

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE GENÉTICA E BIOQUÍMICA  
CURSO DE BIOTECNOLOGIA

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA RELAÇÃO  
ENTRE RECEPTORES 5-HT(3,4,5,6,7) COM  
A ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Lucas Aguiar Tesch

Monografia apresentada à Coordenação  
do Curso de Biotecnologia, da  
Universidade Federal de Uberlândia,  
para a obtenção do grau de  
Bacharel em Biotecnologia.

Uberlândia - MG  
Janeiro - 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE GENÉTICA E BIOQUÍMICA  
CURSO DE BIOTECNOLOGIA

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA RELAÇÃO  
ENTRE RECEPTORES 5-HT(3,4,5,6,7) COM  
A ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Lucas Aguiar Tesch

Prof. Dr. Tarciso Tadeu Miguel  
ICBIM

Homologado pela coordenação do Curso  
de Biotecnologia em \_\_/\_\_/\_\_

Edgar Silveira Campos

Uberlândia - MG  
Janeiro - 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE GENÉTICA E BIOQUÍMICA  
CURSO DE BIOTECNOLOGIA

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA RELAÇÃO  
ENTRE RECEPTORES 5-HT(3,4,5,6,7) COM  
A ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Lucas Aguiar Tesch

Aprovado pela Banca Examinadora em:     /     /     Nota: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Tarciso Tadeu Miguel  
Presidente Banca Examinadora

Uberlândia, 13 de Janeiro de 2018

## **RESUMO**

Foi realizado um levantamento bibliográfico com o intuito de reunir em um trabalho dados sobre alguns receptores menos estudados da serotonina, principalmente sua relação com a ansiedade e depressão, porém em alguns casos também foi levantado a ação sobre a cognição de alguns receptores específicos 5-HT. Os achados no levantamento bibliográfico foram: A ativação do receptor 5-HT(3) reverte a ansiólise e ao antagonizar esse receptor resulta em um efeito antidepressivo e ansiolítico, o agonismo do receptor 5-HT(4) têm efeitos ansiolíticos, antidepressivos e também melhora a função cognitiva, em relação aos receptores 5-HT(6) ambos agonistas e antagonistas possuem efeitos ansiolíticos e antidepressivos, porém há dados em que o antagonista melhora a função cognitiva, finalmente, o antagonismo do receptor 5-HT7 tem efeito antidepressivo e sua relação com a ansiedade não foram encontrados dados. Não foram encontrados informações relevantes em relação ao receptor 5-HT(5).

**Palavras-chave:** Receptores, Serotonina, Neuropsicofarmacologia

## SUMÁRIO

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO .....                                                              | 2  |
| 2 OBJETIVO .....                                                                | 7  |
| 3 RESULTADOS DO LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO .....                                | 7  |
| 3.1 Receptor 5-HT(3) .....                                                      | 7  |
| 3.1.1 <i>Localização e relação com a proteína G</i> .....                       | 7  |
| 3.1.2 <i>Relação 5-HT(3) com depressão e ansiedade</i> .....                    | 7  |
| 3.2 Receptor 5-HT(6) .....                                                      | 10 |
| 3.2.1 <i>Localização e relação com a proteína G.</i> .....                      | 10 |
| 3.2.2 <i>Relação do receptor 5-HT(6) e a cognição</i> .....                     | 10 |
| 3.2.3 <i>Relação entre o receptor 5-HT(6) com a depressão e ansiedade</i> ..... | 11 |
| 3.2.4 <i>Considerações sobre o receptor 5-HT(6)</i> .....                       | 13 |
| 3.3 Receptor 5-HT(4) .....                                                      | 13 |
| 3.3.1 <i>Localização e relação com a proteína G</i> .....                       | 13 |
| 3.3.2 <i>Relação do receptor 5-HT(4) e a cognição</i> .....                     | 13 |
| 3.3.3 <i>Relação entre o receptor 5-HT(4) com a depressão e ansiedade</i> ..... | 14 |
| 3.4 Receptor 5-HT(7) .....                                                      | 16 |
| 3.4.1 <i>Localização e relação com a proteína G</i> .....                       | 16 |
| 3.4.2 <i>Relação entre o receptor 5-HT(7) com a depressão</i> .....             | 16 |
| 3.5 Receptor 5-HT(5) .....                                                      | 17 |
| 4 CONCLUSÃO .....                                                               | 19 |
| 5 REFERÊNCIAS .....                                                             | 20 |

## 1 INTRODUÇÃO

A resposta adequada e normal a estímulos ameaçadores externos engloba vários aspectos, dentre esses podemos citar: comportamentos de defesa, reflexos autonômicos, aumento do despertar e alerta, secreção de corticoides e outros hormônios, e uma indução de emoções negativas (RANG; RITTER; DALE, 2007). Esses comportamentos são extremamente importantes no quesito evolucionário, devido ao fato que durante a evolução humana fez-se necessário criar mecanismos nos quais sejam possíveis identificar estímulos ameaçadores e responder adequadamente a eles. Obviamente nos dias atuais estes são, ou pelo menos, deveriam ser muito menos utilizados, porém ainda é muito importante para a nossa sobrevivência, pois é um mecanismo de defesa do corpo humano contra situações adversas.

Quando a pessoa está em um estado de ansiedade, uma dessas emoções negativas acima citadas, essas reações ocorrem de forma antecipatória, independentemente de ocorrer ou não os estímulos externos (RANG et al., 2007), sendo assim o estado de ansiedade é quando não é possível mais discernir um estímulo verdadeiramente ameaçador externo, e passa a entender diversos fatos como ameaçadores, desde fotos de algum animal ao qual a pessoa pode ter aversão, até em apresentações em público em que a pessoa pode vir a ter ataques de pânico, ou também o fato da pessoa sofrer antecipadamente com algo que ainda irá ocorrer. Esse não discernimento entre situações onde seria realmente necessário um estado de ansiedade e onde não seria, acaba por prejudicar a pessoa, geralmente sendo necessário tratamentos farmacológicos, como por exemplo: benzodiazepínicos e até mesmo inibidores da receptação da serotonina e tratamentos não-farmacológicos.

