMDA e assim favorecendo a excitabilidade neuronal, processo importante na aquisição de memória e na aprendizagem (Lei *et al.*, 2007). Dessa forma, a redução na liberação de NE prejudica o desempenho cognitivo, afetando a atenção e a memória de trabalho (Unsworth e Robison, 2017).

Além dos sintomas não motores já citados, a perda de massa corporal é um sintoma comum na DP, que está associada a ageusia (perda do paladar) e a hipogeusia (diminuição da sensibilidade do paladar) (Tarakad e Jankovic, 2017). No presente estudo, o tratamento com propranolol não impediu a perda de massa corporal induzida pela reserpina. Nossos resultados são consistentes com a literatura, uma vez que não mostram uma relação entre o uso de propranolol e a variação de massa corporal (Sechi, Dardis e Bembi, 2012).

A DP é caracterizada pela neurodegeneração dopaminérgica e depleção de DA na via nigroestriatal. No modelo de parkinsonismo induzido por reserpina, está bem consolidada a redução da expressão da enzima TH, envolvida na síntese de DA (Bispo *et al.*, 2019; Lins *et al.*, 2018; Melo *et al.*, 2022). No presente estudo, observamos que o tratamento com propranolol preveniu a redução de neurônios expressando TH⁺ na

SNpc (doses de 20 e 40 mg/kg) e em VTA (dose de 40 mg/kg), corroborando estudos anteriores onde mostram que o propranolol aumenta a expressão gênica e a expressão da TH⁺ (Peters e Mazurkiewicz-Kwilecki, 1975; Tibensky *et al.*, 2021).

Levamos em consideração que os níveis de NE aumentam no cérebro em resposta ao estresse, e é um neurotransmissor central dos processos neuroinflamatórios, devido a ativação de células gliais (Sugama *et al.*, 2019). Agonistas β 2-adrenérgicos inibem a via do NFkB promovendo efeito anti-inflamatórios e neuroprotetor (Gleeson *et al.*, 2010; Ryan *et al.*, 2013), e consequentemente antagonistas impediriam esse efeito. No entanto, propranolol não influencia o dano dopaminérgico e parece exercer efeito neuroprotetor (Peters e Mazurkiewicz-Kwilecki, 1975; Tibensky *et al.*, 2021).

Acreditamos que o propranolol possa proteger os neurônios dopaminérgicos através da modulação de mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes. Estudos mostram que o propranolol pode aumentar a ativação de macrófagos na sua forma anti-inflamatória, influenciar a expressão de CD163, CD206 e IL-10, proteínas responsáveis pela modulação da resposta imune e anti-inflamatória, respectivamente (Abdin, Soliman e Saied, 2014). Além disso, através da mobilização dos macrófagos, o propranolol pode aumentar a ativação do Nrf2 (*Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), um fator de transcrição envolvido no aumento da expressão de proteínas antioxidantes associados na regulação de respostas citoprotetoras (Maccari *et al.*, 2024). Uma vez que o excesso de estresse oxidativo está relacionado à morte de neurônios na DP (Maccari *et al.*, 2024; Mohammed, Tadros e George, 2024), a produção de antioxidante, mediada por Nrf2, pode prevenir a neurodegeneração dopaminérgica.

Neste estudo, curiosamente, não observamos redução significativa de TH⁺ no estriado dos animais tratados com reserpina, diferente de outros estudos com o mesmo protocolo (Bispo *et al.*, 2019; Lins *et al.*, 2018; Melo *et al.*, 2022). Supomos que os danos desta região, que devido ao processamento do tecido, bem como o baixo número de animais analisados na imuno-histoquímica tenha influenciado a ausência de diferença entre os grupos.

Em suma, observamos que no teste de catalepsia houve uma redução do dano motor induzido pela reserpina de forma dose dependente. Porém, em relação aos

demais testes comportamentais, observamos que o tratamento com o propranolol na dose de 10 mg/kg mostrou-se mais eficaz. Entretanto, o tratamento do propranolol nas doses de 20 e 40 mg/kg mostrou-se neuroprotetor contra a depleção de tirosina hidroxilase em núcleos dopaminérgicos. Estes resultados mostram que o propranolol pode atuar no SNC modulando vias excitatórias e inibitórias atenuando sintomas parkinsonianos. Contudo, estudos adicionais são necessários para compreender os mecanismos envolvidos no efeito protetor do propranolol no parkinsonismo induzido por reserpina.

7. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que o tratamento crônico com propranolol atenua déficits motores e não motores, além de prevenir contra a redução de tirosina hidroxilase no modelo de parkinsonismo induzidos por reserpina. Esses achados sugerem uma possível ação neuroprotetora do propranolol, contrariando a hipótese de que o uso crônico do propranolol possa aumentar os riscos para a DP.

No entanto, nossos dados apontam que a eficácia do propranolol parece ser dose-dependente na catalepsia e na substância negra compacta, diferente dos outros parâmetros. Essa relação reforça a necessidade de estudos adicionais para compreender a os mecanismos neuroprotetores do propranolol na progressão da DP.

REFERÊNCIAS

- ABDIN, A. A.; SOLIMAN, N. A.; SAIED, E. M. Effect of propranolol on IL-10, visfatin, Hsp70, iNOS, TLR2, and survivin in amelioration of tumor progression and survival in Solid Ehrlich Carcinoma-bearing mice. **Pharmacological Reports**, v. 66, n. 6, p. 1114–1121, 2014.
- AFONSO, H.; TEIVE, G. Charcot's paradox. n. November, p. 590–593, 2018.
- AL-MAJED, A. A.; BAKHEIT, A. H. H.; ABDEL AZIZ, H. A.; ALAJMI, F. M.; ALRABIAH, H. Propranolol. *Em: Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. [s.l.] Academic Press Inc., 2017a. v. 42p. 287–338.
- ANGRINI, M.; LESLIE, J. C.; SHEPHARD, R. A. Effects of propranolol, buspirone, pCPA, reserpine, and chlordiazepoxide on open-field behavior. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 59, n. 2, p. 387–397, 1998.
- ARCHER, C.; WILES, N.; KESSLER, D.; TURNER, K.; CALDWELL, D. M. Beta-blockers for the treatment of anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 368, n. March 2024, p. 90–99, 2025.
- BARNUM, C. J.; BHIDE N.; LINDENBACH D.; SURRENA A. M.; GOLDENBERG A. A.; TIGNOR S.; KLIOUEVA A.; WALTERS H.; BISHOP C. Effects of noradrenergic denervation on L-DOPA induced dyskinesia and its treatment by α - and β -adrenergic receptor antagonists in hemiparkinsonian rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 100, n. 3, p. 607-615, 25 set. 2011.
- BEAULIEU, J. M.; GAINETDINOV, R. R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. **Pharmacological Reviews**, v. 63, n. 1, p. 182–217, 2011.
- BERGANZO, K.; TIJERO, B.; GONZÁLEZ-EIZAGUIRRE, A.; SOMME, J.; LEZCANO, E.; GABILONDO, I.; FERNANDEZ, M.; ZARRANZ, J. J.; GÓMEZ-ESTEBAN, J. C. Síntomas no motores y motores en la enfermedad de Parkinson y su relación con la calidad de vida y los distintos subgrupos clínicos. **Neurologia**, v. 31, n. 9, p. 585–591, 2016.
- BERGER, B.; TASSIN, J. P.; BLANC, G.; MOYNE, M. A.; THIERRY, A. M. Histochemical confirmation for dopaminergic innervation of the rat cerebral cortex after destruction of the noradrenergic ascending pathways. **Brain Research**, v. 81, n. 2, p. 332–337, 1974.
- BERRIDGE, C. W.; WATERHOUSE, B. D. The locus coeruleus-noradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. **Brain Research Reviews**, v. 42, n. 1, p. 33–84, 2003a.
- BERRIOS, G. E. Introdução à “Paralisia agitante”, de James Parkinson (1817). **Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental**, v. 19, n. 1, p. 114–121, 2016.
- BHIDAYASIRI, R.; CHAUDHURI, K.; LEWITT, P.; MARTIN, A.; BOONPANG, K.; LAAR, V. T. Effective delivery of apomorphine in the management of Parkinson disease: practical considerations for clinicians and Parkinson nurses. **Clin Neuropharmacol**. V 38. p 89-103, junho de 2015.

