

Efeitos da Administração Aguda de Fluoxetina e Paroxetina sobre Parâmetros Cardiorrespiratórios e Autonômicos em Ratos Anestesiados

Renata Viana Tiradentes

Dissertação de Mestrado em Ciências Fisiológicas

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas
Centro de Ciências da Saúde**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória, Agosto de 2009

Efeitos da Administração Aguda de Fluoxetina e Paroxetina sobre Parâmetros Cardiorrespiratórios e Autonômicos em Ratos Anestesiados

Renata Viana Tiradentes

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Aprovada em por:

Prof. Dr. Henrique de Azevedo Futuro Neto
Orientador - UFES

Prof. Dr. José Guilherme Pinheiro Pires
UFES

Prof. Dr. Antônio Carlos Avanza Junior
UNIVIX

Prof. Dr. Luiz Carlos Schenberg
Coordenador do PPGCF

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Vitória, Agosto de 2009

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

Tiradentes, Renata Viana, 1983

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE FLUOXETINA E PAROXETINA
SOBRE PARÂMETROS CARDIORRESPIRATÓRIOS E AUTONÔMICOS EM
RATOS ANESTESIADOS**

XII, 75 p., 29,7 cm (UFES, M Sc., Ciências Fisiológicas, 2008)

Dissertação, Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF

Dedico este trabalho aos meus pais e ao meu marido, Bruno, por estarem sempre ao meu lado me apoiando em todos os momentos, e pela paciência, amor e carinho que têm por mim. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter permitido o desenvolvimento deste trabalho e por se fazer presente em todos os momentos da minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Henrique de Azevedo Futuro Neto, por ter me dado a oportunidade de ser sua aluna de mestrado, e que durante este período conquistou toda a minha admiração não só pelo que representa para este Programa, como pela pessoa que é.

Ao Prof. Dr. José Guilherme Pinheiro Pires, pela valiosa contribuição para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Nyam F. Silva, pela prestabilidade, disponibilidade e paciência a mim concedida durante a realização dos experimentos.

A todos os demais professores do PPGCF.

Ao amigo Mário Armando Dantas, pela companhia e apoio técnico durante a realização dos experimentos.

A todos os amigos que conquistei, em especial, Cíntia Santuzzi, Luciana Passamani, Aline Lamas, Fagna Schimitel, Mirian Fiorese e Lorena Furieri pela amizade, apoio e carinho compartilhados durante todo esse tempo e pelos momentos de convívio dos quais sentirei saudades.

A todos os funcionários do PPGCF da UFES, em especial aos amigos Marildo, Maria e Net. Por terem me auxiliado, de maneiras diferentes, para a realização deste trabalho.

A toda a minha família e amigos, por estarem sempre torcendo pelo meu sucesso.

RESUMO

A ativação de receptores serotoninérgicos centrais está envolvida no controle neural do aparelho cardiovascular. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina são fármacos amplamente utilizados na clínica, e diante de sua relevância, o presente estudo se propõe a examinar os efeitos da administração aguda de dois representantes desta classe de antidepressivos, a fluoxetina e a paroxetina, sobre parâmetros cardiorrespiratórios e autonômicos em ratos anestesiados. Foram utilizados ratos Wistar machos, 250-300g, anestesiados com uretana (1,2g/kg, i.v.) e instrumentados para registros de pressão arterial média (PA), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e atividade do nervo renal (ANR). Os animais receberam as drogas nas doses de 1,3 ou 10mg/kg por via intravenosa. A significância estatística da diferença entre as médias foi verificada por ANOVAs seguidas de testes apropriados de comparações múltiplas. Ao comparar os grupos de animais que receberam fluoxetina com os animais controle, observou-se que a fluoxetina na dose de 1mg/kg não apresentou diferenças estatisticamente significativas em nenhum parâmetro mensurado, porém na dose de 3mg/kg promoveu uma simpatoinibição em todos os tempos experimentais, enquanto a fluoxetina na dose de 10mg/kg promoveu uma diminuição da FC no tempo de 5 minutos e da ANR nos tempos de 5, 20, 30 e 50 minutos. A fluoxetina demonstrou apresentar um padrão dose-efeito importante sobre a ANR. A administração de paroxetina na dose de 1mg/kg somente provocou uma diminuição na ANR nos tempos de 5, 15, 20 e 50 minutos, assim como a paroxetina na dose de 3mg/kg determinou simpatoinibição, que ocorreu em todos os tempos experimentais; na dose de 10mg/kg, porém, houve um aumento na PAM e uma simpatoinibição em todos os tempos experimentais, além de uma taquicardia a partir dos 20 minutos. A paroxetina demonstrou apresentar um padrão dose-efeito importante sobre os parâmetros da PAM, FC e ANR. Estes resultados sugerem que os ISRS exercem suas alterações nos parâmetros cardiorrespiratórios e autonômicos através da ativação de receptores serotoninérgicos em diferentes locais no cérebro, sendo que a fluoxetina parece envolver mais os receptores 5-HT_{1A} na rafe dorsal, rafe magno, rafe pálido ou RVLM, enquanto a paroxetina parece ativar receptores 5-HT_{1A} em diversos locais no cérebro, como na rafe obscuro ou na área pré-óptica, além da rafe dorsal, rafe magno, rafe pálido ou RVLM, desencadeando respostas diferenciadas.