A distinção entre um estado patológico e um estado normal de ansiedade não é muito clara, porém a ansiedade patológica seria o ponto em que os sintomas atrapalham a realização de tarefas do dia-a-dia, sendo esse termo ansiedade utilizado em muitos distúrbios distintos. Uma divisão desses termos poderia ajudar a entender o porquê dos diferentes tipos de ansiedade responderem de formas distintas aos diferentes tipos de fármacos utilizados no tratamento. Uma divisão mais geral poderia englobar: distúrbios que envolvem medo propriamente dito (ataques de pânico e fobias simples); e distúrbios que envolvem um sentimento mais amplo de ansiedade (geralmente podendo ser classificados como distúrbios de ansiedade generalizada) (RANG et al., 2007).

A ansiedade pode ser caracterizada como um estado desagradável de tensão, apreensão, angústia, inquietação e um medo de origem muitas vezes desconhecida e com uma reação desproporcionalmente aumentada ao estímulo (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Os sintomas estritamente mentais envolvendo ansiedade são mais comuns, contudo, não podemos descartar os sintomas físicos da ansiedade que são análogos aos do medo, ou mais brandos como taquicardia, tremores, sudorese e palpitações, que são alguns dos exemplos de sintomas físicos que podem ocorrer, e podem ser relacionados com a ativação do sistema nervoso autônomo simpático (WHALEN et al., 2016).

Enquanto episódios de ansiedade mais leves, que são experiências comuns na vida, normais e necessários, não justificam um tratamento farmacológico, os sintomas da ansiedade intensa, crônica e debilitante, que atrapalham a realização de tarefas diárias podem e devem ser tratados com fármacos que possuam características ansiolíticas e/ou com alguma forma de tratamento comportamental ou terapia psíquica (WHALEN et al., 2016).

Os transtornos de ansiedade reconhecidos clinicamente são: transtorno de ansiedade generalizada (onde há uma ansiedade excessiva e não há uma razão ou foco que perdura por muito tempo), transtorno da ansiedade social (onde há um medo de ficar próximo e interagir com os outros, sobretudo quando em grupos), transtornos do pânico (crises repentinas e repetitivas onde há um medo incontrollável, juntamente com sintomas somáticos, como sudorese, taquicardia, dores no peito, sensação de asfixia e de tragédia iminente), fobias em geral (um medo intenso de objetos, animais ou alguma situação específica que sob tal estímulo, ocorre o medo incontrollável), transtorno do estresse pós-traumático (é uma ansiedade desencadeada por lembranças de alguma situação estressante que ocorreu no passado), e transtorno obsessivo-compulsivo (que seria a necessidade do indivíduo realizar rituais compulsivamente por uma ansiedade irracional) (RANG et al., 2007). Embora esses últimos tenham sido desvinculados diretamente dos transtornos de ansiedade a partir do DSM V (2014 – Manual de diagnóstico e estatística de doenças mentais da sociedade americana de psiquiatria), o mesmo continua associando a ansiedade a essas doenças uma vez que a ansiedade faz parte do repertório de sintomas do doente.

A ansiedade induz uma forma específica de comportamento inibitório que ocorre em resposta a novos estímulos ambientais ameaçadores ou dolorosos, sendo que em animais esse comportamento inibitório pode tomar a forma de imobilidade ou supressão de uma resposta comportamental que seria comum, além de hipervigilância e atenção seletiva (RANG et al., 2007). Cabe ressaltar que embora seja uma reação conforme descrita acima de inibição comportamental, não se trata de inibição de impulsos nervosos, muito pelo contrário, a inibição comportamental ocorre porque um sistema encefálico que tem a amígdala, o septo e o hipocampo está hiperativo. Três sistemas estão envolvidos na ansiedade, primeiramente temos o sistema de defesa com função de avaliar os estímulos recebidos, e processá-los provendo uma resposta, podendo ser variada, desde luta ou fuga, imobilidade até analgesia, dependendo da natureza da ameaça, mas sempre ele é ativado em resposta a estímulo classificado como aversivo. O sistema de inibição comportamental seria ativado quando neurônios adrenérgicos e serotoninérgicos estimulam o sistema septo-hipocampal e subáreas da amígdala provocados por estímulos como sinais de punição ou frustração, novidade e possíveis estímulos ameaçadores, isso induz inibição comportamental, aumento da vigilância e atenção seletiva, para análise do estímulo que pode ser classificado como aversivo induzindo a ativação do sistema de defesa ou não, que seria um alarme falso, ou ainda ser classificado como positivo ativando um terceiro sistema discutido posteriormente. No caso específico da ansiedade generalizada esse sistema é hiperativo e os ansiolíticos atuam na diminuição da propagação do estímulo nervoso dos neurônios serotoninérgicos e adrenérgicos. Por último existe o sistema de aproximação, que é o sistema citado acima ser ativado quando o estímulo é positivo. Sendo assim, esse é o sistema neuronal que seria o encarregado de dirigir o animal a objetos que satisfazem suas demandas biológicas, como por exemplo o alimento e sexo e a estimulação dessas áreas como o núcleo acúmbens e área tegmental ventral geram prazer (GRAEFF; GUIMARÃES, 2000).

De acordo com um recente estudo epidemiológico, a prevalência ao longo da vida de qualquer distúrbio relacionado a ansiedade é de 28,8% (KESSLER et al., 2005), e estão comumente relacionados a problemas nos locais de trabalho e financeiros. Além disso, a ansiedade está relacionada com um aumento no risco de problemas cardiovasculares, e essa grande prevalência entre vários estratos da sociedade e os problemas derivados dela demonstram que é um grande problema na sociedade moderna (SHIN; LIBERZON, 2010).

A depressão é um outro distúrbio psiquiátrico extremamente comum, sobre a qual existem várias teorias neuroquímicas, e seu tratamento pode ser realizado por diferentes grupos de fármacos (RANG et al., 2007).

Os sintomas da depressão incluem sensações intensas de melancolia, desesperança e desespero, além da incapacidade de sentir prazer em atividades usuais, alterações nos padrões de sono e apetite, perda de vigor e pensamentos suicidas (WHALEN et al., 2016). A depressão é um distúrbio extremamente complexo no qual os pacientes apresentam um ou mais sintomas centrais e, em quase todos os casos, é associado a outras condições psiquiátricas, como por exemplo: ansiedade, distúrbios alimentares, dependência química entre outros (RANG et al., 2007).

A depressão é o mais comum dos distúrbios afetivos (definidos como distúrbios do humor); sendo que pode variar desde de uma alteração extremamente leve (quase normal), até uma depressão extremamente grave, que pode ser acompanhada de alucinações e delírios e perigo de morte por suicídio (RANG et al., 2007).