- BISPO, J. M. M.; MELO, J. E. C.; GOIS, A. M.; LEAL, P. C.; LINS, L. C. R. F.; SOUZA, M. F.; MEDEIROS, K. A. A. L.; RIBEIRO, A. M.; SILVA, R. H.; MARCHIORO, M.; SANTOS, J. R. Sex differences in the progressive model of parkinsonism induced by reserpine in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 363, n. January, p. 23–29, 2019.
- BLACK, J. W.; CROWTHER, A. F.; SHANKS, R. G.; SMITH, L. H.; DORNHORST, A. C. A New Adrenergic Beta-Receptor Antagonist. **The Lancet**, v. 283, n. 7342, p. 1080–1081, 1964a.
- BLAUWENDRAAT, C.; NALLS, M. A.; SINGLETON, A. B. The genetic architecture of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 2, p. 170–178, 2020.
- BLOEM, B. R.; MARINUS, J.; ALMEIDA, Q.; DIBBLE, L.; NIEUWBOER, A.; POST, B.; RUZICKA, E.; GOETZ, C.; STEBBINS, G.; MARTINEZ-MARTIN, P.; SCHRAG, A. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. **Movement Disorders**, v. 31, n. 9, p. 1342–1355, 2016.
- BOLOGNA, M.; PAPARELLA, G.; FASANO, A.; HALLETT, M.; BERARDELLI, A. Evolving concepts on bradykinesia Bradykinesia : terminology and clinical aspects. n. 2019, 2020.
- BRAAK, H.; TREDICI, K. DEL; RÜB, U.; VOS, R. A. I. DE; JANSEN STEUR, E. N. H.; BRAAK, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 24, n. 2, p. 197–211, 2003a.
- BRIGO, F.; ERRO, R.; MARANGI, A.; BHATIA, K.; TINAZZI, M. Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and investigations. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 20, n. 8, p. 808–814, 2014.
- BROMBERG-MARTIN, E. S.; MATSUMOTO, M.; HIKOSAKA, O. Dopamine in Motivational Control: Rewarding, Aversive, and Alerting. **Neuron**, v. 68, n. 5, p. 815–834, 2010.
- BURBULLA, L. F. *et al.* Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. **Science**, v. 357, n. 6357, p. 1255–1261, 22 set. 2017.
- BURRÉ, J.; SHARMA, M.; TSETSENIS, T.; BUCHMAN, V.; ETHERTON, M.; SÜDHOF, T. C. **α -Synuclein Promotes SNARE-Complex Assembly in vivo and in vitro.** [s.l: s.n.].
- CAMPÊLO, C. L. C.; SANTOS, J. R.; SILVA, A. F.; DIERSCHNABEL, A. L.; PONTES, A.; CAVALCANTE, J. S.; RIBEIRO, A. M.; SILVA, R. H. Exposure to an enriched environment facilitates motor recovery and prevents short-term memory impairment and reduction of striatal BDNF in a progressive pharmacological model of parkinsonism in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 328, n. April, p. 138–148, 2017.
- CARBONE, F.; DJAMSHIDIAN, A.; SEPPI, K. Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New formulations. **CNS Drugs**. v. 33(9): 905-918. September de 2019.

CARPENTIER, A. F.; BONNET, A. M.; VIDAILHET, M. AGID, Y. Improvement of levodopa-induced dyskinesia by propranolol in Parkinson's disease. **Neurology**. v. 46(6): 1548-51. Junho de 1996.

CHENG, J.; XIE, W.; CHEN, Y.; SUN, Y.; GONG, L.; WANG, H.; LI, C.; ZHANG, Y. Drug resistance mechanisms in dopamine agonist-resistant prolactin pituitary neuroendocrine tumors and exploration for new drugs. **Drug Resistance Updates**, v. 73, n. January, p. 101056, 2024.

CHIARA, G. DI; IMPERATO, A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 85, n. 14, p. 5274–5278, 1988.

CHURCH, F. C. Review treatment options for motor and non-motor symptoms of parkinson's disease. **Biomolecules**, v. 11, n. 4, 2021.

CONNOLLY, B. S.; LANG, A. E. **Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review**JAMA American Medical Association, 23 abr. 2014.

COON, E. A.; CUTSFORTH-GREGORY, J. K.; BENARROCH, E. E. Neuropathology of Autonomic Dysfunction in Synucleinopathies Central Autonomic Network. v. 33, n. 3, p. 349–358, 2018.

CURRIE, L. J.; HARRISON, M. B.; TRUGMAN, J. M.; BENNETT, J. P.; WOOTEN, G. F. Postmenopausal estrogen use affects risk for Parkinson disease. **Archives of Neurology**, v. 61, n. 6, p. 886–888, 2004.

DAHODWALA, N.; PEI, Q.; SCHMIDT, P. Sex Differences in the Clinical Progression of Parkinson's Disease. **JOGNN - Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing**, v. 45, n. 5, p. 749–756, 2016.

DALLÉRAC, G. *et al.* Dopaminergic neuromodulation of prefrontal cortex activity requires the NMDA receptor coagonist D-serine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 118, n. 23, p. 1–9, 2021.

DANYU, L.; YANRAN, L.; XIUNA, J.; YING, C.; SUDAN, P.; TIANEN, Z.; ZHIFEN, Z.; DEZHI, Z.; KAIXUN, H.; YINGYU, X.; ENXIANG, T. α -Synuclein induced mitochondrial dysfunction via cytochrome c oxidase subunit 2 in SH-SY5Y cells. **Experimental Cell Research**, v. 378, n. 1, p. 57–65, 2019.

DENG, H.; WANG, P.; JANKOVIC, J. The genetics of Parkinson disease. **Ageing Research Reviews**, v. 42, p. 72–85, 2018.

DHANA, K. *et al.* Healthy lifestyle and life expectancy with and without Alzheimer's dementia: Population based cohort study. **The BMJ**, 2022a.

DICKSON, D. W. Neuropathology of Parkinson disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 46, n. Suppl 1, p. S30–S33, 2018.

DICKSON, D. W.; BRAAK, H.; DUDA, J. E.; DUYCKAERTS, C.; GASSER, T.; HALLIDAY, G. M.; HARDY, J.; LEVERENZ, J. B.; TREDICI, K. DEL; WSZOLEK, Z. K.; LITVAN, I. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 12, p. 1150–1157, 2009.

