



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

CARLA DA SILVA CUNHA

**IMPACTOS COGNITIVOS DA ADMINISTRAÇÃO DE SOLIFENACINA EM DOSES
REPETIDAS EM CAMUNDONGOS *SWISS* FÊMEAS**

Fortaleza

2023

CARLA DA SILVA CUNHA

IMPACTOS COGNITIVOS DA ADMINISTRAÇÃO DE SOLIFENACINA EM
CAMUNDONGOS *SWISS* FÊMEAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Ciências Biológicas do Departamento de Biologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharelado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos

Fortaleza

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C977i Cunha, Carla da Silva.
Impactos cognitivos da administração de solifenacina em doses repetidas em camundongos Swiss fêmeas / Carla da Silva Cunha. – 2023.
46 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Ciências Biológicas, Fortaleza, 2023.
Orientação: Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.

1. Solifenacina. 2. Anticolinérgicos. 3. Memória. I. Título.

CDD 570

CARLA DA SILVA CUNHA

IMPACTOS COGNITIVOS DA ADMINISTRAÇÃO DE SOLIFENACINA EM
CAMUNDONGOS *SWISS* FÊMEAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Ciências Biológicas do Departamento de Biologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharelado em Ciências Biológicas.

Aprovada em: 11/07/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Eduardo Ribeiro Honório Junior
Universidade Unichristus

Prof^ª. Dra. Caren Nádia Soares de Sousa
Universidade UniGrande

Dedico o presente trabalho à minha mãe, tia e irmão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos meus familiares, minha tia Cleonice, minha mãe Alina e meu irmão Sirley principalmente, por estarem do meu lado durante o percurso acadêmico, me apoiando nos momentos difíceis e celebrando os momentos felizes. Foi uma jornada difícil e com certeza esse ciclo não teria sido finalizado sem a companhia e suporte deles.

Aos meus amigos, sou muito grata de conhecê-los e agradecida por todo incentivo e apoio, especialmente os amigos do culto. Também agradeço à minha amiga Valeska por estar junto comigo dentro e fora do laboratório, nessa caminhada da graduação.

Sou imensamente grata à minha orientadora, Professora Silvânia. Desde entrei na iniciação científica, me senti muito acolhida pela professora, assim como por outros membros do Laboratório de Neuropsicofarmacologia. Não somente orientadora e professora, mas Silvânia também é uma amiga, que também foi muito importante nessa jornada e em sua finalização. Também agradeço aos membros da banca por aceitarem participar desse final de ciclo.

RESUMO

O succinato de solifenacina é um fármaco anticolinérgico com seletividade para os receptores muscarínicos de subtipo M3. Esse medicamento pode ser usado clinicamente nas condições de bexiga hiperativa e incontinência urinária, doenças que acometem muitos idosos. Por outro lado, levanta-se uma preocupação do potencial da solifenacina em afetar cognitivamente seus usuários, dado que pessoas idosas – às quais esse medicamento é comumente prescrito – naturalmente são acometidas por déficits cognitivos à medida que envelhecem, além do fato de que o uso crônico de anticolinérgicos está associado a um aumento de risco para declínio cognitivo. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi avaliar alterações cognitivas induzidas pela solifenacina em camundongos *Swiss* fêmeas. Visando esse escopo, 50 animais foram divididos em 5 grupos, sendo um controle, dois em que houve administração oral de solifenacina durante 14 dias (doses de 1 ou 2 mg/kg) e dois durante 28 dias (doses de 1 ou 2 mg/kg). Após esse período, foram realizados os testes comportamentais de campo aberto, labirinto em Y, reconhecimento de objetos e esquiva passiva. No teste de campo aberto, todos os grupos experimentais não demonstraram diferenças significativas no número de travessias e *grooming* em relação ao controle. Porém, houve redução no *rearing* nos animais que receberam 2 mg/kg durante 28 dias. No teste de labirinto em Y, também não houve diferenças significativas entre os grupos experimentais em relação ao controle. No teste de reconhecimento de objetos, por sua vez, a dose de 2 mg/kg por 28 dias reduziu o índice de reconhecimento dos camundongos de forma significativa. Ademais, no teste de esquiva passiva, houve redução do tempo de latência em todos os grupos experimentais (doses 1 ou 2 mg/kg durante 14 ou 28 dias) em relação ao controle. A partir desses resultados, conclui-se que a solifenacina administrada em doses repetidas gerou déficit de memória nos camundongos.

Palavras-chave: solifenacina; anticolinérgicos; memória.

ABSTRACT

Solifenacin succinate is an anticholinergic drug with selectivity for muscarinic receptors of M3 subtype. This drug can be used clinically in conditions of overactive bladder and urinary incontinence, diseases that affect many elderly people. On the other hand, there is a concern about solifenacin's potential to affect its users cognitively, given that elderly people – to whom this drug is commonly prescribed – are naturally affected by cognitive deficits as they age, in addition to the fact that the chronic use of anticholinergics is associated with an increased risk of cognitive decline. Thus, the aim of the present study was to evaluate cognitive alterations induced by solifenacin in female Swiss mice. Aiming at this scope, 50 animals were divided into 5 groups, one being a control, two in which there was oral administration of solifenacin for 14 days (doses of 1 or 2 mg/kg) and two for 28 days (doses of 1 or 2 mg/kg). After this period, behavioral tests of open field, Y-maze, object recognition and passive avoidance were performed. In the open field test, all experimental groups did not show significant differences in the number of crossings and grooming compared to the control. However, there was a reduction in rearing in animals that received 2 mg/kg for 28 days. In the Y-maze test, there were also no differences between the experimental groups compared to the control. In the object recognition test, in turn, a dose of 2 mg/kg for 28 days significantly increased the recognition index of mice. In addition, in the passive avoidance test, there was a reduction in the latency time in all experimental groups (doses 1 or 2 mg/kg for 14 or 28 days) in relation to the control. From these results, it is concluded that solifenacin administered in repeated doses generated memory deficit in mice.

Keywords: solifenacin; anticholinergics; memory.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular do succinato de solifenacina.....	22
Figura 2 - Teste de Campo aberto.....	28
Figura 3 - Teste de <i>grooming</i>	29
Figura 4 - Teste de <i>rearing</i>	29
Figura 5 - Teste de labirinto em Y.....	30
Figura 6 - Teste de reconhecimento de objetos.....	31
Figura 7 - Teste de esquiva passiva.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACH	Acetilcolina
BHE	Barreira hematoencefálica
BNM	Bloqueador neuromuscular
DA	Doença de Alzheimer
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ICS	Sociedade Internacional de Continência
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
SFC	Solifenacina
SFC-1	solifenacina na dose de 1 mg/kg
SFC-2	solifenacina na dose de 2 mg/kg
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
V.o	via oral

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	12
2.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1.	MEMÓRIA.....	15
2.1.1.	TIPOS DE MEMÓRIA.....	15
2.1.2.	DEMÊNCIAS.....	16
2.2.	TRANSMISSÃO COLINÉRGICA.....	18
2.2.1.	FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS.....	21
2.2.1.1.	ANTICOLINÉRGICOS DIRETOS.....	21
2.2.1.2.	ANTICOLINÉRGICOS INDIRETOS.....	23
2.2.2.	SOLIFENACINA.....	23
3.	OBJETIVOS.....	27
3.1.	OBJETIVO GERAL.....	27
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
4.	METODOLOGIA.....	28
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
6.	CONCLUSÃO.....	36
7.	REFERÊNCIAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

O Brasil costumeiramente foi considerado um país jovem, de modo que se exibia como uma nação do futuro possuidora de características como vitalidade e dinamicidade (JUSTO; ROZENDO; CORREA, 2010). Todavia, as transformações demográficas na estrutura etária brasileira vivenciadas desde a metade do século XX formam um contraponto àquela perspectiva juvenil. O atual perfil de distribuição etária é decorrente da redução das taxas de fecundidade e mortalidade, bem como o aumento da expectativa de vida. Tais fatores refletem o aumento na proporção de pessoas idosas no país, enquanto a proporção do número de jovens decresce (WONG; CARVALHO, 2006; ALVES, 2014). Essa constatação é evidenciada pelos dados da Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios (PNAD) referentes aos anos de 2020 e 2021. Conforme o estudo, há uma tendência na redução da proporção de grupos etários com menos de 30 anos. Em contrapartida, o contingente da população com idade igual ou maior a 30 anos correspondeu a 56,1% em 2021. Desse percentual, 14,7% representou o grupo etário com 60 anos ou mais, relativo aos idosos (IBGE, 2022).

Esse crescimento populacional de indivíduos mais velhos levou ao aumento da visibilidade social do envelhecimento, pois os idosos passaram a ser a maioria dos frequentadores de diversos locais como clubes, associações e outros espaços de interação social. Ademais, esse público mostra-se valioso na economia, cultura, sociedade e família. Por outro lado, o envelhecimento é um período também de desafios, podendo ser associado à diminuição da força de trabalho, bem como aumento na demanda de assistência social, pensões e cuidados com a saúde (JUSTO, ROZENDO e CORREA, 2010; BEARD e BLOOM, 2014).

No campo da saúde, outras dificuldades — que sofreram expansão à medida que a expectativa de vida se ampliava — são a polifarmácia, definida comumente como o uso concomitante de 5 ou mais medicamentos, e a emergência de doenças crônicas (RAMOS et al., 2022; MASNOON et al., 2017). De acordo com a revisão de Hajjar et al. (2007), a polifarmácia está associada a reações adversas, bem como ao crescimento de risco para doenças geriátricas, morbidade e mortalidade. Outras consequências significativas são a não aderência ao paciente ao medicamento, as interações medicamentosas e a diminuição da capacidade funcional (MAHER; HANLON; HAJJAR, 2013). Ademais, polifarmácia está diretamente relacionada com o aumento de risco para uso de anticolinérgicos, classe de medicamentos comumente utilizada pelo público idoso (CANCELLE et al., 2009; LAMPELA

et al., 2015). Conforme estudo realizado por Chew et al. (2008) em 107 medicamentos mais utilizados por idosos, ao menos um terço deles possui atividade anticolinérgica em algum grau.

Os anticolinérgicos são usualmente prescritos para o tratamento de doenças e condições como Parkinson, asma, incontinência urinária, bexiga hiperativa, esquizofrenia, depressão, alergias e doença pulmonar obstrutiva crônica. Esses medicamentos podem ser divididos entre os atuantes em receptores nicotínicos e muscarínicos. Os receptores muscarínicos estão localizados na musculatura lisa de vísceras, nos gânglios autônomos, nas glândulas, no coração, no sistema nervoso central (SNC) e nos vasos sanguíneos. Fármacos que agem nesses receptores podem ser agonistas ou antagonistas, podendo afetar o funcionamento dos subtipos desses receptores: M1, M2, M3, M4 e M5. O subtipo M₃, presente em glândulas e nos músculos lisos de órgãos como bexiga, olhos e os do trato gastrointestinal — além de em locais particulares do SNC —, promovem ocorrência de secreções, contração muscular, dilatação de vasos sanguíneos e acomodação ocular. Entre os medicamentos que agem em M₃, é possível citar betanecol, pilocarpina, cevimelina, darifenacina, oxibutinina e solifenacina (RODRIGO, 2017; NIGHTINGALE, 2020; LÓPEZ-ÁLVAREZ; SEVILLA-LLEWELLYN-JONES; AGÜERA-ORTIZ, 2019; WHITE; IGLESIA, 2016; OGINO et al., 2014; NISHTALA; SALAHUDEEN; HILMER, 2016; RANG et al., 2016).