Em um estudo realizado por CAVESTRO; ROCHA (2006), que teve como objetivo determinar e comparar os índices de depressão e também o risco de suicídio entre estudantes de medicina, fisioterapia e terapia ocupacional matriculados na Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais no ano de 2003, demonstraram resultados preocupantes, nos quais foram observados que a média de prevalência de episódios depressivos maiores entre os alunos foi de 10,5%, variando de curso para curso, além disso o risco de suicídio foi observado em 9,6% dos alunos entrevistados, também ocorrendo uma variação de curso para curso. Isso demonstra que se trata de um problema que atinge também os pessoas que geralmente são de faixa etária mais jovem (como os universitários), demandando, portanto, atenção especial dos órgãos governamentais e grupos de pesquisa, sobre esses transtornos.

A teoria mais aceita atualmente acerca da depressão é a teoria das monoaminas, a qual pontua que a depressão pode ser causada por déficit funcional de transmissores da classe das monoaminas: a norepinefrina e a serotonina (5-hidroxitriptamina), em alguns locais específicos do cérebro (RANG et al., 2007).

A serotonina (5-HT) é um neurotransmissor que regula vários processos sensoriais, cognitivos, motores e afetivos, e, devido a teoria das monoaminas, vários dos tratamentos atuais da depressão e ansiedade são baseados no aumento da transmissão

serotoninérgica (BARNES; SHARP, 1999). Contudo, o receptor específico que é o responsável pela eficácia dos antidepressivos ainda não está bem definido (SVENNINGSSON et al., 2007).

Dentre as diferentes classes, os antidepressivos inibidores da receptação de serotonina são grandes representantes e são os fármacos mais utilizados atualmente na depressão. Recentemente foi feito um estudo indicando que um dos mecanismo dos efeitos comportamentais, e que pode estar relacionado com o mecanismo de ação do fármaco, na administração crônica desse tipo de antidepressivo é a estimulação da neurogênese no hipocampo (SANTARELLI et al., 2003).

Atualmente os receptores de serotonina são divididos em sete classes diferentes: 5-HT<sub>1A-F</sub>, 5-HT<sub>2A-C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> e 5-HT<sub>7</sub> (SVENNINGSSON et al., 2007). Sendo que cada receptor serotoninérgico contém uma função diferente do outro, com ações diferentes e resultados sistêmicos diferentes. Alguns desses receptores terão suas funcionalidades explicadas mais detalhadamente a posteriori na revisão bibliográfica.

Os receptores 5-HT(1) e 5-HT(5) diminuem a formação de 3',5'-Monofosfato Cíclico de Adenosina (AMPc), os receptores 5-HT(2) aumentam a formação de inositol trifosfato e diacilglicerol, os receptores 5-HT(3) aumentam o influxo de sódio e cálcio para a célula, e finalmente os receptores 5-HT(4), 5-HT(6) e 5-HT(7) aumentam a formação de AMPc (SVENNINGSSON et al., 2007).

Atualmente, muitos tratamentos com antidepressivos esbarram em dificuldades como pacientes que não aderem ao tratamento corretamente devido à demora para o resultado do tratamento e presença de efeitos colaterais. Sendo assim, o entendimento do mecanismo de ação dessa classe farmacológica, além da criação de novos fármacos sempre é de grande validade para melhor entendimento da patologia.

## 2 OBJETIVO

Devido a serotonina agir em todos esses receptores e atualmente vários fármacos utilizados para tratar a depressão e ansiedade são da classe de inibidores da recaptação de serotonina, essa revisão tem como objetivo tentar esclarecer melhor a atuação da serotonina (5-HT) em seus receptores menos estudados 5-HT(3), 5HT(4), 5HT(5), 5HT(6) e 5HT(7), e quais são os efeitos sobre a ansiedade e depressão descobertos até hoje pela ativação e inativação desses receptores.

## 3 RESULTADOS DO LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

### 3.1 Receptor 5-HT(3)

#### 3.1.1 *Localização e relação com a proteína G*

Os receptores 5-HT(3) são excepcionais aos demais receptores serotoninérgicos pois são acoplados a canais iônicos de membrana promovendo estimulação direta, sem envolvimento de nenhum segundo mensageiro (RANG et al., 2007).

Em ratos, estudos com radio ligantes, utilizando o 3H-GR65630 (um antagonista 5-HT(3)) radioativo, mostraram a presença de receptores 5HT(3 no hipocampo, amígdala, núcleo accumbens e no córtex frontal e entorrinal. Além disso, não foram encontrados sítios de ligação para esse antagonista no cerebelo (KILPATRICK; JONES; TYERS, 1987).

#### 3.1.2 *Relação 5-HT(3) com depressão e ansiedade*

Em um estudo clínico realizado por HARMER et al. (2006), em que vinte e quatro voluntários receberam ou uma dose de placebo ou de um antagonista 5-HT(3) (ondansetrona) em um estudo duplo cego (onde nem o examinador ou o voluntário sabe a droga que estão recebendo), foram feitos alguns testes, como por exemplo a categorização emocional que seria mostrar ao voluntário fotos de personalidades conhecidas e o mesmo mostrar se é agradável ou desagradável. Após esse teste a memória emocional, em que é pedido ao voluntário lembrar quantas personalidades foram mostradas a ele, também foi realizado o reconhecimento facial de expressão, para reconhecer seis emoções básicas (felicidade, tristeza, medo, nervoso, surpresa e nojo) e por último a modulação afetiva do reflexo de sobressalto, que consiste basicamente em

mostrar ao voluntário estímulos aversivos por imagens e/ou barulho no fone de ouvido e medir a magnitude ou a intensidade de como o voluntário pisca o olho. Nesse estudo foi possível verificar uma mudança exatamente nesse último teste, que indica assim um papel do receptor 5-HT(3) principalmente no processamento do medo, sendo que no teste do reconhecimento de expressões faciais não houve mudança quando comparado ambos os grupos, sugerindo que possui um mecanismo diferente de processamento, e a lembrança emocional e reconhecimento não foi afetada pelo antagonismo 5-HT(3).

A ondansetrona também foi testada em camundongos que possuíam diabetes. Trinta e cinco camundongos foram testados, avaliando a atividade locomotora, o comportamento análogo a depressão no teste de nado forçado, o comportamento análogo a ansiedade usando o hole-board (teste bastante usado, mas sua tradução não é bem definida como os outros testes podendo ser traduzido como o teste da placa perfurada ou como mais usado sem tradução o teste “hole board”), e o teste de transição da caixa claro-escuro. O tratamento crônico (por vinte e oito dias) com o antagonista foi possível perceber uma reversão do estado depressivo e ansioso do camundongo, além disso foi possível perceber uma normalização dos níveis reduzidos da serotonina no córtex pré-frontal e no cerebelo (GUPTA; RADHAKRISHNAN; KURHE, 2014) .