- DIJKSTRA, A. A.; VOORN, P.; BERENDSE, H. W.; GROENEWEGEN, H. J.; ROZEMULLER, A. J. M.; BERG, W. D. J. VAN DE. Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 29, n. 10, p. 1244–1251, 2014.
- DIRKX, M. F.; OUDEN, H. DEN; AARTS, E.; TIMMER, M.; BLOEM, B. R.; TONI, I.; HELMICH, R. C. The cerebral network of parkinson's tremor: An effective connectivity fMRI study. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 19, p. 5362–5372, 2016.
- DOHLMAN, H. G.; THORNER, J.; CARON, M. G.; LEFKOWITZ, R. J. Model systems for the study of seven-transmembrane-segment receptors. **Annual Review of Biochemistry**, v. 60, p. 653–688, 1991.
- DOVONOU, A.; BOLDUC, C.; SOTO LINAN, V.; GORA, C.; PERALTA, M. R.; LÉVESQUE, M. Animal models of Parkinson's disease: bridging the gap between disease hallmarks and research questions. **Translational Neurodegeneration**, v. 12, n. 1, p. 1–25, 2023.
- ELSWORTH, J. D. **Parkinson's disease treatment: past, present, and future** *Journal of Neural Transmission* Springer, , 1 maio 2020.
- ERNST, M.; LAGO, T.; DAVIS, A.; GRILLON, C. The effects of methylphenidate and propranolol on the interplay between induced-anxiety and working memory. **Psychopharmacology**, v. 233, n. 19–20, p. 3565–3574, 1 out. 2016.
- FARIA, S. M.; FABRÍCIO, D.; TUMAS, V.; CASTRO, P. C.; PONTI, M. A.; HALLAK, J. E.; ZUARD, A. W.; CRIPPA, J. A. S.; CHAGAS, M. H. N. Effect of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a simulated public speaking test in patients with Parkinson's disease. **Journal of Psychopharmacol.** v. 34(2): 189-196. February de 2020.
- FEIGIN, V. L. *et al.* Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 11, p. 877–897, 2017.
- FEIGIN, V. L. *et al.* Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 5, p. 459–480, 2019.
- FERESHTEHNEJAD, S. M.; YAO, C.; PELLETIER, A.; MONTPLAISIR, J. Y.; GAGNON, J. F.; POSTUMA, R. B. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: A prospective study. **Brain**, v. 142, n. 7, p. 2051–2067, 2019.
- FERNANDES, V. S.; SANTOS, J. R.; LEÃO, A. H. F. F.; MEDEIROS, A. M.; MELO, T. G.; IZÍDIO, G. S.; CABRAL, A.; RIBEIRO, R. A.; ABÍLIO, V. C.; RIBEIRO, A. M.; SILVA, R. H. Repeated treatment with a low dose of reserpine as a progressive model of Parkinson's disease. **Behavioural Brain Research**, v. 231, n. 1, p. 154–163, 2012.
- FERRAZZOLI, D.; ORTELLI, P.; CUCCA, A.; BAKDOUNES, L.; CANESI, M.; VOLPE, D. Motor-cognitive approach and aerobic training: a synergism for rehabilitative intervention in Parkinson's disease. **Neurodegenerative Disease Management**, v. 10, n. 1, p. 41–55, 2020a.

FRANCO, A. P. DEL; NEWMAN, E. A. Astrocyte β -adrenergic receptor activity regulates NMDA receptor signaling of medial prefrontal cortex pyramidal neurons. **Journal of Neuroscience**, v. 44, n. 2, p. 1–12, 2024.

FREI, K.; TRUONG, D. D. Medications used to treat tremors. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 435, n. November 2021, p. 120194, 2022.

GARAKANI, A.; MURROUGH, J. W.; FREIRE, R. C.; THOM, R. P.; LARKIN, K.; BUONO, F. D.; IOSIFESCU, D. V. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, n. December, p. 1–21, 2020.

GARCIA-REITBÖCK, P. *et al.* SNARE protein redistribution and synaptic failure in a transgenic mouse model of Parkinson's disease. **Brain**, v. 133, n. 7, p. 2032–2044, 2010a.

GARDNER, R. C.; BYERS, A. L.; BARNES, D. E.; LI, Y.; BOSCARDIN, J.; YAFFE, K. Mild TBI and risk of Parkinson disease: A Chronic Effects of Neurotrauma Consortium Study. **Neurology**, v. 90, n. 20, p. E1771–E1779, 2018.

GERMAY, S. DE; CONTE, C.; RASCOL, O.; MONTASTRUC, J. L.; LAPEYRE-MESTRE, M. β -Adrenoceptor Drugs and Parkinson's Disease: A Nationwide Nested Case–Control Study. **CNS Drugs**, v. 34, n. 7, p. 763–772, 2020a.

GHOSH, D.; MONDAL, M.; MOHITE, G. M.; SINGH, P. K.; RANJAN, P.; ANOOP, A.; GHOSH, S.; JHA, N. N.; KUMAR, A.; MAJI, S. K. The parkinson's disease-associated H50Q mutation accelerates α -synuclein aggregation in vitro. **Biochemistry**, v. 52, n. 40, p. 6925–6927, 8 out. 2013.

GIGANTE, A. F.; PELLICCIARI, R.; ILICETO, G.; LIUZZI, D.; MANCINO, P. V.; CUSTODERO, G. E.; GUIDO, M.; LIVREA, P.; DEFAZIO, G. Rest tremor in Parkinson's disease: Body distribution and time of appearance. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 375, p. 215–219, 2017.

GLEESON, L. C.; RYAN, K. J.; GRIFFIN, É. W.; CONNOR, T. J.; HARKIN, A. The β 2-adrenoceptor agonist clenbuterol elicits neuroprotective, anti-inflammatory and neurotrophic actions in the kainic acid model of excitotoxicity. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 24, n. 8, p. 1354–1361, 2010.

GLORIA KANG GJ., ET AL. The effects of methylphenidate and propranolol on the interplay between induced-anxiety and working memory. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 1, p. 139–148, 2018.

GOEDERT, M.; JAKES, R.; SPILLANTINI, M. G. The Synucleinopathies: Twenty Years on. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 7, n. s1, p. S53–S71, 2017.

GOIS, A. M. DE et al. β -2 agonist and antagonist adrenoceptors induce neuroprotection in a progressive model of parkinsonism. **Neuropharmacology**, v. 271, p. 110386, jun. 2025.

GOLDMAN, J. G.; POSTUMA, R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. **Current Opinion in Neurology**, v. 27, n. 4, p. 434–441, 2014.

GOLDMAN, S. M.; MAREK, K.; OTTMAN, R.; MENG, C.; COMYNS, K.; CHAN, P.; MA, J.; MARRAS, C.; LANGSTON, J. W.; ROSS, G. W.; TANNER, C. M.

Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. **Annals of Neurology**, v. 85, n. 4, p. 600–605, 2019.

GOODMAN, A. M.; LANGNER, B. M.; JACKSON, N.; ALEX, C.; MCMAHON, L. L. Heightened hippocampal β -adrenergic receptor function drives synaptic potentiation and supports learning and memory in the TgF344-AD rat model during prodromal Alzheimer's disease. **Journal of Neuroscience**, v. 41, n. 26, p. 5747–5761, 2021.

GOWERS, W. This is a reproduction of a library book that was digitized by Google as part of an ongoing effort to preserve the information in books and make it universally accessible. <https://books.google.com>. [s.l.: s.n.]. v. I

GRONICH, N.; ABERNETHY, D. R.; AURIEL, E.; LAVI, I.; RENNERT, G.; SALIBA, W. β 2-adrenoceptor agonists and antagonists and risk of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 33, n. 9, p. 1465–1471, 2018a.

HAAXMA, C. A.; BLOEM, B. R.; BORM, G. F.; OYEN, W. J. G.; LEENDERS, K. L.; ESHUIS, S.; BOOIJ, J.; DLUZEN, D. E.; HORSTINK, M. W. I. M. Gender differences in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 78, n. 8, p. 819–824, 2007.

HEDERA, P. Emerging strategies in the management of essential tremor. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 10, n. 2, p. 137–148, 2017.

HEIMRICH, K. G.; SCHÖNENBERG, A.; PRELL, T. Social deprivation and exclusion in Parkinson's disease: a cross-sectional and longitudinal study. **BMJ Open**, v. 13, n. 12, p. 1–9, 2023.

HOGELING, M.; ADAMS, S.; WARGON, O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. **Pediatrics**, v. 128, n. 2, 2011.

HOLDORFF, B. Friedrich Heinrich Lewy (1885–1950) and His Work. **Journal of the History of the Neurosciences**, v. 10, n. 3, p. 19–28, 2002.