Os efeitos adversos dos anticolinérgicos podem ocorrer a nível de sistema nervoso central (SNC) ou periférico (SNP). No SNC, os efeitos colaterais podem incluir agitação, ansiedade, desorientação, insônia e déficits de memória. Em relação ao SNP, é possível citar como sintomas adversos boca seca, taquicardia, cicloplegia, midríase, hipertermia e retenção urinária. Ademais, salienta-se que o uso de medicamentos anticolinérgicos a longo prazo é preocupante em vista de inúmeras evidências que os associam a um aumento de risco cognitivo (GHOSSEIN; KANG; LAKHKAR, 2023; GERRETSEN; POLLOCK, 2011; COUPLAND et al., 2019; GRAY et al., 2015; ZHENG et al., 2021; RANG et al., 2016; DMOCHOWSKI et al., 2021; DUONG et al., 2021).

O succinato de solifenacina age como um antagonista competitivo dos receptores muscarínicos. Apesar de sua capacidade de interagir com os diferentes receptores colinérgicos muscarínicos, possui maior afinidade pelos subtipo M3 da bexiga. Assim, esse medicamento age sobre os receptores M3 no músculo detrusor da bexiga, impedindo ocorrência de contrações e provocando redução dos sintomas de urgência, incontinência e frequência urinárias e aumento da capacidade da bexiga (BASRA; KELLEHER, 2008;

DOROSHYENKO; FUHR, 2009; IKEDA et al., 2002; PELMAN; CAPO; FORERO-SCHWANHAEUSER, 2008; HOFFSTETTER; CHE LEONG, 2009; MASUNAGA et al., 2008; KREDER, 2006; OHTAKE et al., 2007).

Os principais efeitos adversos da solifenacina são boca seca, constipação e embaçamento da visão. Ademais, sugere-se que esse medicamento possa cruzar a barreira hematoencefálica e atuar nos receptores de subtipo M1 do cérebro, provocando prejuízos na cognição. Todavia, apesar da associação de anticolinérgicos a declínio cognitivo, ainda permanece incerto se o uso da solifenacina, especialmente a longo prazo, poderia representar risco para o surgimento de problemas de memória ou doenças como demência (LUO et al., 2012; CHAPPLE et al., 2004; DOROSHYENKO; FUHR, 2009; DUONG et al., 2021; DANTAS et al., 2022).

Nesse sentido, dada a transformação da estrutura etária brasileira, a tendência dos idosos em possuírem doenças crônicas e consumirem anticolinérgicos, bem como o risco cognitivo representado por esses medicamentos, faz-se imperativo a análise do potencial da solifenacina em causar prejuízos cognitivos. Assim, hipotetizando-se que o uso crônico de solifenacina em camundongos fêmeas provocará déficits na memória, objetivou-se com essa pesquisa avaliar alterações cognitivas induzidas pela solifenacina em camundongos *Swiss* fêmeas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. MEMÓRIA

O cérebro pode ser considerado um dos órgãos mais preciosos do corpo humano, permitindo manifestação de pensamentos e sentimentos, consolidação de aprendizados, formulação de problematizações e soluções (COSTA, 2021). Além dessas habilidades, alguns outros processos cognitivos importantes são a memória, linguagem, atenção e percepção. A ação integrada dessas funções possibilita que o ser humano compreenda seu ambiente e atue nele com os conhecimentos que adquire (COSTA, AZAMBUJA; BUCHWEITZ, 2021; FREITAS; AGUIAR, 2012).

A memória possui bastante significância na determinação dos comportamentos e no processo de aprendizagem, além de conceder as bases para os desejos, planejamentos e conhecimentos (TOMAZ, 1993; PAVÃO, 2008). De acordo com Izquierdo (2018, p. 1), ela pode ser definida como a “aquisição, formação, conservação e evocação de informações”.

2.1.1. TIPOS DE MEMÓRIA

Izquierdo (2018) categorizou os tipos de memória de acordo com a função, o tempo de duração e o seu conteúdo. Além dessa categorização, outro tipo especial de memória é o priming, que é evocada por dicas e fragmentos de eventos, frases, ações ou estímulos sensoriais, e é um processo neocortical.

Na classificação por função, existe a memória de trabalho. Sua duração é breve, servindo para manter a informação adquirida ativa por alguns segundos ou minutos durante seu processamento (IZQUIERDO et al., 2013). Dessa maneira, a memória de trabalho orienta o indivíduo em relação ao que está fazendo no atual momento e o que fez nos instantes anteriores (SOUSA e SALGADO, 2015). Os principais locais de processamento dessa memória são o “córtex pré-frontal anterolateral e órbita-frontal e suas conexões com a amígdala basolateral e o hipocampo, através do córtex entorrinal, embaixo do lobo temporal” (IZQUIERDO, 2018, p. 14).

Em relação à classificação por tempo de duração, destacam-se as memórias de curta e longa duração e memória remota. A memória de curta duração pode ser retida em um período variável de 1 a 6 horas e possui função na manutenção de conversas, leituras e sequência de episódios. Outrossim, essa memória atua nas regiões cerebrais do hipocampo e córtex

entorrinal. A memória de longa duração, por sua vez, possui duração de horas, dias ou anos e envolve áreas cerebrais como hipocampo e núcleos amigdalinos. Esses dois tipos de memória ocorrem por mecanismos paralelos e independentes, mas armazenam essencialmente o mesmo tipo de conteúdo. A memória remota, por outro lado, é o conceito que se dá a uma memória de longa duração que perdura por meses ou anos (IZQUIERDO et al., 2013; IZQUIERDO, 2018).

Na categorização dos tipos memória de acordo com o conteúdo, há a memória declarativa e a não declarativa. A primeira, também conhecida como memória explícita, é referente a fatos (memória semântica) e eventos (memória episódica). Ela pode ser acessada conscientemente e seu conteúdo armazenado é capaz de ser descrito ou declarado verbalmente. Além disso, a memória explícita depende de áreas como o hipocampo, amígdala e diversas regiões do córtex cerebral (BEAR, CONNORS; PARADISO, 2007; BARTOSZECK, CHANG; BARTOSZECK, 2016; FINN et al., 2015; GABRIELI, 1998; IZQUIERDO et al., 2013).

A memória não declarativa ou implícita, por sua vez, constitui um conteúdo inconsciente e decorre de experiências diretas, abrangendo respostas do condicionamento clássico e memória procedural. Nesse último tipo de memória, também conhecida como memória de procedimentos, é onde são armazenados os comportamentos e as habilidades aprendidas. Outrossim, no cérebro, a memória procedural está relacionada às estruturas dos gânglios de base, do cerebelo e do córtex motor. Tanto memória declarativa quanto procedural armazenam informações de longa duração. Ademais, destaca-se que as memórias implícitas perduram por toda a vida, enquanto as explícitas podem durar desde minutos até anos (BEAR, CONNORS; PARADISO, 2007; FINN et al., 2015; IZQUIERDO, 2018; MATTHEWS, 2015; LUM et al., 2012).

2.1.2. DEMÊNCIAS

Na classificação do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (APA, 2014), as condições comumente entendidas como demências estão presentes na categoria de Transtorno Neurocognitivo Maiores e Leves, o qual pode ser especificado de acordo com o subtipo etiológico (Doença de Alzheimer (DA), Doença de Huntington, Doença de Parkinson, Doença vascular, Lesão cerebral traumática, Doença do príon, múltiplas etiologias, entre outros). O declínio cognitivo é um componente central na definição de síndromes demenciais. Porém, espera-se um aumento de imparidade na cognição à medida

que se envelhece, não sendo uma característica exclusivamente associada ao curso de uma demência (SOLFRIZZI; PANZA; CAPURSO, 2003).

Conforme a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2019), a demência atinge cerca de 50 milhões de pessoas mundialmente, número acrescido de 10 milhões de casos novos por ano. Essa doença progressivamente incapacita o paciente, afetando seus domínios de funcionamento cognitivo, social e intelectual (PRINCE et al., 2015). Alguns fatores de risco para o desenvolvimento de demência são o nível educacional do indivíduo impactado, a existência de traumatismo cerebral, hipertensão, obesidade, o consumo abusivo de álcool, o fumo, sedentarismo, poluição do ar, isolamento social e depressão (LIVINGSTON et al., 2020), variáveis muito passíveis de estratégias de prevenção (LISKO et al., 2020).

A demência pode ser descrita como uma síndrome, geralmente crônica, causada por doença cerebral e que impacta “funções corticais superiores, tais como a memória, o pensamento, a orientação, a compreensão, o cálculo, a capacidade de aprendizagem, a linguagem e o julgamento” (OMS, 1993, p. 3), não estando associada à perturbação da consciência. Seu diagnóstico é fundamentado na análise cognitiva e na performance de atividades diárias e as principais causas clínicas dessa condição são as Doença de Alzheimer, Demência vascular, Demência com corpos de Lewy e Demência frontotemporal (CARAMELLI; BARBOSA, 2002).

A Doença de Alzheimer (DA) está associada a dois terços dos casos de demências (SEETLANI et al., 2016), podendo ser classificada a partir do início precoce ou tardio ou da atipicidade do curso da doença (OMS, 1993). Ela é resultante de uma progressiva degeneração cerebral que geralmente afeta as áreas corticais e o hipocampo e o primeiro sintoma costuma ser um prejuízo na memória (CARAMELLI; BARBOSA, 2002). A Demência vascular, por sua vez, “compreende uma variedade de síndromes demenciais secundárias a comprometimento vascular do SNC” (SMID et al., 2001, p. 390), podendo ser consequência de lesões como angiopatia amiloide, acidente vascular cerebral e estados lacunares (ROMÁN et al., 1993). Sua sintomatologia envolve múltiplos domínios cognitivos, além de outros sintomas como distúrbios de sono, agitação, disfunção urinária, disartria e labilidade emocional (ENGELHARDT et al., 2011; LEE, 2011; DEARDORFF; GROSSBERG, 2019).

Os sintomas presentes na Demência com corpos de Lewy, por outro lado, envolvem declínio cognitivo, alucinações, flutuação entre estados cognitivos, parkinsonismo espontâneo, sendo resultantes da presença de inclusões citoplasmáticas arredondadas (denominadas de corpos de Lewy) em neurônios corticais e nos núcleos monoaminérgicos do

tronco encefálico (TEIXEIRA-JR; CARDOSO, 2005; TAVARES; AZEREDO, 2002). Já a Demência frontotemporal é reconhecida por uma atrofia na região frontotemporal, com neuropatologia caracterizada por “gliose cortical e subcortical, perda cortical e microvacuolização” (LILLO; LEYTON, 2006, p. 311). Essa doença possui 3 variações clínicas e seus sintomas podem incluir déficits no comportamento (mudanças na personalidade, desinibição, apatia), nas funções executivas (memória e habilidades visuoespaciais) e na linguagem (nomeação de objetos, sintaxe, compreensão verbal) (BANG; SPINA; MILLER, 2015).