O agonismo do receptor 5-HT(3) pode reverter o estado de ansiólise causado por um outro composto, foi observado que o estado de ansiólise induzido em camundongos tratados com esteroides anabólicos androgênicos foi revertido com a administração do agonista 5-HT(3) mPCBG (1-m-chlorophenyl biguanide hydrochloride) no hipotálamo anterior lateral, fazendo com que diminuísse significativamente a entrada dos animais nos braços abertos do labirinto em cruz elevado (um parâmetro para verificar o efeito ansiolítico ou ansiogênico do composto), fazendo com que seja possível inferir uma capacidade ansiogênica ao agonismo desse receptor (MORRISON; RICCI; MELLONI, 2015).

O receptor também tem um papel interessante relacionado a agressividade induzida. Nesse sentido, hamsters tratados diariamente com cocaína, desenvolvem um padrão agressivo, e ao administrar um agonista do receptor 5-HT(3) mPCBG (1-m-chlorophenyl biguanide hydrochloride) os padrões agressivos aumentam e quando administrado com um antagonista do receptor 5-HT(3) tropisterona, a agressividade diminui consideravelmente, além disso quando o hamster tratado com cocaína e o agonista mPCBG, é necessária uma dose maior de antagonista (tropisterona) para reduzir

a agressividade. Sendo assim, a ativação desse receptor pode estar relacionada a um aumento induzido de agressividade no modelo animal (RICCI; GRIMES; MELLONI, 2004).

Outros antagonistas recém descobertos como a piperazina, derivada da indol-2-carboxamida e naftiridina-3-carboxamida também corroboram estudos anteriores, mostrando que o antagonismo seletivo dos receptores 5-HT(3) tem uma função antidepressiva, nesse estudo o antagonismo do receptor diminuiu o tempo de imobilidade no teste do nado forçado, mostrando assim uma atividade antidepressiva desses novos compostos (DHAR et al., 2015)

Um estudo realizado por JIANG et al. (1990) foi indicativo que a injeção intracerebroventricular de um agonista específico 5-HT(3), o 2-Me-5HT produziu um aumento da liberação de dopamina no núcleo acumbens, (aumentando o sinal nos neurônios dopaminérgicos), além disso essa ação foi seletiva, pois esse efeito não foi encontrado em animais tratados com um antagonista seletivo 5-HT(3), o BRL-43694, e nem quando utilizado um antagonista 5-HT(1-2) (metergoline), provando que este aumento encontrado de dopamina foi resultado da ativação do receptor 5-HT(3).

Outro estudo, realizado por CHEN; VAN PRAAG; GARDNER (1991) corroborou os anteriores ao mostrar que a ativação do receptor 5-HT(3), por meio do agonista de seu receptor (1-fenilbiguanida), aumenta a quantidade de dopamina extracelular no núcleo acumbens, sendo dose dependente, além disso essa ação foi totalmente antagonizada quando administrada concomitantemente (ao agonista) antagonistas zacoprida e GR38032F, tornando possível inferir que uma ativação desse receptor está relacionada a um aumento da dopamina no núcleo accumbens. Por esse motivo, uma série de agentes serotoninérgicos tem sua comercialização controlada até mesmo para a pesquisa pois podem induzir dependência por alterar a liberação de dopamina no sistema de recompensa do qual o núcleo acumbens faz parte.

Embora os resultados na literatura não sejam completamente convergentes, numa visão geral parece que a ativação do receptor 5HT3 teria efeito ansiogênico e o seu antagonismo efeito ansiolítico e antidepressivo, bem como antiagressivo. Contudo, cabe ressaltar que os resultados não são sempre convergentes e muitas vezes são contrastantes carecendo maiores estudos.

### **3.2 Receptor 5-HT(6)**

#### *3.2.1 Localização e relação com a proteína G.*

O receptor 5-HT(6) está acoplado a uma proteína Gs, a qual estimula a atividade da adenilato ciclase (GERARD et al., 1997), sendo que a maior densidade desses receptores é encontrada no tubérculo olfatório, núcleo acumbens e corpo estriado, e moderadamente encontrados no hipotálamo, tálamo, hipocampo e córtex cerebral.

Tais receptores despertaram interesse especial da comunidade científica devido à expressão exclusiva no sistema nervoso central dos mamíferos, eles provavelmente servem como heteroreceptores, pois eles não são encontrados no terminal ou no corpo dos neurônios serotoninérgicos (GERARD et al., 1996), sinalizando assim, que esse receptor regula a liberação de outros neurotransmissores no encéfalo (CARR; SCHECHTER; LUCKI, 2011). Especificamente, o antagonista 5HT6 SB 271046 aumentou o nível extracelular de glutamato e aspartato na região do prosencéfalo (DAWSON; NGUYEN; LI, 2000).

#### *3.2.2 Relação do receptor 5-HT(6) e a cognição*

A cognição é definida pelo dicionário de algumas formas, como aquisição de conhecimento; capacidade de assimilar esse conhecimento; ação de conhecer, de perceber, de ter ou de passar a ter conhecimento sobre algo; agrupamento de processos mentais a partir dos quais é possível perceber. Os processos cognitivos podem partir de processos básicos como percepção, atenção, memória, até superiores como inteligência, tomada de decisão, raciocínio. A cognição é afetada em diversas doenças, entre seus exemplos podemos citar as doenças de Parkinson e de Alzheimer, demências, esquizofrenia, entre outras. Com isso é de extrema importância e necessidade a descoberta de novos fármacos que possam atuar melhorando a cognição ou até mesmo mitigando os sintomas causados por essas doenças.

Antagonistas desse receptor como o SB-271046-A e o SB-357134-A administrados sistemicamente produzem uma melhora na retenção de memória espacial por ratos em experimentos realizados no labirinto aquático de Morris. Esse modelo muito utilizado consiste em uma piscina de 200 cm de diâmetro cheia de água opaca devido a adição de um composto de látex, dividida em quatro quadrantes virtuais, e uma plataforma

para o animal sair da água que fica abaixo da superfície, ficando invisível para o animal na água visualiza-la. Cada rato/camundongo é treinado para que consiga localizar a plataforma, porém os animais tratados com esses antagonistas conseguiam ficar uma porcentagem de tempo maior na plataforma, que quer dizer que os ratos tratados com esse composto conseguiram reter melhor a memória, que é medida pela porcentagem de tempo que o animal fica no quadrante específico da plataforma quando testado sete dias após o treinamento de aquisição de memória (treinamento para que o animal saiba na onde está a plataforma). Assim, pode-se inferir que a função cognitiva foi melhorada, quando comparada ao grupo de controle (ROGERS; HAGAN, 2001).