HOPFNER, F.; DEUSCHL, G. Correction to: Managing Essential Tremor. **Neurotherapeutics**, v. 18, n. 3, p. 2132, 2021.

HUNTER. COMBINED TREATMENT OF PARKINSONISM WITH L-DOPA AND AMANTADINE. v. 1966, p. 1970, 1970.

HU, X. L.; SONG, Q.; LI, X.; LI, D. D.; ZHANG, Q.; MENG, W. H.; ZHAO, Q. C. Neuroprotective effects of Kukoamine A on neurotoxin-induced Parkinson's model through apoptosis inhibition and autophagy enhancement. **Neuropharmacology**, v. 117, p. 352–363, 2017.

ISAIAS, I. U.; MARZEGAN, A.; PEZZOLI, G.; MAROTTA, G.; CANESI, M.; BIELLA, G. E. M.; VOLKMANN, J.; CAVALLARI, P. A role for locus coeruleus in Parkinson tremor. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 5, n. JANUARY 2012, p. 1–7, 2012.

JAKES, R.; SPILLANTINI, M. G.; GOEDERT, M. Identification of two distinct synucleins from human brain. **FEBS Letters**, v. 345, n. 1, p. 27–32, 1994.

JANKOVIC, J. Disease-oriented approach to botulinum toxin use. **Toxicon**. v. 54(5):614-23. October, 2009.

JEFRI, M. *et al.* Stimulation of L-type calcium channels increases tyrosine hydroxylase and dopamine in ventral midbrain cells induced from somatic cells. **Stem Cells Translational Medicine**, v. 9, n. 6, p. 697–712, 2020.

JIA, F.; FELLNER, A.; KUMAR, K. R. Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. **Genes**, v. 13, n. 3, 2022.

JIN, M. *et al.* DOPAnization of tyrosine in α -synuclein by tyrosine hydroxylase leads to the formation of oligomers. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2022.

JOST, W. H.; REICHMANN, H. "An essay on the shaking palsy" 200 years old. **Journal of Neural Transmission**, v. 124, n. 8, p. 899–900, 2017.

KALIA, L. V.; LANG, A. E. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 386, n. 9996, p. 896–912, 2015.

KOREN, G.; NORTON, G.; RADINSKY, K.; SHALEV, V. Chronic Use of β -Blockers and the Risk of Parkinson's Disease. **Clinical Drug Investigation**, 2019.

LANDECK, N.; MAZZA, M. C.; DUFFY, M.; BISHOP, C.; SORTWELL, C. E.; COOKSON, M. R. Vectors to Study Parkinson's Disease. 2022.

LAUTENSCHLÄGER, J. *et al.* C-terminal calcium binding of α -synuclein modulates synaptic vesicle interaction. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, 2018a.

LEAL, P. C.; BISPO, J. M. M.; ENGELBERTH, R. C. G. J.; KAYO, K. D.; MEURER, Y. R.; RIBEIRO, A. M.; SILVA, R. H.; MARCHIORO, M.; SANTOS, J. R. Serotonergic dysfunction in a model of parkinsonism induced by reserpine. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 96, p. 73–78, 2019.

Leão AH, Sarmento-Silva AJ, Santos JR, Ribeiro AM, Silva RH. Molecular, Neurochemical, and Behavioral Hallmarks of Reserpine as a Model for Parkinson's Disease: New Perspectives to a Long-Standing Model. **Brain Pathol.** 2015

LEÃO, A. H. F. F.; MEURER, Y. S. R.; SILVA, A. F. DA; MEDEIROS, A. M.; CAMPÊLO, C. L. C.; ABÍLIO, V. C.; ENGELBERTH, R. C. G. K.; CAVALCANTE, J. S.; IZÍDIO, G. S.; RIBEIRO, A. M.; SILVA, R. H. Spontaneously hypertensive rats (SHR) are resistant to a reserpine-induced progressive model of Parkinson's disease: Differences in motor behavior, tyrosine hydroxylase and α -synuclein expression. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, n. MAR, p. 1–13, 2017.

LEE, K. IL; KIM, M. J.; KOH, H.; LEE, J. I.; NAMKOONG, S.; OH, W. K.; PARK, J. The anti-hypertensive drug reserpine induces neuronal cell death through inhibition of autophagic flux. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 462, n. 4, p. 402–408, 2015.

LEI, S.; DENG, P. Y.; PORTER, J. E.; SHIN, H. S. Adrenergic facilitation of GABAergic transmission in rat entorhinal cortex. **Journal of Neurophysiology**, v. 98, n. 5, p. 2868–2877, 2007.

LI, S.; LIU, Y.; LU, S.; XU, J.; LIU, X.; YANG, D.; YANG, Y.; HOU, L.; LI, N. A crazy trio in Parkinson's disease: metabolism alteration, α -synuclein aggregation, and oxidative stress. **Molecular and cellular Biochemistry**. v. 480: p 139-157. April 2024.

LI, J.; WEI, Y.; ZHOU, J.; ZOU, H.; MA, L.; LIU, C.; XIAO, Z.; LIU, X.; TAN, X.; YU, T.; CAO, S. Activation of locus coeruleus-spinal cord noradrenergic neurons alleviates neuropathic pain in mice via reducing neuroinflammation from astrocytes and microglia in spinal dorsal horn. **Journal of Neuroinflammation**, v. 19, n. 1, p. 1–19, 2022.

LILL, C. M. Genetics of Parkinson's disease. **Molecular and Cellular Probes**, v. 30, n. 6, p. 386–396, 2016.

LIN, J. C.; LIN, C. S.; HSU, C. W.; LIN, C. L.; KAO, C. H. Association between Parkinson's disease and inflammatory bowel disease: A nationwide Taiwanese retrospective cohort study. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 22, n. 5, p. 1049–1055, 2016.

LINS, L. C. R. F.; SOUZA, M. F.; BISPO, J. M. M.; GOIS, A. M.; MELO, T. C. S.; ANDRADE, R. A. S.; QUINTANS-JUNIOR, L. J.; RIBEIRO, A. M.; SILVA, R. H.; SANTOS, J. R.; MARCHIORO, M. Carvacrol prevents impairments in motor and neurochemical parameters in a model of progressive parkinsonism induced by reserpine. **Brain Research Bulletin**, v. 139, n. February, p. 9–15, 2018.

LOHR, K. M.; BERNSTEIN, A. I.; DUNN, A. R.; LAZO, C. R.; ALTER, S. P.; WANG, M. LI, Y.; FAN, X.; HESS, E. J.; YI, H.; VECCHIO, L. M.; GOLDSTEIN, D. S.; GUILLOT, T. S.; SALAHPOUR, A.; MILLER, G. W. Increased vesicular monoamine transporter enhances dopamine release and opposes Parkinson disease-related neurodegeneration in vivo. **Biological sciences**. v. 111(27), p. 9977-82. June 2014.

MACCARI, S.; PROFUMO, E.; SASO, L.; MARANO, G.; BUTTARI, B. Propranolol Promotes Monocyte-to-Macrophage Differentiation and Enhances Macrophage Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities by NRF2 Activation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 7, 2024.

MAGGIONI, A. P.; MASERI, A.; FRESCO, C.; FRANZOSI, M. G.; MAURI, F.; SANTORO, E.; TOGNONI, G. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at UC SHARED JOURNAL COLLECTION on February 14, 2011. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. **The New England journal of medicine**, v. 329, n. 20, p. 1442–1448, 1993.

MAGISTRELLI, L.; COMI, C. Beta2-Adrenoceptor Agonists in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 15, n. 1, p. 74–81, 2020.

Magyar, K. (2011). The pharmacology of selegiline. In **International Review of Neurobiology** (Vol. 100, pp. 65–84). Academic Press Inc.