2.2. TRANSMISSÃO COLINÉRGICA

O sistema nervoso periférico (SNP) constitui ramificações do sistema nervoso central (SNC) que controlam os órgãos e diversos outros processos no organismo. Essas ramificações são gânglios e nervos que levam as informações captadas por diversos receptores do corpo para o SNC, bem como transmitem sinais do SNC para o restante do organismo (KLEIN; CAMERON, 2012). Tais informações podem ser do tipo somáticas, que são sinais motores e sensoriais observados de forma consciente pelo indivíduo, ou do tipo autonômicas, que são sinais inconscientes. O sistema nervoso autonômico possui 3 divisões de sistemas: simpático, parassimpático e entérico (LANIGAN et al., 2021; BIRCH et al., 2013). Conforme Lanigan et al. (2021, p. 11), o sistema parassimpático é

uma rede de ação mais lenta que tende a amortecer as atividades basais. A divisão autonômica simpática é uma rede de reação rápida que mobiliza órgãos para ação (muitas vezes denominada “luta” ou fuga”) diante de estresse agudo ou prolongado. O sistema nervoso entérico é uma divisão quase independente do sistema nervoso autônomo que coordena as funções parassimpáticas nos órgãos digestivos.

Os sistemas parassimpático e simpático são organizados a partir de uma conexão entre dois neurônios, ligando o SNC aos órgãos alvos do SNP (LINDH; HÖKFELT, 1990). Ainda, a acetilcolina (Ach) é um dos neurotransmissores envolvidos no sistema nervoso autonômico (SAM; BORDONI, 2022). No sistema parassimpático, a sinalização é exclusivamente colinérgica, sendo a Ach liberada tanto na sinapses entre neurônios pré e pós-ganglionares, quanto na sinapse entre o neurônio pós-ganglionar e o órgão efetor. No sistema simpático, por outro lado, a Ach é liberada apenas na sinapse entre os neurônios pré e pós-ganglionar, e este último libera noradrenalina para interagir com as células alvos (GERRETSEN; POLLOCK, 2011; LINDH; HÖKFELT, 1990).

A Ach é o neurotransmissor protagonista envolvido na transmissão colinérgica. Essa sinalização inclui a síntese, vesiculação, liberação e ação da Ach nos receptores. Diversos fármacos atuam sobre processos específicos dessa sinalização, podendo ser classificados como colinérgicos e anticolinérgicos. Esse neurotransmissor é sintetizado a partir da acetilação da colina no interior da terminação nervosa. Em seguida, grande parte dessa síntese é depositada dentro de vesículas, que podem ser liberadas por exocitose quando há influxo de cálcio na terminação nervosa. Quando liberada, a Ach tem um tempo de ação curto, pois é rapidamente hidrolisada pela enzima acetilcolinesterase presente nas terminações nervosas pré-sinápticas. Após a hidrólise, a colina é novamente transportada para o interior do neurônio pré-sináptico para outra síntese de Ach (RANG et al., 2016; GERRETSEN; POLLOCK, 2011).

Ademais, a Ach após liberada pode interagir com receptores colinérgicos nicotínicos ou muscarínicos. Os receptores nicotínicos são canais iônicos categorizados em três classes: musculares, ganglionares e do sistema nervoso central (SNC). O receptor do tipo muscular está localizado nas junções neuromusculares esqueléticas, enquanto os receptores ganglionares atuam nas transmissões simpáticas e parassimpáticas de gânglios autônomos. O último tipo, por sua vez, está espalhado no SNC, em que há receptores heterogêneos e variantes na constituição molecular e no local em que estão presentes (RANG et al., 2016).

Os receptores muscarínicos, por sua vez, são receptores acoplados à proteína G, sendo divididos em 5 subtipos (M1, M2, M3, M4 e M5) e possuindo localizações diversas. O subtipo M1 está presente nos gânglios autônomos, glândulas e córtex cerebral e pode provocar estimulação do sistema nervoso central (SNC) e secreção gástrica. Receptores do tipo M2, por sua vez, são encontrados no coração e SNC, podendo gerar efeitos muscarínicos de efeito central, bem como inibição cardíaca e neural. O subtipo M3 localiza-se em glândulas exócrinas, musculatura lisa e vasos sanguíneos. Entre seus efeitos, é possível citar a estimulação de secreção gástrica e salivar, contração de músculos lisos gastrointestinais, acomodação ocular e vasodilatação. M4 e M5, por outro lado, estão no SNC. M4 atua no aumento da locomoção, mas os efeitos de M5 ainda são desconhecidos. Este último subtipo também pode ser encontrado nas glândulas salivares e na íris do olho (RANG et al., 2016; LERCHE, 2017; ANDERSSON; YOSHIDA, 2003).

Conforme Lebois et al. (2018), há diferença na presença dos diferentes subtipos de receptores muscarínicos nas regiões pré e pós-sinápticas de neurônios do SNC. Por exemplo, enquanto receptores M1, M3 e M5 (ligados à proteína Gq excitatória) são mais prevalentes

em terminações nervosas pós-sinápticas, o subtipos M2 e M4 (ligados à proteína Gi inibitória) dominam as regiões pré-sinápticas em ratos.

O receptor de subtipo M3 também possui papel importante no sistema nervoso central, ainda tenha uma prevalência muito inferior quando comparada aos subtipos M1, M2 e M4 no tecido cerebral. No cérebro, esse subtipo distribui-se de modo difuso e localiza-se em regiões corticais, tálamo, corpo estriado e hipocampo (BRANN et al., 1993; LEVEY, 1993; FLYNN; REEVER; FERRARI-DILEO, 1997). No hipocampo, esse receptor influencia na memória e aprendizagem (LEBOIS et al., 2018; POULIN et al., 2010). No corpo estriado, a ativação de M3 está associada à redução de liberação de dopamina, podendo impactar a movimentação voluntária do corpo, enquanto que, no tálamo, esse receptor pode atuar na facilitação da via tálamo-cortical (WICKENS, 1990; ODA et al., 2007)

Fármacos que atuam sobre etapas da transmissão colinérgicas podem agir como agonistas (medicamentos colinérgicos) ou antagonistas (medicamentos anticolinérgicos). Colinérgicos, como betanecol e pilocarpina, podem atuar de modo similar à Ach e produzir efeitos parassimpatomiméticos, como redução da frequência cardíaca, contração de músculos lisos, estimulação de secreção salivar, gástrica, lacrimal e acomodação ocular. Ademais, há colinérgicos que agem inibindo a enzima que degrada a Ach, a acetilcolinesterase, e são chamados de anticolinesterásicos. Eles podem ser divididos entre os de ação periférica e os de ação central. O primeiro tipo inclui fármacos de ação curta, intermediária e irreversível, como edrofônio, neostigmina e ecotiofato, respectivamente. O segundo tipo, por sua vez, inclui como medicamentos a donepezila e rivastigmina, utilizados no tratamento da doença de alzheimer (RANG et al., 2016).

Fármacos anticolinérgicos são divididos entre os de ação direta e indireta. Anticolinérgicos indiretos podem inibir os processos de síntese, vesiculação e liberação da acetilcolina, como hemicolinio, vesamicol e a toxina botulínica. Anticolinérgicos diretos, por sua vez, atuam sobre os receptores colinérgicos nicotínicos ou muscarínicos. Os antagonistas muscarínicos agem por antagonismo competitivo, sendo clinicamente utilizados em incontinência urinária, bexiga hiperativa, asma, parkinsonismo e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Antagonistas nicotínicos, por outro lado, são divididos entre bloqueadores neuromusculares (BNM) e bloqueadores ganglionares. O primeiro tipo bloqueia a transmissão neuromuscular por antagonismo competitivo (BNM não despolarizantes), como pancurônio e vecurônio, ou por despolarização contínua dos receptores (BNM despolarizantes), a exemplo do suxametônio. O segundo tipo, os bloqueadores ganglionares, não possuem uso clínico, mas são utilizados na pesquisa experimental e possuem diferentes mecanismos de ação (RANG et

al., 2016). Além desses anticolinérgicos, um subgrupo especial, conforme Trevor, Katzung e Kruidering-Hall (2010), é o de regeneradores da enzima colinesterase, como a pralidoxima, que podem atuar como antagonistas de substâncias organofosforadas.

2.2.1. FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS

Medicamentos anticolinérgicos são aqueles que atuam no bloqueio da transmissão colinérgica a nível de sistema nervoso central ou periférico. Os anticolinérgicos diretos impedem a ação da acetilcolina sobre seus receptores muscarínicos e nicotínicos, enquanto os indiretos afetam os mecanismos de produção e liberação de acetilcolina e, consequentemente, seu efeito final (RANG et al., 2016). Dada a extensão de locais em que receptores colinérgicos podem existir, bem como variados efeitos fisiológicos que podem ser gerados pela ação da acetilcolina, medicamentos anticolinérgicos podem ser utilizados para inúmeras condições, como desordens respiratórias, psiquiátricas e parkinsonismo (OGINO et al., 2014; COSTA; RUFINO, 2013; KATZENSCHLAGER et al., 1996; GHOSSEIN; KANG; LAKHKAR, 2023).

2.2.1.1. ANTICOLINÉRGICOS DIRETOS

Os antagonistas muscarínicos agem por antagonismo competitivo, bloqueando receptores muscarínicos. Alguns efeitos provocados pelo seu uso são a inibição de produção secreções (saliva, lágrimas, suor), a taquicardia, a dilatação da pupila, a inibição da motilidade dos músculos lisos gastrointestinais, o relaxamento de músculos lisos dos brônquios, trato urinário e biliar e a excitação do sistema nervoso central (RANG et al, 2016). Sabendo desses efeitos, é compreensível que os sintomas adversos periféricos desses medicamentos sejam, normalmente, boca seca, visão turva e constipação (MACDIARMID, 2008; BOSTOCK; SOIZA; MANGONI, 2010). Além disso, há registros de efeitos adversos no sistema nervoso central, como sonolência, tontura e insônia (CHAPPLE et al., 2008). As principais aplicações clínicas de antimuscarínicos incluem bexiga hiperativa, incontinência urinária, DPOC, asma, síndrome do intestino irritável e parkinsonismo (DUNPHY; VERNE, 2001; NABI et al., 2006; GANDI; SACCO, 2021; SOLER; RAMSDELL, 2014). Exemplos dessas medicações são oxibutinina, solifenacina, ipratrópio, prociclidina, tropicamida,

escopolamina e atropina (RANG et al., 2016; YANG; LIN, 2019; BOSTOCK; SOIZA; MANGONI, 2010).