Sendo assim, há um papel desse receptor 5HT<sub>6</sub> que foi proposto como regulatório da função cognitiva, visto que há estudos em que antagonistas desse receptor se mostraram capaz de melhorar a performance de roedores em tarefas que envolviam aprendizado e memória (HIRST et al., 2006).

### *3.2.3 Relação entre o receptor 5-HT(6) com a depressão e ansiedade*

Além de melhoras cognitivas, o antagonista SB-399885 desse receptor 5-HT(6) provoca efeitos similares a ansiolíticos e antidepressivos em vários modelos pré-clínicos em ratos e camundongos, sendo eles: (a) o teste de conflito de Vogel, que consiste basicamente em privar os animais por um período de água, e após esse período colocá-los em um local onde o bebedouro esteja conectado à uma fonte elétrica e a quantidade de vezes que o animal bebe do bebedouro, a despeito do choque é considerado como um parâmetro ansiolítico; (b) o labirinto em cruz elevado, em que o animal é colocado em um aparato onde ele pode se movimentar para os braços abertos ou fechados do labirinto, o tempo que ele passa e entradas nos braços abertos podem ser consideradas como um parâmetro para efeitos ansiolíticos; (c) o teste das quatro placas (do inglês: ***four-plate test***) em que o animal é colocado em uma caixa que contém quatro placas que provocam choque no animal caso ele explore esse ambiente novo, no caso a única forma de evitar novos choques é permanecer sem se mover, e assim caso ele se mova é possível utilizar como um parâmetro para verificar a atividade ansiolítica de compostos; (d) o teste de nado forçado, em que o animal é colocado dentro de um cilindro de vidro contendo água, e são analisados parâmetros como escalada, imobilidade, nado e mergulho, sendo este teste utilizado para medir efeitos antidepressivos de novas substâncias; (e) o teste do campo aberto que consiste em uma área aberta podendo ser quadrangular em que o

modelo animal não possa fugir e são analisados vários parâmetros para que possa relacionar com efeitos ansiolíticos; (f) o teste de suspensão da cauda que é basicamente suspender o modelo animal por meio da cauda em uma posição em que ele não possa escapar ou segurar em superfícies próximas, e assim é que o animal apresenta comportamentos análogos a depressão, podendo ser utilizado como teste para a descoberta de drogas com efeito antidepressivo; (g) a avaliação da atividade locomotora do modelo animal também pode ser medida, o camundongo é colocado em uma gaiola de plástico e é aferida a atividade locomotora do mesmo. Por último, também pode ser feito o teste de “rotarod” em que os animais são colocados em um aparelho que roda e o número de vezes em que eles caem é utilizado como parâmetro. Todos esses testes demonstraram que o tratamento com o antagonista citado acima provocava efeito ansiolítico e antidepressivo. Além disso, nesse estudo é possível perceber uma relação dose dependente na maioria dos modelos, fazendo com que quanto maior a quantidade de antagonista administrado, maior o efeito ansiolítico ou antidepressivo (WESOLOWSKA; NIKIFORUK, 2007).

Sabendo-se como os antagonistas agem, é de se esperar normalmente que os agonistas atuem de maneira oposta. Porém, paradoxalmente alguns estudos mostraram que quando foi administrado um agonista (2-Etil-5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina) do receptor 5-HT(6), esse agonista atua analogamente a fluoxetina, que é um antidepressivo inibidor da receptação de serotonina (ISSRs), causando também um efeito antidepressivo, indicando que é possível que a estimulação desse receptor esteja diretamente relacionada aos inibidores seletivos da receptação de serotonina (SVENNINGSSON et al., 2007).

Há indícios também que a administração de fluoxetina concomitantemente com um antagonista (SB271046) desse receptor pode reverter as ações tanto bioquímicas quanto comportamentais dessa droga (SVENNINGSSON et al., 2007).

Em outro momento, foi testado um diferente agonista desse receptor 5-HT(6), corroborou os achados anteriores que mostraram que a administração de um agonista 5HT6 (WAY-208466 and WAY-181187) também causa comportamentos antidepressivos e ansiolíticos, comprovados em testes de nado forçado e ao comportamento de enterramento (burying behavior), possuindo efeitos similares a drogas ansiolíticas e receptadores seletivos de serotonina (CARR et al., 2011).

### *3.2.4 Considerações sobre o receptor 5-HT(6)*

É importante citar que atualmente não há nenhum tratamento específico para a disfunção cognitiva da esquizofrenia, como similarmente não há tratamentos efetivos para a restauração da função cognitiva na doença de Alzheimer, os compostos que atuam nos receptores 5-HT(6) parecem agir em várias frentes, restaurando déficits cognitivos tanto em ratos novos quanto em ratos mais velhos, sendo assim, eles podem ser bons candidatos para tratamento junto com antipsicóticos e como um aditivo para inibidores da colinesterase, sendo que atualmente vários antipsicóticos são fortes antagonistas desse receptor (FONE, 2008).

Finalmente, o efeito análogo tanto do agonista quanto do antagonista 5-HT(6), resulta em vários compostos promissores para a atuação tanto na depressão, ansiedade e até mesmo em doenças que são necessárias uma melhora na cognição. Contudo, a explicação para o efeito similar de ambos ainda não está clara e mais estudos são necessários a fim de explicar o mecanismo de ação em que ambos agem e como sendo opostos conseguem resultar em um efeito final similar (FONE, 2008).

## **3.3 Receptor 5-HT(4)**

### *3.3.1 Localização e relação com a proteína G*

O receptor 5-HT(4) está acoplado a uma proteína Gs que aumenta a formação de AMP cíclico, estimulando a adenilato ciclase (SVENNINGSSON et al., 2007).

A localização dos receptores 5-HT(4) estão distribuídas no núcleo caudado, lateral pallidum, putamen, medial pallidum, córtex temporal, hipocampo, amígdala, córtex frontal e córtex cerebelar (REYNOLDS et al., 1995).