Palavras-chave: inibidores seletivos de recaptção de serotonina, atividade do nervo renal, receptores serotoninérgicos

ABSTRACT

The activation of central serotonergic receptors is involved in the neural control of cardiovascular system. Selective serotonin reuptake inhibitors are widely used in medicine, and due to their relevance, this study aims to examine the effects of acute administration of two examples of this class of antidepressants, fluoxetine and paroxetine, on cardiorespiratory and autonomic parameters in rats. We used male Wistar rats, 250-300 g, anesthetized with urethane (1.2 g/kg, i.v.) instrumented for recording mean blood pressure (BP), heart rate (HR), respiratory frequency (RF) and sympathetic renal nerve activity (RNA). The animals received the drug in doses of 1, 3 or 10 mg/kg intravenously. The statistical significance of the difference between the means was assessed by ANOVA followed by appropriate multiple comparisons tests. When comparing the group of animals that received fluoxetine with the control animals, it was observed that fluoxetine at a dose of 1 mg/kg showed no statistically significant differences in any parameter measured, but at a dose of 3 mg/kg promoted a sympathoinhibition in all the times of the trial, while in fluoxetine 10 mg/kg promoted a decrease of HR at the time of 5 minutes and the ANR in times of 5, 20, 30 and 50 minutes. Fluoxetine showed a dose-effect pattern on the ANR. The administration of paroxetine at a dose of 1 mg/kg only caused a decrease in the ANR at the time of 5, 15, 20 and 50 minutes, and at a dose of 3 mg/kg determined sympathoinhibition, which occurred in all experimental times, but at a dose of 10 mg/kg, developed an increase in MAP and a sympathoinhibition at all experimental times, a tachycardia starting from the 20 minutes on. Paroxetine induced an important dose-effect response for MAP, HR and ANR. These results suggest that the SSRIs exert their changes in cardiorespiratory and autonomic parameters through activation of serotonergic receptors in different locations in the CNS. We hypothesize that the fluoxetine response appears to involve more 5-HT_{1A} receptors in the dorsal raphe, raphe magnus, raphe pallidus or RVLM, whilst paroxetine appears to activate 5-HT_{1A} receptors in various locations in the brain, as in the raphe obscurus and pre-optica area, in addition to the dorsal raphe, raphe magnus, raphe pallidus or RVLM, therefore triggering different responses.

Key words: Selective serotonin reuptake inhibitors, renal nerve activity, serotonergic receptors