É importante ser salientado que o uso de antimuscarínicos pode estar associado a um risco aumentado para prejuízos cognitivos, conforme Bostock, Soiza e Mangoni (2010). Diversos estudos apoiam essa associação (MOGA et al., 2017; DMOCHOWSKI et al., 2021; CHANCELLOR; BOONE, 2011; CAMPBELL et al., 2022; RICHARDSON et al., 2018; WANG et al., 2019), e em razão disso é indicado que o uso desses medicamentos seja cauteloso e haja uma ponderação sobre os riscos e benefícios, bem como sobre os possíveis efeitos na qualidade de vida do paciente, especialmente em idosos (GERRETSEN; POLLOCK, 2011). Por outro lado, há possibilidade da existência de vieses em muitos dos estudos observacionais que correlacionam o uso de anticolinérgicos com o aumento de risco para declínio cognitivo, como demonstrado pela revisão de Pieper et al. (2020) e também apoiado pelos autores Welk, Richardson e Panicker (2021). Ademais, segundo esses últimos autores, apesar da vasta investigação de efeitos a curto prazo desses medicamentos, apenas a oxibutinina demonstra consequências negativas na cognição de maneira consolidada. De modo geral, a indicação de cautela com o uso desses fármacos permanece, mas dado o contexto supracitado, ainda são necessários muitos estudos sobre esse assunto.

Bloqueadores neuromusculares e ganglionares são divisões de fármacos antinicotínicos. Os bloqueadores neuromusculares (BNM) geram relaxamento dos músculos esqueléticos pela inibição da transmissão neuromuscular. Eles podem atuar na região pré-sináptica e bloquear mecanismos de síntese e liberação de acetilcolina ou na região pós-sináptica, provocando despolarização persistente ou bloqueando os receptores nicotínicos. Os BNM não despolarizantes agem por antagonismo competitivo sobre os receptores nicotínicos pós-sinápticos na placa terminal e são exemplificados pelos medicamentos pancurônio, vecurônio e cisatracúrio. Os BNM despolarizantes, como o suxametônio, são agonistas de receptores nicotínicos e provocam a despolarização persistente desses receptores na placa motora, tornando-a temporariamente inexcitável. Portanto, os BNM são medicamentos importantes durante uso de anestésias e de ventilação mecânica (TREVOR; KATZUNG; KRUIDERING-HALL, 2010; RANG et al., 2016).

Bloqueadores ganglionares, por sua vez, são atualmente utilizados apenas experimentalmente e são ilustrados pela mecamilamina e hexametônio, entre outros. Fármacos dessa classe possuem mecanismos de ação variados, podendo afetar a liberação da Ach ou a ação desse neurotransmissor nos receptores nicotínicos, bem como provocar despolarização duradoura. Os possíveis efeitos do bloqueio da transmissão autonômica são a

redução da pressão arterial, da motilidade gastrointestinal, da contratilidade do trato urinário, das secreções glandulares e a inibição de ereção e ejaculação (RANG et al., 2016; KATZUNG; KRUIDERING-HALL, 2010).

2.2.1.2. ANTICOLINÉRGICOS INDIRETOS

Fármacos com ação anticolinérgica indireta agem na região pré-sináptica, inibindo a síntese, vesiculação ou liberação de acetilcolina. O hemicolinio bloqueia a produção de Ach ao inibir a ação do transportador de colina, impedindo que essa substância entre no interior da terminação nervosa. O vesamicol, por sua vez, evita que a Ach seja transportada para o interior de vesículas (RANG et al., 2016; KATZUNG; KRUIDERING-HALL, 2010). A toxina botulínica, por outro lado, interrompe a liberação de Ach, provocando “paralisia parassimpática e motora” (RANG et al., 2016, p. 426), e é utilizada em condições clínicas como sialorreia, incontinência urinária, hiper-hidrose e espasticidade.

Ademais, faz-se importante citar as oximas, compostos que regeneram a ação da enzima acetilcolinesterase e geram efeitos anticolinérgicos, a exemplo da pralidoxima (KATZUNG; KRUIDERING-HALL, 2010; LOTT; JONES, 2021). Esses fármacos podem ser utilizados durante toxicidade por organofosforados, substâncias presentes em herbicidas, pesticidas e gases tóxicos e ilustradas pelos químicos sarin, malation, paration e tabun. Os organofosforados se conectam irreversivelmente à acetilcolinesterase, provocando efeitos colinérgicos tóxicos que podem ser revertidos pelas oximas (ADEYINKA; MUCO; PIERRE, 2018). Todavia, a limitação desses anticolinérgicos é que necessitam ser administrados cedo, pois a acetilcolinesterase, após algumas horas ligada aos organofosforados, torna-se menos suscetível ao efeito de reativação (RANG et al., 2016).

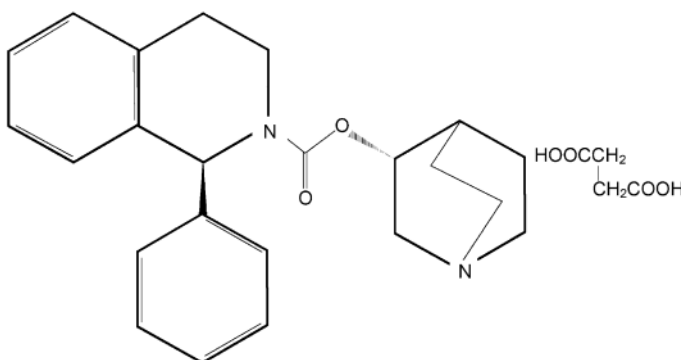
2.2.2. SOLIFENACINA

O succinato de solifenacina é uma amina terciária altamente lipofílica. Sua administração é diária e oral, apresentando-se como comprimidos em doses de 5 ou 10 mg (DOROSHYENKO; FUHR, 2009; KREDER, 2006). Os comprimidos de solifenacina são de liberação imediata, ou seja, o princípio ativo já é liberado quando há contato com o líquido no tubo digestivo. Sua biodisponibilidade é alta, atingindo 90%, e seu tempo de meia-vida é longo, de modo que sua ação é prolongada. A metabolização desse fármaco no fígado ocorre especialmente pela enzima CYP3A4, gerando quatro metabólitos, e a excreção “ocorre

principalmente através de mecanismos não renais” (DANTAS et al., 2022, p. 2). Ademais, por ser altamente lipofílica, a solifenacina se distribui de forma ampla nos tecidos (DOROSHYENKO; FUHR, 2009; MORALES-OLIVAS; ESTÃN, 2010).

A solifenacina é um anticolinérgico direto que atua por antagonismo competitivo nos receptores muscarínicos. Esse fármaco possui seletividade pelos receptores de subtipo M3 do músculo detrusor da bexiga, o que promove melhor tolerabilidade do medicamento em comparação a outros antimuscarínicos, como oxibutinina (MORALES-OLIVAS; ESTÃN, 2010; MADERSBACHER; MÜRTZ; STÖHRER, 2013; WAGG; WYNDAELE; SIEBER, 2006).

Figura 1: Estrutura molecular do succinato de solifenacina.



Fonte: Kreder, 2006.

Seu efeito no músculo detrusor promove relaxamento, o que possui aplicações clínicas na incontinência urinária e bexiga hiperativa (MORALES-OLIVAS; ESTÃN, 2010; KELLEHER et al., 2005). Segundo Andersson e Yoshida (2003, p. 1), as ações da bexiga de enchimento e esvaziamento são controladas por

“sinalização em nervos autonômicos (parassimpáticos, simpáticos) e somáticos. Esses nervos são partes de vias reflexas que mantêm a bexiga em um estado relaxado, permitindo o armazenamento de urina em baixa pressão intravesical, ou que iniciam a micção relaxando a região de saída e contraindo o músculo liso da bexiga.”

A incontinência urinária é definida como uma "queixa de perda involuntária de urina" (HAYLEN et al, 2010, p. 7) e é mais prevalente em mulheres. Essa condição pode ser causada falhas nos processos de enchimento e esvaziamento no trato urinário inferior (NORTON; BRUBAKER, 2006). A perda de urina pode ocorrer devido a ações como tosse e espirro, sendo descrita como incontinência urinária de esforço. Por outro lado, caso a perda de urina

aconteça juntamente com um desejo repentino de urinar, define-se a condição como incontinência urinária de urgência. Outro tipo é a incontinência mista, que possui tanto os sintomas de urgência quanto de perda urinária associada ao esforço (AOKI et al., 2017; ABRAMS et al., 2003). A síndrome de bexiga hiperativa, por sua vez, é definida pela Sociedade Internacional de Continência (ICS) como "urgência, com ou sem incontinência de urgência, geralmente com frequência e noctúria" (ABRAMS et al., 2003, p. 40). A ICS entende que esses sintomas possam estar relacionados à hiperreatividade do músculo detrusor, mas também podem ocorrer em função de outras disfunções no trato urinário. Ademais, o diagnóstico de síndrome de bexiga hiperativa só pode ser realizado caso não os sintomas não ocorram em virtude de infecção ou outras doenças. Ambas as condições clínicas supracitadas são altamente prevalentes (AOKI et al., 2017; BROWN; MCGHAN; CHOKROVERTY, 2000) e podem ser tratadas pelo uso de antimuscarínicos, como a solifenacina.

Apesar da solifenacina ser um fármaco extremamente vantajoso, uma preocupação que recai sobre seu uso é se poderia atravessar a barreira hematoencefálica e causar prejuízos cognitivos, a exemplo de outros antimuscarínicos estudados que podem estar relacionados a um aumento de risco para declínios na cognição (DOROSHYENKO; FUHR, 2009; BOSTOCK; SOIZA; MANGONI, 2010). De acordo com Chancellor et al. (2012), é possível que a variabilidade de efeitos centrais causados pelos anticolinérgicos sejam compreendidos em razão da habilidade de cada um para penetrar o SNC e da afinidade pelos receptores muscarínicos de subtipo M1. Esse subtipo possivelmente atua nos processos de aprendizagem e memória e está presente em grande quantidade nas regiões do neocórtex, hipocampo, núcleo caudado e putâmen (ABRAMS et al., 2006; MA; GEYER, 2018).

Nesse sentido, acredita-se o potencial de anticolinérgicos em "causar efeitos no SNC não é devido somente à afinidade de ligação ao receptor; mas é também dependente da concentração da droga (ou metabólitos ativos) no cérebro e é, portanto, dependente da habilidade da droga em cruzar a barreira hematoencefálica (BHE) (...)" (CHANCELLOR et al., 2012, p. 261). Outrossim, há maiores chances de substâncias atravessarem a BHE se forem lipofílicas, possuírem tamanho molecular pequeno e não forem polarizadas (PAGORIA; O'CONNOR; GURALNICK, 2011).