### *3.3.2 Relação do receptor 5-HT(4) e a cognição*

Em relação aos processos cognitivos, há evidências de que a ativação dos receptores 5-HT(4) melhora processos de aprendizado e a capacidade da memória. Sendo que quando tratado anteriormente com um antagonista específico 5-HT(4) (GR 125487), os benefícios conseguidos pela administração do agonista posteriormente foram abolidos, ou seja, nos modelos em que foi administrado o antagonista primeiramente e o agonista posteriormente, não foi obtido resultados, inferindo assim que essas melhoras estão

relacionadas diretamente com a ativação do receptor 5-HT(4), com isso esses compostos podem ser de grande valia para o tratamento de doenças que tenham como consequência problemas cognitivos, além de facilitar o esclarecimento de funções desses receptores (LAMIRAULT; SIMON, 2001). A administração subcrônica de um agonista parcial (RS-67333) durante quatorze dias, aumentou traços da memória em um teste de reconhecimento de objetos, que tira proveito do interesse inato dos camundongos em novidades, para avaliar a memória de reconhecimento dos animais. Basicamente após habituar o animal no local do experimento, que é um campo aberto, são colocados dois objetos idênticos e os animais podem explorar a vontade durante três minutos, após esse período os camundongos são retirados do campo aberto contendo os objetos, e após quatro horas são recolocados nesse campo aberto agora contendo um objeto idêntico aos dois primeiros e um diferente, e é calculado o tempo de exploração do novo objeto (que é o tempo gasto com o nariz com uma distância de no mínimo 2cm do objeto). Os camundongos que receberam esse composto tiveram resultados melhores que os controles, e, além disso, não foi associado com nenhum efeito adverso nos parâmetros avaliados no estudo (QUIEDEVILLE et al., 2015).

Em pacientes com doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Huntington, há uma perda significativa desses receptores em locais específicos (REYNOLDS et al., 1995), mostrando assim, que pode existir uma correlação entre esses receptores com vários tipos de processos cognitivos e a perda deles pode estar relacionada a uma dificuldade em tais processos cognitivos.

### *3.3.3 Relação entre o receptor 5-HT(4) com a depressão e ansiedade*

Foi possível perceber pela administração de um agonista parcial (RS67333), injetados por via subcutânea, que após três dias, respostas em alguns testes comportamentais mostrando propriedades antidepressivas, além de um aumento da proliferação de células do hipocampo e um aumento da produção de alguns marcadores específicos para neuroplasticidade. A administração por sete dias desse agonista parcial resultou em uma ação antidepressiva completa em testes que são indicativos da eficácia de antidepressivos administrados cronicamente, esses testes são o teste de nado forçado, em que o camundongo é colocado em um cilindro de vidro contendo água e são medidos parâmetros como imobilidade, escalada e nado, e outro teste que é “Novelty-suppressed feeding” que mede a aversão do roedor em se alimentar num ambiente novo, sendo que

o parâmetro para a eficácia do composto é o tempo menor que o animal demora para se alimentar. Houve também um aumento ainda maior de marcadores relacionados a neuroplasticidade. Essas modificações ocorridas são análogas com as modificações induzidas por antidepressivos normalmente utilizados como antidepressivos, também é interessante comparar que a administração desse composto induziu mudanças neoplásticas e comportamentais que são vistas em antidepressivos clássicos, porém com um tempo maior de administração (cerca de duas a três semanas) (PASCUAL-BRAZO et al., 2012).

Outro estudo realizado por MENDEZ-DAVID et al. (2014) mostrou também que após a ativação do receptor pelo mesmo agonista (RS67333) foi possível perceber resultados ansiolíticos e antidepressivos surpreendentemente rápidos, além de demonstrar que foi induzido uma proliferação celular no hipocampo. Nesse mesmo estudo foi realizado outro teste com a administração da fluoxetina concomitantemente a um antagonista desse receptor (GR125487). Esse composto inibiu tanto o efeito antidepressivo, quanto o efeito ansiolítico, e também diminuiu parcialmente a neurogênese, sendo assim, é possível relacionar com esses resultados que é necessária a ativação desse receptor para que ocorram os efeitos esperados dos inibidores da recaptação de serotonina, e, assim demonstra-se que provavelmente os inibidores da receptação de serotonina atuam como um agonista indireto desse receptor, sendo ele indispensável para os efeitos esperados (MENDEZ-DAVID et al., 2014).

Estudos nos quais foram utilizados dois antagonistas seletivos para o receptor 5-HT(4) (SB 204070 e GR 113808) administrados em ratos submetidos ao labirinto em cruz elevado, demonstraram que, nesse modelo experimental, os animais que haviam sido tratados com os antagonistas, exploraram mais e ficaram mais tempo nos braços abertos do labirinto do que os animais do grupo controle, mostrando propriedades do tipo ansiolíticas. Contudo, tais respostas foram mais limitadas e menos consistentes se comparadas aos benzodiazepínicos, levando à conclusão que o bloqueio seletivo desse receptor, mesmo limitadamente pode induzir efeitos ansiolíticos em modelos animais (SILVESTRE; FERNANDEZ; PALACIOS, 1996).

Esses achados relacionados a ansiólise causada por um antagonismo seletivo do receptor 5-HT(4) foram corroborados por outro estudo, utilizando outros compostos antagonistas seletivos (SB 204070A e SB 207266A), também em ratos, que resultaram

em um estado ansiolítico relativamente limitado, demonstrando que o bloqueio desse receptor tem uma eficácia modesta (KENNETT et al., 1997).

### **3.4 Receptor 5-HT(7)**

#### *3.4.1 Localização e relação com a proteína G*

A localização principal do receptor 5-HT(7) no encéfalo está concentrada no tálamo, hipotálamo, amígdala e hipocampo (BONAVENTURE et al., 2004).

Esse receptor é pertencente à família dos receptores acoplados a proteína G, e ele especificamente está acoplado a proteína Gs, e sua estimulação leva a ativação da adenilato ciclase e consequentemente aumenta a produção do AMPc (KVACHNINA et al., 2005).

#### *3.4.2 Relação entre o receptor 5-HT(7) com a depressão*

A relação entre esse receptor e transtornos de humor pode ser relacionada pelo fato de que camundongos que não possuíam o gene para esse receptor (knock-out), no teste de nado forçado e na suspensão de cauda, ficaram menos tempos imóveis, o que pode ser utilizado como uma predição de um efeito antidepressivo, além disso o camundongo que não possuía esse receptor mostrou seu padrão de sono alterado (HEDLUND et al., 2005), isto é, ficou menos tempo no sono REM (Rapid eye movement), e esse fato pode ser utilizado como um fator antidepressivo, visto que na depressão ocorre alteração do padrão do sono REM, que é revertido com o uso de antidepressivos (LE BON et al., 1997).