MAO, Z.; LING, Z.; PAN, L.; XU, X.; CUI, Z.; LIANG, S.; YU, X. Comparison of Efficacy of Deep Brain Stimulation of Different Targets in Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. **Front Aging Neurosci**. v. 11, p. 23. February 2019.

MATTHEW, A.; WADE, D. M.; EMILY, C.; CARLY, S.; AMY, W. Pt E D Us Cr Ip. **Journal of Science and Medicine in Sport**, 2016.

MATTHIESSEN, A.; WRIGHT, C. R. A. III. Researches into the chemical constitution of the opium bases. Part I.—On the action of hydrochloric acid on morphia. **Proceedings of the Royal Society of London**. v. 17, p. 455-460, January 1869.

MATTSON, M. M. TIM. Aging and Neuronal Vulnerability. **Neuron**, v. 61, n. 1, p. 1–7, 2006.

MCKINLEY, J. W.; SHI, Z.; KAWIKOVA, I.; HUR, M.; BAMFORD, I. J.; PRIYA, S.; DEVI, S.; VAHEDIPOUR, A.; DARVAS, M.; BAMFORD, N. S. function in models of Parkinson's disease. v. 103, n. 6, p. 1056–1072, 2020.

MELO, J. E. C. *et al.* Aging accentuates decrease in tyrosine hydroxylase immunoreactivity associated with the increase in the motor impairment in a model of reserpine-induced parkinsonism. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 125, n. August, p. 0–9, 2022.

MENGES, S. *et al.* Alpha-synuclein prevents the formation of spherical mitochondria and apoptosis under oxidative stress. **Scientific Reports**, v. 7, 22 fev. 2017.

MIGUEL-PUGA, A.; VILLAFUERTE, G.; TREVIÑO, M.; ORTEGA-ROBLES, E.; ARIAS-CARRIÓN, O. Effect of Propranolol on Motor Cortex Excitability in Essential Tremor: An Exploratory Study. **Tremor and Other Hyperkinetic Movements**, v. 14, n. 1, p. 1–14, 2024.

MIRELMAN, A.; BONATO, P.; CAMICOLI, R.; ELLIS, T. D.; GILADI, N.; HAMILTON, J. L.; HASS, C. J.; HAUSDORFF, J. M.; PELOSIN, E.; ALMEIDA, Q. J. Gait impairments in Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 7, p. 697–708, 2019.

MITTAL K *et al.* β 2-Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. **Science**, v. 357, n. 6354, p. 891–898, 2017a.

MOHAMMED, N. N.; TADROS, M. G.; GEORGE, M. Y. Empagliflozin repurposing in Parkinson's disease; modulation of oxidative stress, neuroinflammation, AMPK/SIRT-1/PGC-1 α , and wnt/ β -catenin pathways. **Inflammopharmacology**, v. 32, n. 1, p. 777–794, 2024.

MONJE, M. H. G.; BLESÁ, J. Nigrostriatal loop - from basics and beyond. **Neurobiology of Disease**, v. 195, n. April, p. 106503, 2024.

MORGANROTH, J.; LICHSTEIN, E.; BYINGTON, R. Beta-blocker heart attack trial: Impact of propranolol therapy on ventricular arrhythmias. **Preventive Medicine**, v. 14, n. 3, p. 346–357, 1985.

NAGANO-SAITO, A.; BELLEC, P.; HANGANU, A.; JOBERT, S.; MEJIA-CONSTAIN, B.; DEGROOT, C.; LAFONTAINE, A. L.; LISSEMORE, J. I.; SMART, K.; BENKELFAT, C.; MONCHI, O. Why Is Aging a Risk Factor for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease? A Resting State fMRI Study. **Frontiers in Neurology**, v. 10, n. March, p. 1–14, 2019.

NAKAJO, S.; SHIODA, S.; NAKAI, Y.; NAKAYA, K. Localization of phosphoneuroprotein 14 (PNP 14) and its mRNA expression in rat brain determined by immunocytochemistry and in situ hybridization. **Molecular Brain Research**, v. 27, n. 1, p. 81–86, 1994a.

NALLS, M. A. *et al.* Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 12, p. 1091–1102, 2019.

NEDIC ERJAVEC, G.; GRUBOR, M.; ZIVKOVIC, M.; BOZINA, N.; SAGUD, M.; NIKOLAC PERKOVIC, M.; MIHALJEVIC-PELES, A.; PIVAC, N.; SVOB STRAC, D. SLC6A3, HTR2C and HTR6 Gene Polymorphisms and the Risk of Haloperidol-Induced Parkinsonism. **Biomedicines**, v. 10, n. 12, p. 1–16, 2022.

NEMANI, V. M.; LU, W.; BERGE, V.; NAKAMURA, K.; ONOA, B.; LEE, M. K.; CHAUDHRY, F. A.; NICOLL, R. A.; EDWARDS, R. H. Increased Expression of α -Synuclein Reduces Neurotransmitter Release by Inhibiting Synaptic Vesicle Reclustering after Endocytosis. **Neuron**, v. 65, n. 1, p. 66–79, 14 jan. 2010.

NOCTOR, S. **David Amaral &**, 2013.

OEI, N. Y. L.; TOLLENAAR, M. S.; ELZINGA, B. M.; SPINHOVEN, P. Propranolol reduces emotional distraction in working memory: A partial mediating role of propranolol-induced cortisol increases? **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 93, n. 3, p. 388–395, 2010.

OHNO, M.; KOBAYASHI, M.; KISHI, A.; WATANABE, S. Working memory failure by combined blockade of muscarinic and β -adrenergic transmission in the rat hippocampus. **NeuroReport**, v. 8, n. 7, p. 1571–1575, 1997.

O'NEILL, E.; YSSEL, J. D.; MCNAMARA, C.; HARKIN, A. Pharmacological targeting of β 2-adrenoceptors is neuroprotective in the LPS inflammatory rat model of Parkinson's disease. **British Journal of Pharmacology**, v. 177, n. 2, p. 282–297, 1 jan. 2020.

OSORIO-FORERO, A.; CARDIS, R.; VANTOMME, G.; GUILLAUME-GENTIL, A.; KATSIODI, G.; DEVENOGES, C.; FERNANDEZ, L. M. J.; LÜTHI, A. Noradrenergic circuit control of non-REM sleep substates. **Current Biology**, v. 31, n. 22, p. 5009–5023.e7, 2021.

PAPADOPOULOS, T.; ABRAHIM, A.; SERGELIDIS, D.; BITCHAVA, K. Original article Ερευνητική. v. 2, n. January, p. 119–123, 2011.

PAPARELLA, G.; CANNAVACCIUOLO, A.; ANGELINI, L.; COSTA, D.; BIRRECI, D.; ALUNNI FEGATELLI, D.; GUERRA, A.; BERARDELLI, A.; BOLOGNA, M. May Bradykinesia Features Aid in Distinguishing Parkinson's Disease, Essential Tremor, and Healthy Elderly Individuals? **Journal of Parkinson's Disease**, v. 13, n. 6, p. 1049–1062, 2023.

PAREDES-RODRIGUEZ, E.; VEGAS-SUAREZ, S.; MORERA-HERRERAS, T.; DEURWAERDERE, P. DE; MIGUELEZ, C. The Noradrenergic System in Parkinson's Disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. April, p. 1–13, 2020.

PARKINSON, J. This is a reproduction of a library book that was digitized by Google as part of an ongoing effort to preserve the information in books and make it universally accessible. **Biologia Centrali-Americana**, v. 2, p. v–413, 1817.

PASQUINI, J.; CERAVOLO, R.; QAMHAWI, Z.; LEE, J. Y.; DEUSCHL, G.; BROOKS, D. J.; BONUCCELLI, U.; PAVESE, N. Progression of tremor in early stages of Parkinson's disease: A clinical and neuroimaging study. **Brain**, v. 141, n. 3, p. 811–821, 2018a.