Ainda que existam estudos, como os de Wesnes et al. (2009), Wagg et al. (2013) e Hampel et al. (2017), que não apontam para um potencial da solifenacina em causar prejuízos cognitivos, teoricamente ela possui moderada habilidade para cruzar a BHE e não possui mecanismo de efluxo (CHANCELLOR et al., 2012). Dado que esse fármaco é uma amina terciária, suas propriedades lipofílicas e de polaridade neutra em pH fisiológico o tornam mais

propenso a cruzar a BHE. Por outro lado, seu tamanho molecular largo é um fator que pode dificultar essa penetração no SNC (CALLEGARI et al. 2011). De modo geral, há possibilidade de todos antimuscarínicos cruzarem a BHE sob condições clínicas diversas que abalem as estruturas constitutivas dessa barreira, tornando-a mais permeável (KAY; EBINGER, 2008). Além disso, como a solifenacina não possui mecanismo de efluxo para fora do SNC, uma outra preocupação é a possibilidade da acumulação desse fármaco no cérebro (CALLEGARI et al., 2011). Conforme a revisão de Dantas et al. (2022), o uso de solifenacina por um curto período de tempo não provoca efeitos cognitivos deletérios, mas a ausência de estudos populacionais específicos que avaliem os efeitos cognitivos a longo prazo da solifenacina tornam a conclusão de sua segurança em períodos maiores que um ano inconclusiva. Portanto, faz-se necessário mais estudos que analisem os possíveis efeitos de declínio cognitivo desse fármaco a longo prazo.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

- Avaliar alterações cognitivas induzidas pela administração em doses repetidas de solifenacina em camundongos *Swiss* fêmeas.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Delimitar a dose e tempo de tratamento da solifenacina que geram alterações cognitivas nos animais.
- Comparar as alterações cognitivas da administração de solifenacina nas doses de 1mg/kg e 2mg/kg nas durações de tratamento de 14 dias e 28 dias.

4. METODOLOGIA

O protocolo experimental realizado analisou os efeitos comportamentais da administração crônica de solifenacina (SFC) em camundongos *Swiss* fêmeas. Foram utilizados animais com 3 meses de idades oriundos do Biotério Setorial do Porangabuçu Prof. Eduardo Torres vinculado à Universidade Federal do Ceará. Eles foram acondicionados em uma sala com temperatura média de $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, alimento e água ad libitum, bem como num ciclo período de claro/escuro de 12/12 horas. O uso dos animais foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Ceará (CEUA-UFC) com número 9864280219.

4.1. Tratamento Farmacológico

Os comprimidos de succinato de solifenacina (Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda) foram triturados, dissolvidos em água destilada e administrados via oral (v.o) nas doses de 1 mg/kg ou 2 mg/kg durante 14 ou 28 dias consecutivos. O volume administrado foi de 0,1ml/10g de peso do camundongo. O cálculo das doses foi realizado sobre a base de mg/m² a partir da dose de mg/dia usada em humanos (REAGAN-SHAW; NIHAL; AHMAD, 2007). A fórmula utilizada nessa conversão possui como variáveis a dose humana equivalente (mg/kg), a dose animal e os fatores Km animal e humano.

4.2. Desenho Experimental

A seguir, são descritos os grupos animais, as doses administradas repetidamente por gavagem (v.o) e duração de tempo de cada um. São 5 grupos, cada um abrangendo 10 animais, somando um total de 50 camundongos. Dado que os resultados dos tratamentos experimentais com solifenacina nos períodos de 14 e 28 dias não foram diferentes, utilizou-se a duração do grupo controle de 28 dias.

- Grupo 1 (Controle): administração diária de solução salina ao longo de 28 dias.
- Grupo 2 (SFC-1, 14d): administração diária de 1 mg/kg de SFC ao longo de 14 dias.
- Grupo 3 (SFC-2, 14d): administração diária de 2 mg/kg de SFC ao longo de 14 dias.
- Grupo 4 (SFC-1, 28d): administração diária de 1 mg/kg de SFC ao longo de 28 dias.
- Grupo 5 (SFC-2, 28d): administração diária de 2 mg/kg de SFC ao longo de 28 dias.

4.3. Protocolo Experimental

Ao final de 14 ou 28 dias, no último dia de tratamento e no dia seguinte, foram realizados os testes comportamentais de campo aberto, labirinto em Y, reconhecimento de objetos e esquivas passiva. Após a finalização dos testes comportamentais, os animais foram eutanasiados por decapitação na guilhotina e as carcaças foram congeladas para serem recolhidas por uma empresa de descarte biológico. Abaixo, segue a descrição de cada teste:

4.3.1. Teste de Campo Aberto

O objetivo desse teste é avaliar os comportamentos exploratório e ansioso do animal. O campo aberto é realizado em uma caixa de 5 faces, sem a face superior e com as faces laterais transparentes. O chão da caixa é dividido em 9 quadrantes de mesmo tamanho. As variáveis a serem analisadas são o número de travessias nos quadrantes, de ações de autolimpeza (*grooming*) e de apoio do animal somente sobre as patas traseiras sem segurar-se em nenhuma superfície (*rearing*). O tempo de duração do teste é de 1 minuto de habituação e 5 minutos de quantificação das variáveis mencionadas (ARCHER, 1973; RODRIGUES et al., 2018).

4.3.2. Teste de Labirinto em Y

O labirinto possui 3 “braços” opacos de angulação de 120° entre si, semelhante ao formato de da letra Y. Os animais são colocados no centro do aparato com o objetivo de registrar a sequência de exploração de cada braço durante um tempo de 8 minutos, de modo que uma alternância inteira ocorria quando o animal entrava consecutivamente nos 3 braços. Os dados resultantes permitem avaliar o comportamento de busca dos camundongos em novos ambientes, bem como a memória de curto prazo (VASCONCELOS et al., 2015; DALL’IGNA et al., 2007; KRAEUTER; GUEST; SARNYAI, 2018; CUSTÓDIO et al., 2017).

4.3.3. Teste de Reconhecimento de Objetos

De acordo com Li et al. (2015), esse teste fundamenta-se no comportamento inato de camundongos de explorar objetos desconhecidos. Nesse sentido, avalia-se a memória de

reconhecimento e a habilidade do animal em discernir entre objetos familiares e novos. O teste inicia-se com a habituação dos animais à caixa de teste de campo aberto por um período de 5 minutos. Em seguida, eles são retirados da caixa por 15 minutos e, após esse período, são dispostos de novo na caixa para explorar 2 objetos idênticos por 5 minutos. Novamente, são retirados do local por 5 minutos. Posteriormente, retornam para a caixa, onde estão dispostos o objeto antigo já explorado e um outro objeto novo, durante 5 minutos. A variável calculada é o tempo que eles despendem nos objetos novo e antigo (SOUZA et al., 2019).

4.3.4. Teste de Esquiva Passiva

O aparato utilizado é uma caixa em que o chão é dividido em uma área eletrificada e em um suporte em que não passa carga elétrica. O animal é colocado no interior da caixa para se habituar durante 1 minuto e retirado, em seguida, por 30 segundos. Depois, ele é disposto no suporte por um período de no máximo 5 minutos e o tempo de latência em que o animal leva para descer até as grades eletrificadas é contabilizado. Ao descer, ele leva um choque de 0,5 mA por 1 segundo. Posteriormente, ele é retirado 1,5 hora. Ao retornar, contabiliza-se um período máximo de 5 minutos com o animal na caixa, registrando-se novamente o tempo de latência para descer para as grades, não ocorrendo choque desta vez (SOUZA et al., 2019; KAUR et al., 2009; KHURANA et al., 2011).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A solifenacina é um medicamento administrado oralmente e com efeitos anticolinérgicos seletivos para o receptor muscarínico M3 da bexiga. Sua ação anticolinérgica provoca relaxamento do músculo detrusor da bexiga, o que possui aplicações clínicas na incontinência urinária e bexiga hiperativa. Porém, dado o grande contingente de evidências acerca de prejuízos cognitivos que anticolinérgicos, como oxibutinina, podem causar, faz-se imperativa uma investigação do potencial da solifenacina em causar déficit cognitivo nos seus usuários (DOROSHYENKO; FUHR, 2009; MORALES-OLIVAS; ESTÃN, 2010; BOSTOCK; SOIZA; MANGONI, 2010).

A partir dessa perspectiva, o presente estudo propôs-se avaliar alterações cognitivas induzidas pela solifenacina em camundongos Swiss fêmeas. Os resultados obtidos referentes aos testes de análise de *rearing*, esquiva passiva e reconhecimento de objetos trouxeram evidências da capacidade da solifenacina em causar declínio cognitivo, especificamente em relação à memória. Os resultados em relação ao campo aberto e Y-Maze, por sua vez, não exibiram diferenças significativas entre os grupos experimentais e o controle.

5.1. Teste de Campo Aberto

Esse teste avalia a qualidade e quantidade de atividade motora e exploratória de roedores, podendo também ser utilizado na análise de efeitos sedantes, tóxicos ou excitatórios de fármacos. Diversos parâmetros podem ser utilizados no teste: *grooming*, *rearing*, distância andada, tempo de movimento gasto, tempo gasto no centro, número de defecações (GOULD; DAO; KOVACSICS, 2009). Aqui, os parâmetros utilizados foram número de travessias, *grooming* e *rearing*.

Os resultados comportamentais dos tratamentos dos animais com solifenacina nas doses 1 ou 2 mg/kg durante 14 ou 28 dias por v.o. não mostraram diferenças significativas no teste de campo aberto e na análise da variável *grooming* ($[F(4,37)= 1,614; P=0,1913]$ e $[F(4,39)= 0,7190; 0,5841]$, respectivamente) quando comparados com os resultados do grupo controle (Figuras 2 e 3).

Esses efeitos vão de acordo com o que afirmam Robinson e Cardoso (2004). Conforme os autores, doses de solifenacina abaixo de 3 mg/kg não provocaram alterações comportamentais em camundongos, mas a dosagem de 30 mg/kg gerou redução de *grooming*.

Por outro lado, o presente estudo demonstrou alteração comportamental em relação ao *rearing*.

O *rearing* é um comportamento associado à atividade exploratória e emocional (STURMAN; GERMAIN; BOHACEK, 2018) em que, conforme Lever Burton e O’Keefe (2006), o animal apoia-se apenas nas patas ou pernas traseiras, estando presente em diversos mamíferos. Ademais, esse comportamento está relacionado ao hipocampo, área associada aos processos cognitivos de aprendizagem e memória. No presente estudo, o comportamento de *rearing* foi reduzido nos animais que receberam a dose de 2 mg/kg por 28 dias (SFC-2, 28d) em comparação ao grupo controle e ao grupo que recebeu solifenacina 1 mg/kg por 14 dias [$F(4,41) = 3,408$; $P = 0,0170$]), o que pode ser observado na Figura 4. Dado que o *rearing* pode ser utilizado como fator indicativo de degeneração e intensificação de estresse oxidativo no hipocampo (STURMAN; GERMAIN; BOHACEK, 2018), hipotetiza-se que a redução do *rearing* pelo uso de solifenacina na dose e no tempo de administração mais altos possa ser reflexo do impacto em algum grau da memória dos animais. Porém, como o teste de campo aberto objetiva analisar a atividade motora e exploratória, o que se pode afirmar é que houve um impacto nesses âmbitos nos animais do grupo SFC-2 (28d).

5.2. Teste de Labirinto em Y (Y-Maze)

O teste de labirinto em Y (Figura 5), por outro lado, não demonstrou a existência de diferenças significativas de todos os grupos experimentais em relação ao controle ($[F(4,24) = 1,534$; $P = 0,2241]$). Esse teste permite acessar a memória de curto prazo e memória de trabalho (KRAEUTER; GUEST; SARNYAI, 2018). Dado que o teste não evidenciou impactos da solifenacina na memória dos camundongos, mas outros testes sim, é possível hipotetizar que esse impacto seja seletivo.