É interessante também ressaltar que os efeitos encontrados entre esse receptor nos testes realizados (nado forçado e suspensão da cauda), pode ser replicado quando é administrado um antagonista seletivo (SB-269970), no camundongo contendo os receptores 5-HT(7), causando neles uma diminuição da imobilidade (HEDLUND et al., 2005), além de mostrar as mesmas alterações no padrão do sono, analogamente ao camundongo knock-out para o gene do receptor 5-HT(7) (HAGAN et al., 2000)

A administração intraperitoneal de um antagonista desse receptor (SB-269970) levou um aumento de níveis extracelulares de dopamina, noradrenalina, serotonina e seus

metabólitos no córtex pré-frontal de ratos, comparado aos animais que eram injetados com salina (WESOŁOWSKA; KOWALSKA, 2008).

Ao administrar o antagonista diluído em água (SB-269970) em ratos por via intraperitoneal trinta minutos antes do teste do nado forçado, foi possível perceber um efeito anti-imobilidade, ou seja, o rato ficava menos tempo imóvel no teste do nado forçado, além disso no teste de campo aberto não foi detectado nenhuma mudança locomotora no rato, fazendo com que seja apontado uma atividade antidepressiva do composto (SB-269970) (WESOŁOWSKA; KOWALSKA, 2008).

Foram testados também, devido a suas propriedades descritas anteriormente, esse composto antagonista do receptor 5-HT(7) (SB 269970) juntamente com baixas dosagens de antidepressivos comuns (citalopram, imipramina, desipramina e moclobemida), e a administração concomitante de baixas dosagens de antidepressivos com uma dose pequena de SB 269970, foi possível perceber uma diminuição do tempo de imobilidade significativa quando colocado no teste de nado forçado (WESOŁOWSKA et al., 2007), a imobilidade do camundongo nesses testes, tem um efeito análogo a depressão, sendo assim ao diminuir essa imobilidade o composto testado terá um efeito antidepressivo, além do que é possível quantificar o tempo e comparar os efeitos antidepressivos de diferentes substâncias.

Outro estudo corroborou sua interação com antidepressivos ao administrar concomitantemente imipramina e o antagonista (SB 269970), ambos em doses que não trariam efeitos por si só, ao serem administrados juntos conseguiram provocar um efeito antidepressivo (WESOŁOWSKA; KOWALSKA, 2008).

Com relação a ansiedade não foram encontrados efeitos de agentes que atuam em 5HT(7) sendo um único trabalho encontrado (RUSU et al., 2014) o qual demonstrou não haver alterações comportamentais em animais tratados com o SB 269970 em testes de ansiedade.

### **3.5 Receptor 5-HT(5)**

No levantamento bibliográfico realizado no presente estudo, não foram encontradas informações relevantes sobre a relação do receptor 5-HT(5) relacionados a psicofarmacologia, sendo assim, é de extrema importância a realização de novos estudos

para que seja possível entender a funcionalidade, se existente, desse receptor em diferentes áreas e nas diferentes patologias.

#### **4 CONCLUSÃO**

O objetivo do estudo foi concluído, visto que esse em sua essência é pesquisar os variados tipos de receptores possíveis que a serotonina pode atuar na fisiopatologia da ansiedade e da depressão. Esses receptores ainda não são tão estudados quanto o 5HT(1) e 5HT(2), contudo é de grande importância o entendimento deles, desde sua localização, até efeitos esperados relacionado a alguma enfermidade específica, e durante a revisão é de alguma forma esclarecido em alguns aspectos esses receptores serotoninérgicos. Entretanto, essa revisão demonstra que os estudos, além de poucos, não são convergentes e, por isso, são necessários estudos adicionais para esclarecer essa complexa e intrigante circuitaria neural envolvida nessas patologias.

## 5 REFERÊNCIAS

BARNES, N. M.; SHARP, T. A review of central 5-HT receptors and their function. **Neuropharmacology**, v. 38, n. 8, p. 1083-152, Aug 1999.

BONAVENTURE, P. et al. Radioligand binding analysis of knockout mice reveals 5-hydroxytryptamine(7) receptor distribution and uncovers 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin interaction with alpha(2) adrenergic receptors. **Neuroscience**, v. 124, n. 4, p. 901-11, 2004.

CARR, G. V.; SCHECHTER, L. E.; LUCKI, I. Antidepressant and anxiolytic effects of selective 5-HT(6) receptor agonists in rats. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 213, n. 2-3, p. 499-507, Feb 2011.

CAVESTRO, J. D. M.; ROCHA, F. L. Prevalência de depressão entre estudantes universitários. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, p. 264-267, 2006.

CHEN, J.; VAN PRAAG, H. M.; GARDNER, E. L. Activation of 5-HT 3 receptor by 1-phenylbiguanide increases dopamine release in the rat nucleus accumbens. **Brain research**, v. 543, n. 2, p. 354-357, 1991.

DAWSON, L. A.; NGUYEN, H. Q.; LI, P. In vivo effects of the 5-HT(6) antagonist SB-271046 on striatal and frontal cortex extracellular concentrations of noradrenaline, dopamine, 5-HT, glutamate and aspartate. **Br J Pharmacol**, v. 130, n. 1, p. 23-6, May 2000.

DHAR, A. K. et al. Piperazine analogs of naphthyridine-3-carboxamides and indole-2-carboxamides: novel 5-HT3 receptor antagonists with antidepressant-like activity. **Arch Pharm (Weinheim)**, v. 348, n. 1, p. 34-45, Jan 2015.

FONE, K. C. An update on the role of the 5-hydroxytryptamine6 receptor in cognitive function. **Neuropharmacology**, v. 55, n. 6, p. 1015-22, Nov 2008.

GERARD, C. et al. Quantitative RT-PCR distribution of serotonin 5-HT6 receptor mRNA in the central nervous system of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. **Synapse**, v. 23, n. 3, p. 164-73, Jul 1996.

GERARD, C. et al. Immuno-localization of serotonin 5-HT6 receptor-like material in the rat central nervous system. **Brain Res**, v. 746, n. 1-2, p. 207-19, Jan 23 1997.

GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. **Fundamentos de psicofarmacologia**. Atheneu, 2000. ISBN 8573791721.