PATEL, R.; KOMPOLITI, K. Sex and Gender Differences in Parkinson's Disease. **Neurologic Clinics**, v. 41, n. 2, p. 371–379, 2023.

PATIL, R. A.; HIRAY, Y. A.; KASTURE, S. B. Reversal of reserpine-induced orofacial dyskinesia and catalepsy by *Nardostachys jatamansi*. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 44, n. 3, p. 340–344, 2012.

PETERS, D. A. V.; MAZURKIEWICZ-KWILECKI, I. M. Tyrosine hydroxylase activity in rat brain regions after chronic treatment with $\pm$ -propranolol. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 27, n. 9, p. 671–676, 1975.

PIRKER, W.; KATZENSCHLAGER, R.; HALLETT, M.; POEWE, W. Pharmacological Treatment of Tremor in Parkinson's Disease Revisited. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 13, n. 2, p. 127–144, 2023.

POE, G. R. *et al.* Locus coeruleus: a new look at the blue spot. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 21, n. 11, p. 644–659, 2020.

POEWE, W.; SEPPI, K.; TANNER, C. M.; HALLIDAY, G. M.; BRUNDIN, P.; VOLKMANN, J.; SCHRAG, A. E.; LANG, A. E. Parkinson disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, p. 1–21, 2017.

POGARELL, O.; GASSER, T.; VAN HILTEN, J.J.; SPIEKER, S.; POLLENTIER, S.; MEIER, D.; OERTEL, W. H. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. **Journal Neurology Neurosurgery & Psychiatry**. v. 72(6): 713–20. June 2002.

PRINGSHEIM, T.; JETTE, N.; FROLKIS, A.; STEEVES, T. D. L. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders**, v. 29, n. 13, p. 1583–1590, 2014.

Przedborski, s; Vila. M. The 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 991, n 1, p. 189-198, 2006.

QUESSY, F.; BITTAR, T.; BLANCHETTE, L. J.; LÉVESQUE, M.; LABONTÉ, B. Stress-induced alterations of mesocortical and mesolimbic dopaminergic pathways. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–13, 2021.

RAMOS, A. A.; MACHADO, L. **A Comprehensive Meta-analysis on Short-term and Working Memory Dysfunction in Parkinson's Disease** *Neuropsychology Review* Springer, 1 jun. 2021.

RAJAN, R.; SAINI, A.; VERMA, B.; CHOUDHARY, N.; GUPTA, A.; VISHNU, V. Y.; BHATIA, R.; SINGH, M. B.; SRIVASTAVA, A. K.; SRIVASTAVA, M. V. P. Anticholinergics May Carry Significant Cognitive and Gait Burden in Parkinson's Disease. **Movement Disorders Clinical Practice**. v. 7(7), p. 803-809. July 2020.

RAY DORSEY, E. *et al.* Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 11, p. 939–953, 2018.

RAY, N. J.; BRADBURN, S.; MURGATROYD, C.; TOSEEB, U.; MIR, P.; KOUNTOURIOTIS, G. K.; TEIPEL, S. J.; GROTHE, M. J. In vivo cholinergic basal forebrain atrophy predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease. **Brain**, v. 141, n. 1, p. 165–176, 2018.

REICHMANN, H. Real-world considerations regarding the use of the combination of levodopa, carbidopa, and entacapone (Stalevo®) in Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**, v. 30, n. S2, p. 15–20, 2023.

REMISZEWSKA, M.; JASTRZ-BSKI, Z.; CZY-EWSKA\$ZAFRAN, H.; WUTKIEWICZ, M.; CZARNECKI, A. **INCREASED ACTIVITY OF THE GABAERGIC SYSTEM IN SELECTED BRAIN AREAS AFTER CHRONIC PROPRANOLOL TREATMENT IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS***Biochemical Phormocology*. [s.l: s.n.].

RENAUD, L. P. A neurophysiological approach to the identification, connections and pharmacology of the hypothalamic tuberoinfundibular system. **Neuroendocrinology**, v. 33, n. 3, p. 186–191, 1981.

RICO, A. J.; DOPESO-REYES, I. G.; MARTÍNEZ-PINILLA, E.; SUCUNZA, D.; PIGNATARO, D.; RODA, E.; MARÍN-RAMOS, D.; LABANDEIRA-GARCÍA, J. L.; GEORGE, S. R.; FRANCO, R.; LANCIEGO, J. L. Neurochemical evidence supporting dopamine D1–D2 receptor heteromers in the striatum of the long-tailed macaque: changes following dopaminergic manipulation. **Brain Structure and Function**, v. 222, n. 4, p. 1767–1784, 2017.

ROBINSON, E. S. J. Blockade of noradrenaline re-uptake sites improves accuracy and impulse control in rats performing a five-choice serial reaction time tasks. **Psychopharmacology**, v. 219, n. 2, p. 303–312, 2012.

ROCHA, E. M.; MIRANDA, B. DE; SANDERS, L. H. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. **Neurobiology of Disease**, v. 109, p. 249–257, 2018.

RODENKIRCH. HHS Public Access. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 5, p. 139–148, 2018.

ROTH, G. A. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 25, p. 2982–3021, 2020.

RUI, M. DE; MERAL, E.; CATERINA, I.; SABRINA, T.; ENZO, P.; GIUSEPPE, M. Parkinson's disease and the non-motor symptoms : hyposmia , weight loss , osteosarcopenia. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 32, n. 7, p. 1211–1218, 2020.

RYAN, K. J.; GRIFFIN, É.; YSSEL, J. D.; RYAN, K. M.; MCNAMEE, E. N.; HARKIN, A.; CONNOR, T. J. Stimulation of central β 2-adrenoceptors suppresses NF κ B activity in rat brain: A role for I κ B. **Neurochemistry International**, v. 63, n. 5, p. 368–378, 2013.

SAMPSON, T. R. *et al.* Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. **Cell**, v. 167, n. 6, p. 1469-1480.e12, 2016.

SANTOS, J. R. *et al.* Cognitive, motor and tyrosine hydroxylase temporal impairment in a model of parkinsonism induced by reserpine. **Behavioural Brain Research**, p. 68–77, 2013.

SCHAPIRA, A. H. V.; CHAUDHURI, K. R.; JENNER, P. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 435–450, 2017.

SEARLES NIELSEN, S.; GROSS, A.; CAMACHO-SOTO, A.; WILLIS, A. W.; RACETTE, B. A. β 2-adrenoreceptor medications and risk of Parkinson disease. **Annals of Neurology**, v. 84, n. 5, p. 683–693, 2018.

SECHI, A.; DARDIS, A.; BEMBI, B. Enzyme Replacement Therapy in Pompe Disease. **International Journal of Clinical Reviews**, v. 117, n. 2, p. 114–119, 2012.

SENKEVICH, K.; RUDAKOU, U.; GAN-OR, Z. New therapeutic approaches to Parkinson's disease targeting GBA, LRRK2 and Parkin. **Neuropharmacology**, v. 202, n. June 2021, p. 108822, 2022.

SEYDI, E.; TABBATI, Y.; POURAHMAD, J. Toxicity of Atenolol and Propranolol on Rat Heart Mitochondria. **Drug Research**, v. 70, n. 4, p. 151–157, 2020.