5.3. Teste de Reconhecimento de Objetos

O teste de reconhecimento de objetos é comumente utilizado na investigação da memória de reconhecimento e fundamenta-se “na preferência inata de roedores em explorarem o objeto novo em vez do familiar”, pois como o animal lembra da interação com o objeto antigo, ele passará mais tempo conhecendo o objeto novo (LEGER et al., 2013, p. 2531). Essa constatação não foi observada no grupo SFC-2 (28), na maior dose e tempo de tratamento. Notou-se que somente esse grupo gerou resultados significativos de diminuição

do índice reconhecimento quando comparado com o grupo controle ([F (4,61)= 2,875; P=0,0301]), o que demonstra déficits na memória de reconhecimento desses animais (Figura 6).

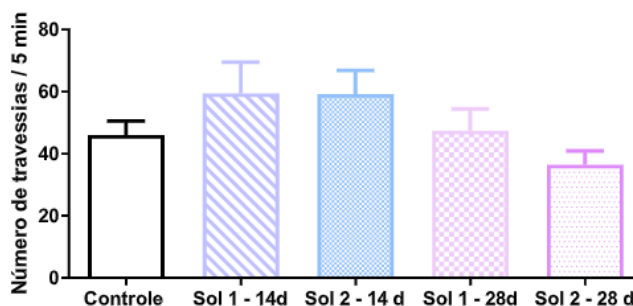
5.4. Teste de Esquiva Passiva

O teste de esquiva passiva analisa os processos de aquisição e consolidação de memória em animais (SUZUKI et al., 2007). No presente estudo (Figura 7), o tempo de latência dos animais nos grupos SFC-1 e SFC-2 nos períodos de 14 e 28 dias sofreu redução em relação ao grupo controle ([F (4,19)= 3,968 ; P=0,0166]).

A pesquisa de Suzuki et al. (2007) realizada em ratos utilizou solifenacina nas doses de 0,3, 1 e 3 mg/kg por via intravenosa, mas nenhuma afetou o tempo de latência no teste de esquiva passiva. É possível que a ausência de efeito seja em razão da administração do fármaco ter sido empreendida em um único dia, 10 minutos antes da realização da primeira etapa do teste (após o período de habituação).

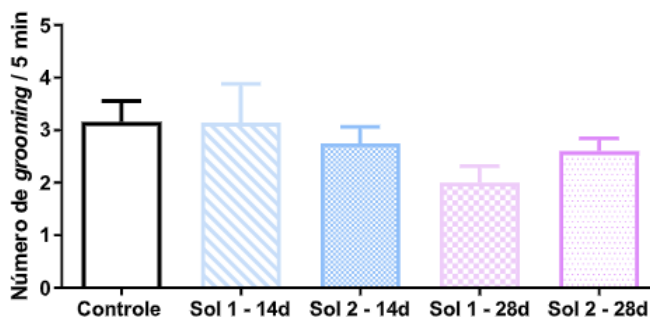
Estudos em outras amins terciárias com propriedades antimuscarínicas demonstraram tanto redução do tempo de latência quanto a ausência de efeitos significativos no teste de esquiva passiva usando roedores. O uso de tolterodina 1 ou 3 mg/kg no período de um único dia não gerou impacto na memória de camundongos nesse teste (CAPPON et al., 2008), enquanto que a administração de oxibutinina em ratos, também em um único dia, em doses iguais ou maiores a 30 mg/kg reduziram o tempo de latência na segunda etapa do teste (SUGIYAMA; PARK; KURITA, 1999).

Figura 2: Teste de Campo aberto nos animais submetidos ao tratamento com solifenacina (1 ou 2 mg/kg) durante 14 ou 28 dias. As barras representam a média \pm EPM do número de travessias. A análise estatística foi realizada através da ANOVA de uma via seguida pelo teste post hoc de Tukey. Abreviações: Sol 1 – solifenacina 1mg/kg; Sol 2 – solifenacina 2mg/kg.



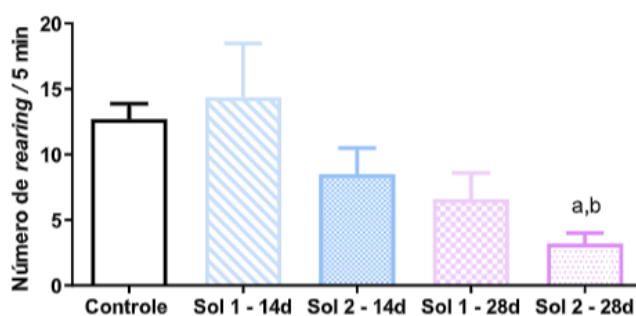
Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Figura 3: Teste de *grooming* de animais submetidos ao tratamento com Sol (1 ou 2 mg/Kg) durante 14 ou 28 dias. As barras representam a média \pm EPM do número de *grooming*. A Análise estatística foi realizada através da ANOVA de uma via seguida pelo teste post hoc de Tukey. Abreviações: Sol 1 – solifenacina 1mg/kg; Sol 2 – solifenacina 2mg/kg.



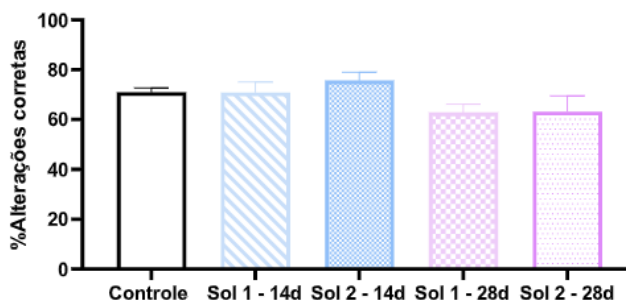
Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Figura 4: Teste de *rearing* de animais submetidos ao tratamento com Sol (1 ou 2 mg/Kg) durante 14 ou 28 dias. As barras representam a média \pm EPM do número de *rearing*. **a:** $P < 0.05$ quando comparado ao controle; **b:** $P < 0.05$ quando comparado ao grupo Sol 1 - 14d. Análise estatística foi realizada através da ANOVA de uma via seguida pelo teste post hoc de Tukey. Abreviações: Sol 1 – solifenacina 1mg/kg; Sol 2 – solifenacina 2mg/kg.



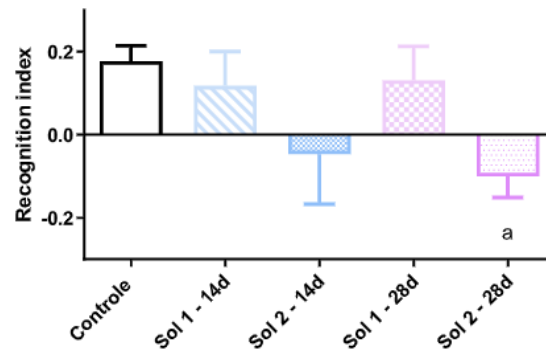
Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Figura 5: Teste de labirinto em Y de animais submetidos ao tratamento com Sol (1 ou 2 mg/kg) durante 14 ou 28 dias. As barras representam a média \pm EPM da percentagem (%) de alterações corretas. Análise estatística foi realizada através da ANOVA de uma via seguida pelo teste post hoc de Tukey. Abreviações: Sol 1 – solifenacina 1mg/kg; Sol 2 – solifenacina 2mg/kg; ALA – ácido alfa lipoico.



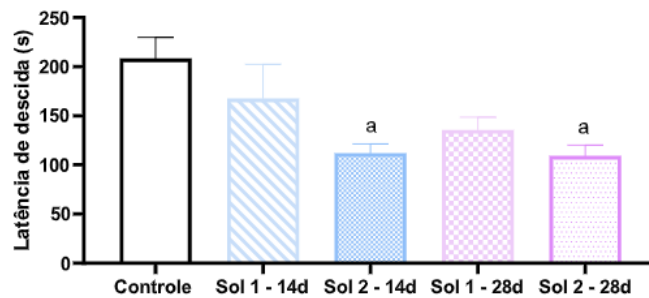
Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Figura 6: Teste de reconhecimento de objetos de animais submetidos ao tratamento com Sol (1 ou 2 mg/kg) durante 14 ou 28 dias. As barras representam a mediana (Min-Max) do índice de reconhecimento (n= 10–27 animais/grupo). **a:** $P < 0.05$ quando comparado ao controle; **b:** $P < 0.05$ quando comparado ao grupo Sol 2 de acordo com o Teste de Kruskal-Wallis e post hoc de Dunn. Abreviações: Sol 1 – solifenacina 1mg/kg; Sol 2 – solifenacina 2mg/kg; ALA – ácido alfa lipóico.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Figura 7: Teste de esquiva passiva de animais submetidos ao tratamento com Sol (1 ou 2 mg/kg) durante 14 ou 28 dias. As barras representam a média \pm EPM do número de descidas. **a:** $P < 0.05$ quando comparado ao controle. Análise estatística foi realizada através da ANOVA de uma via seguida pelo teste post hoc de Tukey. Abreviações: Sol 1 – solifenacina 1mg/kg; Sol 2 – solifenacina 2mg/kg.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo avaliou, a partir de testes comportamentais, a memória de camundongos fêmeas *Swiss* submetidos à administração de doses repetidas de solifenacina, observando-se a ocorrência de declínio cognitivo nos animais pelo uso desse anticolinérgico. Outrossim, comparando-se as doses de 1 mg/kg e 2mg/kg durante 14 ou 28 dias, notou-se que a dose de 2mg/kg durante um período de 28 dias foi a que gerou maior impacto cognitivo nos camundongos, tornando-se um delineamento farmacológico possível de ser utilizado em futuros estudos para provocar déficits de memória nesses animais. Algumas limitações para esse estudo foram o contexto de pandemia, que impossibilitou a análise dos efeitos da solifenacina em camundongos idosos e sua comparação com os dos jovens, bem como a ocorrência de pequenos erros práticos durante a aplicação dos testes comportamentais. Sugere-se que mais estudos que avaliem o potencial da solifenacina em causar problemas de memória a longo prazo e se há algum tipo de seletividade nesses déficits sejam realizados, a fim de que as evidências desse impacto cognitivo sejam compiladas e possam servir de base para novos estudos clínicos ou para embasar criticamente orientações de uso clínico do fármaco.