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Variação da atividade do nervo renal antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de fluoxetina 3mg/kg i.v. 36
- Figura 2A- Variação da frequência cardíaca antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de fluoxetina 10mg/kg i.v. 36
- Figura 2B- Variação da atividade do nervo renal antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de fluoxetina 10mg/kg i.v. 37
- Figura 3- Comparação da variação da PAM, FC, FR e ANR entre os grupos salina, fluoxetina 1mg/kg, fluoxetina 3mg/kg e fluoxetina 10mg/kg nos tempos de 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos. 39
- Figura 4- Variação da atividade do nervo renal antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de paroxetina 3mg/kg i.v. 40
- Figura 5A- Variação da pressão arterial média antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de paroxetina 10mg/kg i.v..... 41
- Figura 5B- Variação da frequência cardíaca antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de paroxetina 10mg/kg i.v..... 41
- Figura 5C- Variação da frequência respiratória antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de paroxetina 10mg/kg i.v..... 42
- Figura 5D- Variação da atividade do nervo renal antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de paroxetina 10mg/kg i.v. 42
- Figura 6- Comparação da variação da PAM, FC, FR e ANR entre os grupos salina, paroxetina 1mg/kg, paroxetina 3mg/kg e paroxetina 10mg/kg nos tempos de 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos..... 45
- Figura 7- Comparação da média dos valores da pressão arterial média entre os grupos fluoxetina 1mg/kg vs. paroxetina 1mg/kg; fluoxetina 3mg/kg vs. paroxetina 3mg/kg e fluoxetina 10mg/kg vs. paroxetina 10mg/kg, antes e nos tempos 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após aplicação da droga teste..... 46
- Figura 8- Comparação da média dos valores de frequência cardíaca entre os grupos fluoxetina 1mg/kg vs. paroxetina 1mg/kg; fluoxetina 3mg/kg vs. paroxetina 3mg/kg e

fluoxetina 10mg/kg vs. paroxetina 10mg/kg, antes e nos tempos 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após aplicação da droga teste..... 47

Figura 9- Comparação da média dos valores de frequência respiratória entre os grupos fluoxetina 1mg/kg vs. paroxetina 1mg/kg; fluoxetina 3mg/kg vs. paroxetina 3mg/kg e fluoxetina 10mg/kg vs. paroxetina 10mg/kg, antes e nos tempos 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após aplicação da droga teste..... 48

Figura 10- Comparação da média dos valores da atividade do nervo renal entre os grupos fluoxetina 1mg/kg vs. paroxetina 1mg/kg; fluoxetina 3mg/kg vs. paroxetina 3mg/kg e fluoxetina 10mg/kg vs. paroxetina 10mg/kg, antes e nos tempos 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após aplicação da droga teste..... 49

LISTA DE ABREVIATURAS

µg - micrograma

ANR- atividade do nervo renal

bpm - batimentos por minuto

EPM - erro padrão da média

FC - frequência cardíaca

FR – frequência respiratória

5-HT - serotonina

i.v. - intravenosa

kg- quilograma

mg - miligrama

mmHg - milímetros de mercúrio

NaCl - cloreto de sódio

NTS - núcleo do trato solitário

PAM - pressão arterial média

PAP - pressão arterial pulsátil

RVLM - bulbo ventrolateral rostral

SNC - sistema nervoso central

U.A.- unidade arbitrária

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA.....	13
1.2 PAPEL DA SEROTONINA NA REGULAÇÃO CARDIOVASCULAR E AUTONÔMICA.....	17
1.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
2 OBJETIVOS	27
2.1 OBJETIVO GERAL	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3 MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1 ANIMAIS EXPERIMENTAIS.....	28
3.2 ANESTESIA	28
3.3 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS.....	29
3.3.1 Canulação	29
3.3.2 Traqueostomia	29
3.3.3 Exposição do nervo renal	30
3.4 TEMPERATURA CORPORAL	30
3.5 DROGAS UTILIZADAS	31
3.6 PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS	31
3.6.1 Grupo controle	32
3.6.2 Grupo Fluoxetina (1mg/Kg, 3mg/Kg E 10mg/Kg)	32
3.6.3 Grupo Paroxetina (1mg/Kg, 3mg/Kg E 10mg/Kg)	33
3.6.4 Sumário dos grupos experimentais	33
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
4 RESULTADOS	35
4.1 GRUPO SALINA	35
4.2 GRUPO FLUOXETINA.....	35
4.2.1 Grupo Fluoxetina 1mg/Kg	35