SHAHMORADIAN, S. H.; LEWIS, A. J.; GENOUD, C.; HENCH, J.; MOORS, T. E.; NAVARRO, P. P.; CASTAÑO-DÍEZ, D.; SCHWEIGHAUSER, G.; GRAFF-MEYER, A.; GOLDIE, K. N.; SÜTTERLIN, R.; HUISMAN, E.; INGRASSIA, A.; GIER, Y.; ROZEMULLER, A. J. M.; WANG, J.; PAEPE, A.; ERNY, J.; STAEMPFLI, A.; HOERNSCHEMEYER, J.; GROßERÜSCHKAMP, F.; NIEDIEKER, D.; EL-MASHTOLY, S. F.; QUADRI, M.; VAN IJCKEN, W. F. J.; BONIFATI, V.; GERWERT, K.; BOHRMANN, B.; FRANK, S.; BRITSCHGI, M.; STAHLBERG, H.; VAN DE BERG, W. D. J.; LAUER, M. E. Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes. **Nature Neuroscience**. v. 22(7), p. 1099-1109. June 2019.

SHAMON, S. D.; PEREZ, M. I. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2016, n. 12, 2016.

SHI, Z.; BAMFORD, I. J.; MCKINLEY, J. W.; DEVI, S. P. S.; VAHEDIPOUR, A.; BAMFORD, N. S. Propranolol relieves l-dopa-induced dyskinesia in parkinsonian mice. **Brain Sciences**, v. 10, n. 12, p. 1–17, 2020.

SILVA, L. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's Disease: A new clinical state of the art. v. 84, n. December 2022, 2023.

SLÉZIA, A. *et al.* Behavioral, neural and ultrastructural alterations in a graded-dose 6-OHDA mouse model of early-stage Parkinson's disease. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 1–17, 2023.

SPILLANTINI, M. G. Paralysis agitans. **Nursing mirror and midwives journal**, v. 83, p. 441, 1997.

STANLEY, A. T.; POST, M. R.; LACEFIELD, C.; SULZER, D.; MINIACI, M. C. Norepinephrine release in the cerebellum contributes to aversive learning. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 1–11, 2023.

STAPLETON, M. P. Sir James black and propranolol the role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology. **Texas Heart Institute Journal**, v. 24, n. 4, p. 336–342, 1997a.

STOWE, R. L.; IVES, N. J.; CLARKE, C.; HILTEN, J. VAN; FERREIRA, J.; HAWKER, R. J.; SHAH, L.; WHEATLEY, K.; GRAY, R. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2008.

SUGAMA, S.; TAKENOUCHI, T.; HASHIMOTO, M.; OHATA, H.; TAKENAKA, Y.; KAKINUMA, Y. Stress-induced microglial activation occurs through β -adrenergic receptor: Noradrenaline as a key neurotransmitter in microglial activation. **Journal of Neuroinflammation**, v. 16, n. 1, 17 dez. 2019.

SVEINBJORNSDOTTIR, S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. **Journal of Neurochemistry**, p. 318–324, 2016a.

TANGAMORN SUKSAN, W.; LOHITNAVY, O.; SRUAMSIRI, R.; CHAIYAKUNAPRUK, N.; SCHOLFIELD, C. N.; REISFELD, B. Archives of Environmental & Occupational Health Paraquat exposure and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Archives of Environmental & Occupational Health**, v. 74, n. 5, p. 225–238, 2019.

TANG, L. *et al.* A primate nigrostriatal atlas of neuronal vulnerability and resilience in a model of Parkinson's disease. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, 2023.

TANSEY, M. G.; WALLINGS, R. L.; HOUSER, M. C.; HERRICK, M. K.; KEATING, C. E.; JOERS, V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 22, n. 11, p. 657–673, 2022.

TAN, Y. Y.; JENNER, P.; CHEN, S. DI. Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 12, n. 2, p. 477–493, 2022.

TARAKAD, A.; JANKOVIC, J. **Anosmia and Ageusia in Parkinson's Disease**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2017. v. 133

TEIVE, H. A. G. O papel de Charcot na doença de Parkinson. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. 1, p. 141–145, 1998.

THOMPSON N, MACASKILL M, PASCOE M, ANDERSON T, HERON. Dimensions of apathy in Parkinson's disease. **Brain Behav**. 13(6):e2862. Jun; 2023.

TIBENSKY, M.; CERNACKOVA, A.; HORVATHOVA, L.; MACEJOVA, D.; TILLINGER, A.; MRAVEC, B. Chronic propranolol treatment moderately attenuated development of N -methyl- N -nitrosourea-induced mammary carcinoma in female rats. **Anti-Cancer Drugs**, v. 32, n. 10, p. 1011–1018, 2021.

TORRENTE, D.; SU, E. J.; SCHIELKE, G. P.; WARNOCK, M.; MANN, K.; LAWRENCE, D. A. Opposing effects of β -2 and β -1 adrenergic receptor signaling on neuroinflammation and dopaminergic neuron survival in α -synuclein-mediated neurotoxicity. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, p. 1–16, 2023a.

UNSWORTH, N.; ROBISON, M. K. The importance of arousal for variation in working memory capacity and atte...: EBSCOhost. v. 43, n. 12, p. 1962–1987, 2017.

VALENTE, A. X. C. N.; NEVES, R. P. DAS; OLIVEIRA, P. J. Epigenetic engineering to reverse the Parkinson's expression state. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 18, n. 6, p. 717–721, 2012.

- VETTERICK, C.; LYONS, K. E.; MATTHEWS, L. G.; PENDAL, R.; RAVINA, B. The Hidden Burden of Disease and Treatment Experiences of Patients with Essential Tremor: A Retrospective Claims Data Analysis. **Advances in Therapy**, v. 39, n. 12, p. 5546–5567, 2022.
- VIJAYAKUMAR, D.; JANKOVIC, J. Drug-Induced Dyskinesia, Part 1: Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesia. **Drugs**, v. 76, n. 7, p. 759–777, 2016.
- VOGELNIK ŽAKELJ, K.; PREZELJ, N.; KRAMBERGER, M. G.; KOJOVIĆ, M. Mechanisms of tremor-modulating effects of primidone and propranolol in essential tremor. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 128, n. September, 2024.
- VOLPICELLI-DALEY, L. A. Title: Effects of α -synuclein on axonal transport. [s.l.: s.n.].
- WALLACE, E. R.; SEGERSTROM, S. C.; HORNE, C. G. VAN; SCHMITT, F. A.; KOEHL, L. M. **Meta-Analysis of Cognition in Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment and Dementia Progression** *Neuropsychology Review* Springer, , 1 mar. 2022.
- WALUSINSKI, O. Jean-Martin Charcot and Parkinson's disease: Teaching and teaching materials. **Revue Neurologique**, v. 174, n. 7–8, p. 491–505, 2018.
- WILLIAMS-GRAY, C. H.; WORTH, P. F. Parkinson's disease. **Medicine (United Kingdom)**, v. 44, n. 9, p. 542–546, 2016.
- WITOELAR, A. *et al.* Genome-wide Pleiotropy Between Parkinson Disease and Autoimmune Diseases. **JAMA neurology**, v. 74, n. 7, p. 780–792, jul. 2017.
- WRAY, S. Modelling neurodegenerative disease using brain organoids. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, v. 111, n. October 2019, p. 60–66, 2021.
- YAO, N.; WU, Y.; ZHOU, Y.; JU, L.; LIU, Y.; JU, R.; DUAN, D.; XU, Q. Lesion of the locus coeruleus aggravates dopaminergic neuron degeneration by modulating microglial function in mouse models of Parkinson's disease. **Brain Research**, v. 1625, p. 255–274, 2015.
- YE, H.; ROBAK, L. A.; YU, M.; CYKOWSKI, M.; SHULMAN, J. M. Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome. **Annual Review of Pathology**, v. 18, p. 95–121. January 2023.
- YUAN, Y. HE; YAN, W. FEN; SUN, J. DONG; HUANG, J. YANG; MU, Z.; CHEN, N. H. The molecular mechanism of rotenone-induced α -synuclein aggregation: EMPHASIZING the role of the calcium/GSK3 β pathway. **Toxicology Letters**, v. 233, n. 2, p. 163–171, 2015.
- ZACH, H.; DIRKX, M.; BLOEM, B. R.; HELMICH, R. C. The clinical evaluation of Parkinson's tremor. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 5, n. 3, p. 471–474, 2015.
- ZACH, H.; DIRKX, M. F.; PASMAN, J. W.; BLOEM, B. R.; HELMICH, R. C. Cognitive Stress Reduces the Effect of Levodopa on Parkinson's Resting Tremor. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, v. 23, n. 3, p. 209–215, 2017.
- ZHANG, Z. X.; DONG, Z. H.; ROMÁN, G. C. Early descriptions of Parkinson disease in ancient China. **Archives of Neurology**, v. 63, n. 5, p. 782–784, 2006.