7. REFERÊNCIAS

- ABRAMS, Paul et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. **Urology**, v. 61, n. 1, p. 37-49, 2003.
- ADEYINKA, Adebayo; MUCO, Erind; PIERRE, Louisdon. Organophosphates. **StatPearls Publishing**, 2018.
- ALVES, José Eustáquio Diniz. Transição demográfica, transição da estrutura etária e envelhecimento. **Revista Longevidade**, n. 40, 2014.
- ANDERSSON, K.; YOSHIDA, M. Antimuscarinics and the overactive detrusor—which is the main mechanism of action? **European urology**, v. 43, n. 1, p. 1-5, 2003.
- AOKI, Yoshitaka et al. Urinary incontinence in women. **Nature reviews Disease primers**, v. 3, n. 1, p. 1-20, 2017.
- APA, Associação Psiquiátrica Americana. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- BARTOSZECK, F. K.; CHANG, Y. C.; BARTOSZECK, A. B. Um possível papel da neurofisiologia básica na explicação da mente pela psicologia. **Revista Psicologia e Saúde**, v. 8, n. 1, p. 44-51, 2016.
- BASRA, Ramandeep; KELLEHER, Con. A review of solifenacin in the treatment of urinary incontinence. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 4, n. 1, p. 117-128, 2008.
- BEARD, John R.; BLOOM, David E. Towards a comprehensive public health response to population ageing. **The Lancet**, v. 385, n. 9968, p. 658-661, 2015.
- BEAR, M. F. CONNORS, B. W. PARADISO, M. A. **Neuroscience: exploring the brain**. 3. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- BIRCH, Rolfe et al. The peripheral nervous system: anatomy and function. In: BIRCH, R. **Peripheral Nerve Injuries: A Clinical Guide**, p. 1-67, 2013.
- BOSTOCK, Clare V.; SOIZA, Roy L.; MANGONI, Arduino A. Association between prescribing of antimuscarinic drugs and antimuscarinic adverse effects in older people. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 3, n. 4, p. 441-452, 2010.
- BRANN, Mark R. et al. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes: localization and structure/function. **Progress in brain research**, v. 98, p. 121-127, 1993.

BROWN, Jeanette S.; MCGHAN, William F.; CHOKROVERTY, Sudhansu. Comorbidities associated with overactive bladder. **Am J Manag Care**, v. 6, n. 11 Suppl, p. S574-9, 2000.

CALLEGARI, Ernesto et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. **British journal of clinical pharmacology**, v. 72, n. 2, p. 235-246, 2011.

CAMPBELL, Noll et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. **Clinical interventions in aging**, p. 225-233, 2009.

CANCELLI, Iacopo et al. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. **Neurological Sciences**, v. 30, p. 87-92, 2009.

CAPPON, Gregg D. et al. Tolterodine does not affect memory assessed by passive-avoidance response test in mice. **European journal of pharmacology**, v. 579, n. 1-3, p. 225-228, 2008.

CAMELLI, P.; BARBOSA, M. T. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? **Revista brasileira de psiquiatria**, v. 24, n. 1, 2020.

CHANCELLOR, Michael B. et al. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. **Drugs & aging**, v. 29, p. 259-273, 2012.

CHANCELLOR, Michael; BOONE, Timothy. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 18, n. 2, p. 167-174, 2012.

CHAPPLE, C. R. et al. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine- controlled phase 2 dose-finding study. **BJU international**, v. 93, n. 1, p. 71-77, 2004.

CHAPPLE, C. R. et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. **European urology**, v. 54, n. 3, p. 543-562, 2008.

CHEW, Marci L. et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 56, n. 7, p. 1333-1341, 2008.

COSTA, Cláudia Henrique; RUFINO, Rogério. Tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 12, n. 2, 2013.

COSTA, D. I.; AZAMBUJA, L. S.; BUCHWEITZ, A. Entendendo o desenvolvimento do cérebro da criança: cérebro e cognição. In: NUNES, M. L.; COSTA, J. C.; Souza, D. G.

Entendendo o funcionamento do cérebro ao longo da vida. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2021.

COSTA, J. C. Os caminhos para a cura... conhecimento, pesquisa e inovação. In: NUNES, M. L.; COSTA, J. C.; Souza, D. G. **Entendendo o funcionamento do cérebro ao longo da vida.** Porto Alegre: EDIPUCRS, 2021.

COUPLAND, Carol AC et al. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: a nested case-control study. **JAMA internal medicine**, v. 179, n. 8, p. 1084-1093, 2019.

CUSTÓDIO, Charllyany Sabino et al. Neonatal immune challenge with lipopolysaccharide triggers long-lasting sex-and age-related behavioral and immune/neurotrophic alterations in mice: relevance to autism spectrum disorders. **Molecular Neurobiology**, v. 55, p. 3775-3788, 2018.

DALL'IGNA, Oscar P. et al. Caffeine and adenosine A2a receptor antagonists prevent β -amyloid (25–35)-induced cognitive deficits in mice. **Experimental neurology**, v. 203, n. 1, p. 241-245, 2007.

DANTAS, L. P. et al. Treatment of bladder dysfunction with solifenacin: is there a risk of dementia or cognitive impairment?. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 55, 2022.

DEARDORFF, William James; GROSSBERG, George T. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. **Handbook of clinical neurology**, v. 165, p. 5-32, 2019.

DMOCHOWSKI, Roger R. et al. Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: a systematic literature review and meta-analysis. **Neurourology and urodynamics**, v. 40, n. 1, p. 28-37, 2021.

DOROSHYENKO, Oxana; FUHR, Uwe. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of solifenacin. **Clinical pharmacokinetics**, v. 48, p. 281-302, 2009.

DUNPHY, Rebecca C.; VERNE, G. Nicholas. Drug treatment options for irritable bowel syndrome: managing for success. **Drugs & aging**, v. 18, p. 201-211, 2001.

DUONG, Vi et al. A systematic review of neurocognitive dysfunction with overactive bladder medications. **International Urogynecology Journal**, v. 32, n. 10, p. 2693-2702, 2021.

EAPEN, Renu S.; RADOMSKI, Sidney B. Review of the epidemiology of overactive bladder. **Research and reports in urology**, p. 71-76, 2016.

ENGELHARDT, Elias et al. Demência vascular. Critérios diagnósticos e exames complementares. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 5, n. 1, p. 49-77, 2011.

FINN, A. S. et al. Developmental dissociation between the maturation of procedural memory and declarative memory. **Journal of experimental child psychology**, v. 142, p. 212-220, 2016.

FLYNN, Donna D.; REEVER, Carolyn M.; FERRARI-DILEO, Gaby. Pharmacological strategies to selectively label and localize muscarinic receptor subtypes. **Drug development research**, v. 40, n. 2, p. 104-116, 1997.

FREITAS, J. O. F.; AGUIAR, C. R. R. A. Avaliação das funções cognitivas de atenção, memória e percepção em pacientes com esclerose múltipla. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 25, p. 457-466, 2012.

GABRIELI, J. Cognitive neuroscience of human memory. **Annual review of psychology**, v. 49, n. 1, p. 87-115, 1998.

GANDI, Carlo; SACCO, Emilio. Pharmacological management of urinary incontinence: current and emerging treatment. **Clinical Pharmacology: Advances and Applications**, p. 209-223, 2021.

GERRETSEN, Philip; POLLOCK, Bruce G. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. **Expert opinion on drug safety**, v. 10, n. 5, p. 751-765, 2011.

GHOSSEIN, Noah; KANG, Michael; LAKHKAR, Anand D. Anticholinergic medications. **StatPearls Publishing LLC**, 2023.

GOULD, Todd D.; DAO, David T.; KOVACSICS, Colleen E. The open field test. **Mood and anxiety related phenotypes in mice: Characterization using behavioral tests**, p. 1-20, 2009.

GRAY, Shelly L. et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. **JAMA internal medicine**, v. 175, n. 3, p. 401-407, 2015.

HAJJAR, Emily R.; CAFIERO, Angela C.; HANLON, Joseph T. Polypharmacy in elderly patients. **The American journal of geriatric pharmacotherapy**, v. 5, n. 4, p. 345-351, 2007.

HAMPEL, Christian et al. Solifenacin in the elderly: results of an observational study measuring efficacy, tolerability and cognitive effects. **Urologia Internationalis**, v. 98, n. 3, p. 350-357, 2017.

HAYLEN, Bernard T. et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. **Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society**, v. 29, n. 1, p. 4-20, 2010.

HOFFSTETTER, Susan; CHE LEONG, Fah. Solifenacin succinate for the treatment of overactive bladder. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 5, n. 3, p. 345-350, 2009.

IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD). **Características gerais dos moradores 2020-2021**. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101957>>. Acesso em: 06 de abr. 2023.

IKEDA, Ken et al. M₃ receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 366, p. 97-103, 2002.

IRWIN, Debra E. et al. Dynamic progression of overactive bladder and urinary incontinence symptoms: a systematic review. **European urology**, v. 58, n. 4, p. 532-543, 2010.

IZQUIERDO, I. A. et al. Memória: tipos e mecanismos - Achados recentes. **Revista USP**, n. 98, p. 9-16, 2013.

IZQUIERDO, I. **Memória**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2018.

JUSTO, JOSÉ STERZA; ROZENDO, Adriano da Silva; CORREA, MARIELE RODRIGUES. O idoso como protagonista social. **A Terceira Idade**, v. 21, n. 48, p. 39-53, 2010.

KATZENSCHLAGER, Regina et al. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson s disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2010, n. 1, 1996.

KAUR, Harjeet et al. Anti-amnesic effect of Ficus religiosa in scopolamine-induced anterograde and retrograde amnesia. **Pharmaceutical biology**, v. 48, n. 2, p. 234-240, 2010.

KAY, G. G.; EBINGER, U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. **International journal of clinical practice**, v. 62, n. 11, p. 1792-1800, 2008.

KELLEHER, Con et al. Solifenacin: as effective in mixed urinary incontinence as in urge urinary incontinence. **International Urogynecology Journal**, v. 17, p. 382-388, 2006.

KHURANA, Navneet et al. PASS assisted prediction and pharmacological evaluation of novel nicotinic analogs for nootropic activity in mice. **European journal of pharmacology**, v. 662, n. 1-3, p. 22-30, 2011.

KRAEUTER, A.; GUEST, P. C.; SARNYAI, Z. The Y-maze for assessment of spatial working and reference memory in mice. **Pre-Clinical Models**, 2018.

KREDER, Karl J. Solifenacin. **Urologic Clinics**, v. 33, n. 4, p. 483-490, 2006.

LAMPELA, Pasi et al. Central anticholinergic adverse effects and their measurement. **Drugs & aging**, v. 32, p. 963-974, 2015.

LANIGAN, Lisa G. et al. Comparative pathology of the peripheral nervous system. **Veterinary Pathology**, v. 58, n. 1, p. 10-33, 2021.

LEBOIS, E. P. et al. Muscarinic receptor subtype distribution in the central nervous system and relevance to aging and Alzheimer's disease. **Neuropharmacology**, v. 136, p. 362-373, 2018.

LEE, Ae Young. Vascular dementia. **Chonnam medical journal**, v. 47, n. 2, p. 66-71, 2011.

LEGER, Marianne et al. Object recognition test in mice. **Nature protocols**, v. 8, n. 12, p. 2531-2537, 2013.

LERCHE, Phillip. Anticholinergics. **Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones**, p. 178-182, 2015.

LEVER, Colin; BURTON, Stephen; O'KEEFE, J. Rearing on hind legs, environmental novelty, and the hippocampal formation. **Reviews in the Neurosciences**, v. 17, n. 1-2, p. 111-134, 2006.