4.2.2 Grupo Fluoxetina 3mg/Kg	35
4.2.3 Grupo Fluoxetina 10mg/Kg	36
4.3 COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DA PAM, FC, FR E ANR ENTRE OS GRUPOS SALINA, FLUOXETINA 1MG/KG, FLUOXETINA 3MG/KG E FLUOXETINA 10MG/KG	37
4.4 GRUPO PAROXETINA	40
4.4.1 Grupo Paroxetina 1mg/Kg	40
4.4.2 Grupo Paroxetina 3mg/Kg	40
4.4.3 Grupo Paroxetina 10mg/Kg	40
4.5 COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DA PAM, FC, FR E ANR ENTRE OS GRUPOS SALINA, PAROXETINA 1MG/KG, PAROXETINA 3MG/KG E PAROXETINA 10MG/KG	42
4.6 COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DA PAM ENTRE OS GRUPOS FLUOXETINA E PAROXETINA	45
4.7 COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DA FC ENTRE OS GRUPOS FLUOXETINA E PAROXETINA	46
4.8 COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DA FR ENTRE OS GRUPOS FLUOXETINA E PAROXETINA	48
4.9 COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DA ANR ENTRE OS GRUPOS FLUOXETINA E PAROXETINA	48
5 DISCUSSÃO	50
6 REFERÊNCIAS	58

APÊNDICE A - Tabela 1: Valores da PAM do Grupo Controle, Fluoxetina 1mg/Kg, Fluoxetina 3mg/Kg, Fluoxetina 10mg/Kg, Paroxetina 1mg/Kg, Paroxetina 3mg/Kg e Paroxetina 10mg/Kg antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 E 50 minutos após a administração das drogas teste (N = 7 Por Grupo).72

APÊNDICE B - Tabela 2: Valores da FC do Grupo Controle, Fluoxetina 1mg/Kg, Fluoxetina 3mg/Kg, Fluoxetina 10mg/Kg, Paroxetina 1mg/Kg, Paroxetina 3mg/Kg e Paroxetina 10mg/Kg antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 E 50 minutos após a administração das drogas teste (N = 7 Por Grupo).73

APÊNDICE C - Tabela 3: Valores da FR do Grupo Controle, Fluoxetina 1mg/Kg, Fluoxetina 3mg/Kg, Fluoxetina 10mg/Kg, Paroxetina 1mg/Kg, Paroxetina 3mg/Kg e

Paroxetina 10mg/Kg antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 E 50 minutos após a administração das drogas teste (N = 7 Por Grupo).74

APÊNDICE D - Tabela 4: Valores da ANR do Grupo Controle, Fluoxetina 1mg/Kg, Fluoxetina 3mg/Kg, Fluoxetina 10mg/Kg, Paroxetina 1mg/Kg, Paroxetina 3mg/Kg e Paroxetina 10mg/Kg antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 Minutos após a administração das drogas teste (N = 7 Por Grupo).75

1 INTRODUÇÃO

Os efeitos da serotonina no sistema cardiovascular são complexos, uma vez que provocam respostas diferenciadas, incluindo bradicardia ou taquicardia, hipotensão ou hipertensão, e vasodilatação ou vasoconstrição. Isto se deve à capacidade desta monoamina interagir com diferentes receptores no Sistema Nervoso Central (CNS), sobre os gânglios autonômicos, terminações nervosas, no músculo liso vascular e endotélio, e sobre o tecido cardíaco (Saxena & Villalón, 1990; Villalón & Centurión, 2007). Porém, o papel fisiológico desses receptores na regulação central do sistema nervoso autonômico não é muito claro (Ramage & Villalón, 2008). Visando estudar os efeitos da serotonina nos sistemas cardiovascular e autonômico, utilizaremos os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, que são fármacos amplamente utilizados na prática clínica para o tratamento de diversas patologias.

1.1 INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

Nos anos de 1960 e 1970 as drogas mais utilizadas para o tratamento da depressão eram os inibidores da monoamina oxidase (IMAO), que é uma enzima capaz de degradar as monoaminas. Posteriormente estudos demonstraram que o antidepressivo tricíclico (ATC) imipramina e seu metabólito desipramina eram eficazes em inibir a captação de monoaminas, e, dessa forma, aumentar a neurotransmissão monoaminérgica, principalmente de noradrenalina (Wong, Perry e Bymaster, 2005). Ambos os compostos foram descobertos fortuitamente, sendo que a iproniazida (IMAO) foi inicialmente desenvolvida para o tratamento da tuberculose e a imipramina como um anti-histamínico (Slattery, Hudson e Nutt, 2004).