ZHAO, N.; YANG, Y.; ZHANG, L.; ZHANG, Q.; BALBUENA, L.; UNGVARI, G. S.; ZANG, Y. F.; XIANG, Y. T. Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, v. 27, n. 3, p. 270–279, 2021.

ZHOU. Overexpression of human α -synuclein causes dopamine neuron death in rat primary culture and immortalized mesencephalon-derived cells. 2000.

ZHOU X, Qi XL, DOUGLAS K, PALANINATHAN K, KANG HS, BUCCAFUSCO JJ, Blake DT, Constantinidis C. Cholinergic modulation of working memory activity in primate prefrontal cortex. **Journal of Neurophysiol.** 106(5):2180-8; Nov 2011.

ZHOU, J. *et al.* Propranolol decreases retention of fear memory by modulating the stability of surface glutamate receptor GluA1 subunits in the lateral amygdala. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 21, p. 5068–5082, 1 nov. 2015.

ZHOU, J.; HEIJDEN, M. E. VAN DER; LEON, L. E. S.; LIN, T.; MITERKO, L. N.; KIZEK, D. J.; PEREZ, R. M.; PAVEŠKOVI, M.; BROWN, A. M.; SILLITOE, R. V. Propranolol Modulates Cerebellar Circuit Activity and Reduces Tremor. p. 1–28, 2022.

ZHU, J.; CUI, Y.; ZHANG, J.; YAN, R.; SU, D.; ZHAO, D.; WANG, A.; FENG, T. Temporal trends in the prevalence of Parkinson's disease from 1980 to 2023: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Healthy Longevity**, v. 5, n. 7, p. e464–e479, 2024.

ZIEMANN, U.; REIS, J.; SCHWENKREIS, P.; ROSANOVA, M.; STRAFELLA, A.; BADAWY, R.; MÜLLER-DAHLHAUS, F. TMS and drugs revisited 2014. **Clinical Neurophysiology**, v. 126file://, n. 10, p. 1847–1868, 2015.

APÊNDICE I



PROC FIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS



Título do trabalho:

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE PROPRANOLOL EM ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICAS NO MODELO DE PARKINSONISMO INDUZIDO POR RESERPINA

Discente: Maria Micaelle Gomes Tavares
Orientador: Prof. Dr. Auderlan Mendonça de Gois
Coorientador: Prof. Dr. José Ronaldo do Santos

INTRODUÇÃO

Doença de Parkinson (DP)

Afeta áreas do cérebro

Responsáveis pelos
nossos movimentos

Responsáveis pelos
sintomas não motores

Via dopaminérgica

Via noradrenérgica e
serotoninérgica

Desequilíbrio

Tremor

Rigidez
muscular

Prejuízo do sono

Problemas de memória

Problemas intestinais

Fatores de risco



Fatores genéticos



Exposição a substâncias
químicas



Estilo de vida



Alimentação



Lesões cerebrais

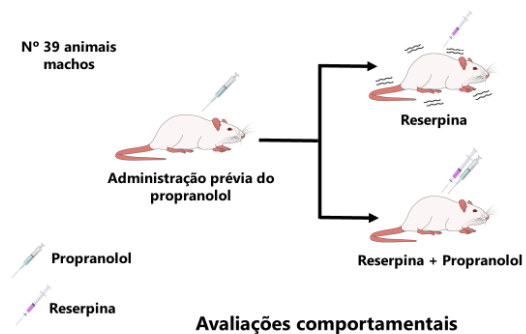


Uso de medicamentos



Segundo estudos, o propranolol está associado ao risco aumentado de desenvolvimento da doença de Parkinson e a disfunção da via noradrenérgica está envolvida com os sintomas não motores da doença

METODOLOGIA



Análise do encéfalo



PROCFIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS



CONCLUSÃO

Nossos resultados sugerem que o propranolol diminui sintomas motores, não motores e impede a depleção dopaminérgica no modelo de parkinsonismo. No entanto, estudos adicionais são necessários para entender melhor o efeito do tratamento com propranolol no parkinsonismo.



<http://www.ufs.br/procfis>

RESULTADOS

o tratamento com o propranolol, nas diferentes doses, não apresentou risco de parkinsonismo induzido pela reserpina, melhorando alguns parâmetros comportamentais e neuroquímicos avaliados no presente trabalho.

ANEXO I



Universidade
Federal de
Sergipe

Comissão de Ética no
Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Efeito da modulação da via noradrenérgica e a influência dos receptores nicotínicos sobre alterações neuroinflamatórias, neuroquímicas e comportamentais em um modelo de parkinsonismo induzido por reserpina", protocolada sob o CEUA nº 6294030423 (ID 000748), sob a responsabilidade de **Auderlan Mendonça de Góis e equipe**; **José Ronaldo dos Santos**; **Katty Anne Amador de Lucena Medeiros**; **Milena Caroline Nunes Monteiro de Carvalho**; **João Eduardo Conceição Melo**; **Heitor Franco Santos**; **Maria Micaelle Gomes Tavares**; **Mylaine Santos Mendonça**; **José Leandro Santos Souza**; **Maria Camila Santos de Oliveira**; **Leila Barros de Jesus**; **Ana Cleia Alves Da Luz**; **José Carlos Júnio da Silva Lima**; **Tamiris Rodrigues Santos**; **Cássia Ellen De Jesus Lima** - 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 - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Sergipe (CEUA/UFS) na reunião de 25/08/2023.

We certify that the proposal "Effect of noradrenergic pathway modulation and the influence of nicotinic receptors on neuroinflammatory, neurochemical and behavioral changes in a reserpine-induced model of parkinsonism", utilizing 288 Heterogenics rats (288 males), protocol number CEUA 6294030423 (ID 000748), under the responsibility of **Auderlan Mendonça de Góis and team**; **José Ronaldo dos Santos**; **Katty Anne Amador de Lucena Medeiros**; **Milena Caroline Nunes Monteiro de Carvalho**; **João Eduardo Conceição Melo**; **Heitor Franco Santos**; **Maria Micaelle Gomes Tavares**; **Mylaine Santos Mendonça**; **José Leandro Santos Souza**; **Maria Camila Santos de Oliveira**; **Leila Barros de Jesus**; **Ana Cleia Alves Da Luz**; **José Carlos Júnio da Silva Lima**; **Tamiris Rodrigues Santos**; **Cássia Ellen De Jesus Lima** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Sergipe (CEUA/UFS) in the meeting of 08/25/2023.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **09/2023** a **02/2027** Área: **Fisiologia**

Origem: **Biotério da Universidade Federal de Sergipe**

Espécie: **Ratos heterogênicos**

sexo: **Machos**

idade: **4 a 6 meses**

N: **288**

Linhagem: **Rattus norvegicus linhagem Wistar**

Peso: **250 a 450 g**

Local do experimento: Os animais estarão alocados no Laboratório de Neurofisiologia (LNFS) durante realização dos experimentos, sendo o biotério de apoio o Biotério setorial, ambos localizados no departamento de fisiologia

São Cristóvão, 06 de setembro de 2023

Prof. Dr. Josemar Sena Batista
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Anderson Carlos Marçal
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Sergipe