LEVEY, Allan I. Immunological localization of m1–m5 muscarinic acetylcholine receptors in peripheral tissues and brain. **Life sciences**, v. 52, n. 5-6, p. 441-448, 1993.

LILLO, Patricia; LEYTON, Cristián. Demencia frontotemporal, cómo ha resurgido su diagnóstico. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 27, n. 3, p. 309-318, 2016.

LINDH, Björn; HÖKFELT, Tomas. Structural and functional aspects of acetylcholine peptide coexistence in the autonomic nervous system. **Progress in brain research**, v. 84, p. 175-191, 1990.

LISKO, Inna et al. How can dementia and disability be prevented in older adults: where are we today and where are we going?. **Journal of internal medicine**, v. 289, n. 6, p. 807-830, 2021.

LIVINGSTON, Gill et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **The Lancet**, v. 396, n. 10248, p. 413-446, 2020.

LI, Yazhou et al. Liraglutide is neurotrophic and neuroprotective in neuronal cultures and mitigates mild traumatic brain injury in mice. **Journal of neurochemistry**, v. 135, n. 6, p. 1203-1217, 2015.

LÓPEZ-ÁLVAREZ, Jorge; SEVILLA-LLEWELLYN-JONES, Julia; AGÜERA-ORTIZ, Luis. Anticholinergic drugs in geriatric psychopharmacology. **Frontiers in neuroscience**, v. 13, p. 1309, 2019

LOTT, Erica L.; JONES, Elizabeth B. Cholinergic toxicity. **StatPearls Publishing**, 2021.

LUM, Jarrad AG et al. Working, declarative and procedural memory in specific language impairment. **Cortex**, v. 48, n. 9, p. 1138-1154, 2012.

LUO, Deyi et al. Solifenacin for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. **International urogynecology journal**, v. 23, p. 983-991, 2012.

MACDIARMID, Scott A. Concomitant medications and possible side effects of antimuscarinic agents. **Reviews in Urology**, v. 10, n. 2, p. 92, 2008.

MADERSBACHER, H.; MÜRTZ, G.; STÖHRER, M. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. **Spinal Cord**, v. 51, n. 6, p. 432-441, 2013.

MAHER, Robert L.; HANLON, Joseph; HAJJAR, Emily R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. **Expert opinion on drug safety**, v. 13, n. 1, p. 57-65, 2013.

MASNOON, Nashwa et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. **BMC geriatrics**, v. 17, p. 1-10, 2017.

MASUNAGA, Koichi et al. Pharmacological effects of solifenacin on human isolated urinary bladder. **Pharmacology**, v. 82, n. 1, p. 43-52, 2008.

MA, Terence P.; GEYER, Howard L. The basal nuclei. In: **Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications: Fifth Edition**. Elsevier Inc., 2018. p. 377-393. e1.

MATTHEWS, B. R. Memory dysfunction. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, v. 21, n. 3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry, p. 613, 2015.

MOGA, Daniela Claudia et al. Bladder antimuscarinics and cognitive decline in elderly patients. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 3, n. 1, p. 139-148, 2017.

MORALES-OLIVAS, Francisco J.; ESTAÑ, Luis. Farmacología de la solifenacina. **Archivos Españoles de Urología (Ed. impresa)**, v. 63, n. 1, p. 43-52, 2010.

NABI, Ghulam et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 4, 2006.

NIGHTINGALE, Gemma. Management of urinary incontinence. **Post Reproductive Health**, v. 26, n. 2, p. 63-70, 2020.

NISHTALA, Prasad S.; SALAHUDEEN, Mohammed Saji; HILMER, Sarah N. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. **Expert opinion on drug safety**, v. 15, n. 6, p. 753-768, 2016.

NORTON, Peggy; BRUBAKER, Linda. Urinary incontinence in women. **The Lancet**, v. 367, n. 9504, p. 57-67, 2006.

ODA, Satoko et al. Immunolocalization of muscarinic receptor subtypes in the reticular thalamic nucleus of rats. **Brain research bulletin**, v. 74, n. 5, p. 376-384, 2007.

OGINO, Shin et al. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 68, n. 1, p. 37-49, 2014.

OHTAKE, Akiyoshi et al. Pharmacological characterization of a new antimuscarinic agent, solifenacin succinate, in comparison with other antimuscarinic agents. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 30, n. 1, p. 54-58, 2007.

OMS, Organização Mundial de Saúde. **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10**: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artmed, 1993.

PAGORIA, Dustin; O'CONNOR, R. Corey; GURALNICK, Michael L. Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. **Current urology reports**, v. 12, p. 351-357, 2011.

PAIVA, Luciana Laureano; RODRIGUES, Marina Petter; BESSEL, Thaíse. Prevalência de incontinência urinária em idosos no Brasil nos últimos 10 anos: uma revisão sistemática. **Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento**, v. 24, 2019.

PAVÃO, R. Aprendizagem e memória. **Revista da Biologia**, v. 1, p. 16-20, 2008.

PELMAN, Richard S.; CAPO, James P.; FORERO-SCHWANHAEUSER, Sergio. Solifenacin at 3 years: a review of efficacy and safety. **Postgraduate medicine**, v. 120, n. 2, p. 85-91, 2008.

PIEPER, Nina T. et al. Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and cognitive decline: a meta-analysis. **Age and ageing**, v. 49, n. 6, p. 939-947, 2020.

POULIN, Benoit et al. The M3-muscarinic receptor regulates learning and memory in a receptor phosphorylation/arrestin-dependent manner. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 20, p. 9440-9445, 2010.

PRINCE, Martin et al. **World Alzheimer report 2015: The global impact of dementia - an analysis of prevalence, incidence, cost and trends**. 2015.

RAMOS, Hernán et al. CRIDECO anticholinergic load scale: an updated anticholinergic burden scale. Comparison with the ACB scale in Spanish individuals with subjective memory complaints. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 2, p. 207, 2022.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale: Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

REAGAN-SHAW, S.; NIHAL, M.; AHMAD, N. Dose translation from animal to human studies revisited. **The FASEB Journal**, v. 22, n. 3, p. 659–661, out. 2007.

RICHARDSON, Kathryn et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. **BMJ**, v. 361, n. k1315, p. k1315, 2018.

ROBINSON, Dudley; CARDOZO, Linda. The emerging role of solifenacin in the treatment of overactive bladder. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 13, n. 10, p. 1339-1348, 2004.

RODRIGO, Gustavo J. Anticholinergics for asthma: a long history. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 18, n. 1, p. 38-43, 2018.

RODRIGUES, Francisca Taciana Sousa et al. Major depression model induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration: Long-lasting behavioral, neuroimmune and neuroprogressive alterations. **Journal of psychiatric research**, v. 107, p. 57-67, 2018.

ROMÁN, Gustavo C. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. **Neurology**, v. 43, n. 2, p. 250-250, 1993.

SAM, Christian; BORDONI, Bruno. Physiology, acetylcholine. **StatPearls Publishing**, 2022

SEETLANI, Naresh Kumar et al. Alzheimer and vascular dementia in the elderly patients. **Pakistan journal of medical sciences**, v. 32, n. 5, p. 1286, 2016..

SMID, Jerusa et al. Caracterização clínica da demência vascular: avaliação retrospectiva de uma amostra de pacientes ambulatoriais. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 59, p. 390-393, 2001.

SOLER, Xavier; RAMSDELL, Joe. Anticholinergics/antimuscarinic drugs in asthma. **Current allergy and asthma reports**, v. 14, p. 1-9, 2014.

SOLFRIZZI, Vincenzo; PANZA, F.; CAPURSO, A. The role of diet in cognitive decline. **Journal of neural transmission**, v. 110, n. 1, p. 95-110, 2003.

SOUSA, A. B.; SALGADO, T. D. M. Memória, aprendizagem, emoções e inteligência. **Revista Liberato**, v. 16, n. 26, p. 141-152, 2015.

SOUZA, Alana Gomes et al. Prevention of pentylentetrazole-induced kindling and behavioral comorbidities in mice by levetiracetam combined with the GLP-1 agonist liraglutide: Involvement of brain antioxidant and BDNF upregulating properties. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 429-439, 2019.

STURMAN, Oliver; GERMAIN, Pierre-Luc; BOHACEK, Johannes. Exploratory rearing: a context-and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. **Stress**, v. 21, n. 5, p. 443-452, 2018.

SUZUKI, Masanori et al. Effect of antimuscarinic drugs used for overactive bladder on learning in a rat passive avoidance response test. **European journal of pharmacology**, v. 557, n. 2-3, p. 154-158, 2007.

TAVARES, Almir; AZEREDO, Camilo. Demência com corpos de Lewy: uma revisão para o psiquiatra. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 30, p. 29-34, 2003.

TOMAZ, C. Psicobiologia da memória. **Psicologia USP**, v. 4, n. 1-2, p. 49-59, 1993.

TREVOR, A. J.; KATZUNG, B. G.; KRUIDERING-HALL, M. **Pharmacology examination & board review**. New York: McGraw-Hill Medical, 2010.

VASCONCELOS, Germana Silva et al. Alpha-lipoic acid alone and combined with clozapine reverses schizophrenia-like symptoms induced by ketamine in mice: participation of antioxidant, nitrenergic and neurotrophic mechanisms. **Schizophrenia research**, v. 165, n. 2-3, p. 163-170, 2015.

WAGG, Adrian et al. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. **European urology**, v. 64, n. 1, p. 74-81, 2013.

WAGG, Adrian; WYNDAELE, Jean-Jacque; SIEBER, Paul. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. **The American journal of geriatric pharmacotherapy**, v. 4, n. 1, p. 14-24, 2006.

WANG, Yi-Chi et al. Cumulative use of therapeutic bladder anticholinergics and the risk of dementia in patients with lower urinary tract symptoms: a nationwide 12-year cohort study. **BMC geriatrics**, v. 19, n. 1, p. 1-9, 2019.

WELK, Blayne; RICHARDSON, Kathryn; PANICKER, Jalesh N. The cognitive effect of anticholinergics for patients with overactive bladder. **Nature Reviews Urology**, v. 18, n. 11, p. 686-700, 2021.

WESNES, Keith A. et al. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacin 10 mg. **Expert opinion on drug safety**, v. 8, n. 6, p. 615-626, 2009.

WICKENS, J. Striatal dopamine in motor activation and reward-mediated learning: steps towards a unifying model. **Journal of Neural Transmission**, 1990.

WHITE, Nicola; IGLESIA, Cheryl B. Overactive bladder. **Obstetrics and Gynecology Clinics**, v. 43, n. 1, p. 59-68, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines**. 2019.

WONG, Laura L. Rodríguez; CARVALHO, José Alberto. O rápido processo de envelhecimento populacional do Brasil: sérios desafios para as políticas públicas. **Revista Brasileira de Estudos de população**, v. 23, p. 5-26, 2006.

YANG, Michael C.; LIN, Ken Y. Drug-induced acute angle-closure glaucoma: a review. **Journal of Current Glaucoma Practice**, v. 13, n. 3, p. 104, 2019.

ZHENG, Yong-Bo et al. Anticholinergic drugs and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 127, p. 296-306, 2021.