GUPTA, D.; RADHAKRISHNAN, M.; KURHE, Y. Ondansetron, a 5HT<sub>3</sub> receptor antagonist reverses depression and anxiety-like behavior in streptozotocin-induced diabetic mice: possible implication of serotonergic system. **Eur J Pharmacol**, v. 744, p. 59-66, Dec 5 2014.

HAGAN, J. J. et al. Characterization of SB-269970-A, a selective 5-HT(7) receptor antagonist. **Br J Pharmacol**, v. 130, n. 3, p. 539-48, Jun 2000.

HARMER, C. J. et al. 5HT(3) antagonism abolishes the emotion potentiated startle effect in humans. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 186, n. 1, p. 18-24, May 2006.

HEDLUND, P. B. et al. 5-HT<sub>7</sub> receptor inhibition and inactivation induce antidepressantlike behavior and sleep pattern. **Biol Psychiatry**, v. 58, n. 10, p. 831-7, Nov 15 2005.

HIRST, W. D. et al. SB-399885 is a potent, selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist with cognitive enhancing properties in aged rat water maze and novel object recognition models. **Eur J Pharmacol**, v. 553, n. 1-3, p. 109-19, Dec 28 2006.

JIANG, L. H. et al. The effect of intraventricular administration of the 5-HT<sub>3</sub> receptor agonist 2-methylserotonin on the release of dopamine in the nucleus accumbens: an in vivo chronocoulometric study. **Brain research**, v. 513, n. 1, p. 156-160, 1990.

KENNETT, G. A. et al. Anxiolytic-like actions of the selective 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists SB 204070A and SB 207266A in rats. **Neuropharmacology**, v. 36, n. 4-5, p. 707-12, Apr-May 1997.

KESSLER, R. C. et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Arch Gen Psychiatry**, v. 62, n. 6, p. 593-602, Jun 2005.

KILPATRICK, G. J.; JONES, B. J.; TYERS, M. B. Identification and distribution of 5-HT<sub>3</sub> receptors in rat brain using radioligand binding. **Nature**, v. 330, n. 6150, p. 746-8, Dec 24-31 1987.

KVACHNINA, E. et al. 5-HT(7) Receptor Is Coupled to G $\alpha$  Subunits of Heterotrimeric G12-Protein to Regulate Gene Transcription and Neuronal Morphology. **The Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 34, p. 7821-7830, 2005.

LAMIRAULT, L.; SIMON, H. Enhancement of place and object recognition memory in young adult and old rats by RS 67333, a partial agonist of 5-HT<sub>4</sub> receptors. **Neuropharmacology**, v. 41, n. 7, p. 844-53, Dec 2001.

LE BON, O. et al. Critical analysis of the theories advanced to explain short REM sleep latencies and other sleep anomalies in several psychiatric conditions. **J Psychiatr Res**, v. 31, n. 4, p. 433-50, Jul-Aug 1997.

MENDEZ-DAVID, I. et al. Rapid Anxiolytic Effects of a 5-HT(4) Receptor Agonist Are Mediated by a Neurogenesis-Independent Mechanism. **Neuropsychopharmacology**, v. 39, n. 6, p. 1366-78, May 2014.

MORRISON, T. R.; RICCI, L. A.; MELLONI, R. H., JR. Aggression and anxiety in adolescent AAS-treated hamsters: A role for 5HT3 receptors. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 134, p. 85-91, Jul 2015.

PASCUAL-BRAZO, J. et al. Modulation of neuroplasticity pathways and antidepressant-like behavioural responses following the short-term (3 and 7 days) administration of the 5-HT(4) receptor agonist RS67333. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 15, n. 5, p. 631-43, Jun 2012.

QUIEDEVILLE, A. et al. Chronic activation of 5-HT4 receptors or blockade of 5-HT6 receptors improve memory performances. **Behav Brain Res**, v. 293, p. 10-7, Oct 15 2015.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; DALE, M. M. **Rang & Dale Farmacologia**. Elsevier, 2007. ISBN 9788535222432.

REYNOLDS, G. P. et al. 5-Hydroxytryptamine (5-HT)4 receptors in post mortem human brain tissue: distribution, pharmacology and effects of neurodegenerative diseases. **Br J Pharmacol**, v. 114, n. 5, p. 993-8, Mar 1995.

RICCI, L. A.; GRIMES, J. M.; MELLONI, R. H., JR. Serotonin type 3 receptors modulate the aggression-stimulating effects of adolescent cocaine exposure in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). **Behav Neurosci**, v. 118, n. 5, p. 1097-110, Oct 2004.

ROGERS, D. C.; HAGAN, J. J. 5-HT6 receptor antagonists enhance retention of a water maze task in the rat. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 158, n. 2, p. 114-9, Nov 2001.

RUSU, G. et al. Effects of two serotonergic agents on the behavioral manifestations in rats. **Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi**, v. 118, n. 3, p. 854-9, Jul-Sep 2014.

SANTARELLI, L. et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. **Science**, v. 301, n. 5634, p. 805-9, Aug 08 2003.

SHIN, L. M.; LIBERZON, I. The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 169-91, Jan 2010.

SILVESTRE, J. S.; FERNANDEZ, A. G.; PALACIOS, J. M. Effects of 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists on rat behaviour in the elevated plus-maze test. **Eur J Pharmacol**, v. 309, n. 3, p. 219-22, Aug 15 1996.

SVENNINGSSON, P. et al. Biochemical and behavioral evidence for antidepressant-like effects of 5-HT<sub>6</sub> receptor stimulation. **J Neurosci**, v. 27, n. 15, p. 4201-9, Apr 11 2007.

WESOŁOWSKA, A.; KOWALSKA, M. Influence of serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptor blockade on the behavioral and neurochemical effects of imipramine in rats. **Pharmacol Rep**, v. 60, n. 4, p. 464-74, Jul-Aug 2008.

WESOŁOWSKA, A.; NIKIFORUK, A. Effects of the brain-penetrant and selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist SB-399885 in animal models of anxiety and depression. **Neuropharmacology**, v. 52, n. 5, p. 1274-83, Apr 2007.

WESOŁOWSKA, A. et al. Enhancement of the anti-immobility action of antidepressants by a selective 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist in the forced swimming test in mice. **Eur J Pharmacol**, v. 555, n. 1, p. 43-7, Jan 19 2007.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia Ilustrada - 6ª Edição**. 2016. ISBN 9788582713235.