Depois de a imipramina ter demonstrado propriedades antidepressivas, ela e seus congêneres se tornaram os principais antidepressivos no arsenal terapêutico. Estas drogas são potentes inibidores da captação de noradrenalina e serotonina no Sistema Nervoso Central, enquanto o maior metabólito da imipramina, a desipramina, e outras aminas secundárias inibem principalmente a captação de

noradrenalina (Wong, Bymaster e Engleman, 1995). A eficácia clínica dessas drogas deu suporte à hipótese monoaminérgica de depressão, que propõe que esse transtorno resulta da deficiência da função monoaminérgica (Wong, Perry e Bymaster, 2005).

Em 1970 Bryan Molloy e Robert Rathbun começaram a pesquisar um antidepressivo sem a cardiotoxicidade e os efeitos anticolinérgicos dos ATC. Eles se basearam nos achados de que a difenidramina e outros anti-histamínicos eram capazes de aumentar as respostas pressóricas e cronotrópicas à noradrenalina e inibir a captação de monoaminas. Também surgiram muitas evidências na época de que pessoas depressivas que cometiam suicídio tinham concentrações menores que o normal de serotonina, e que o tratamento com triptofano, que é um aminoácido precursor na síntese de serotonina, ou 5-hidroxitriptofano sozinhos ou em combinação com inibidores da monoamino oxidase demonstravam efeitos antidepressivos. Tais evidências levaram Wong e seus associados nos anos de 1971-1972 a iniciarem pesquisas por um agente antidepressivo que fosse seletivo para inibir a captação de serotonina (Wong, Bymaster e Engleman, 1995).

Posteriormente, Wong questionou que compostos com diferenças químicas no radical fenoxifenilpropilamina poderiam inibir seletivamente a captação de serotonina. Muitos derivados do fenoxifenilpropilamina foram desenvolvidos e, em 8 de Março de 1972 foi testada a fluoxetina. Em 24 de julho do mesmo ano, a fluoxetina se mostrou a mais potente e seletiva para inibir a captação de serotonina dentre as drogas testadas (Wong, Bymaster e Engleman, 1995).

A primeira aparição da fluoxetina na literatura científica ocorreu sob o código Lilly 110140, um inibidor seletivo de recaptação de serotonina, em 15 de Agosto de 1974 (Wong e col., 1995). Depois da publicação inicial levou-se mais de dezesseis anos para completar o desenvolvimento do cloridrato de fluoxetina, para que pudesse ser aprovado pela agência americana responsável pela fiscalização de drogas (US FDA) em 29 de Dezembro de 1987 para o tratamento da depressão (Wong, Perry e Bymaster, 2005). A introdução da fluoxetina na década de 1980 mudou radicalmente o tratamento do transtorno depressivo em todo o mundo e surgiu como a primeira linha de tratamento para a depressão. (Gourion, Perrin e Quintin, 2004).

Após a descoberta da fluoxetina, uma série de derivados fenilpiperidínicos foram investigados a fim de identificar compostos que fossem potentes inibidores da captação de serotonina. O primeiro composto dessa série foi a femoxetina. Pouco tempo depois desenvolveram a paroxetina, e esta demonstrou ser várias vezes mais potente que a femoxetina. Embora referida por sua designação FG 7051 no momento de aceitação do artigo desenvolvido por Petersen e colaboradores em Janeiro de 1977, em junho do mesmo ano esse composto já foi apresentado com o nome de paroxetina. Estudos clínicos já estavam em curso até a primavera de 1978, entretanto, o desenvolvimento da paroxetina como um antidepressivo foi demorado. A paroxetina só foi aprovada para uso em humanos no Reino Unido em 1991 e nos Estados Unidos em 1993 (Owens & Nemeroff, 2003).

Hoje a fluoxetina e outros ISRS não somente são indicados para o tratamento da depressão mas também para outros transtornos, como anorexia nervosa, bulimia nervosa, doença obsessivo-compulsiva, doença do pânico, tensão pré-menstrual e ansiedade generalizada (Wong, Perry e Bymaster, 2005).

Os ISRS foram desenvolvidos para a inibição da captação neuronal de serotonina, uma propriedade compartilhada com os ATC, mas sem afetar os outros diversos neurotransmissores centrais como a noradrenalina ou a acetilcolina, ou ainda os canais de sódio. Essa inibição da recaptação de serotonina e o consequente aumento na concentração desse neurotransmissor na fenda sináptica são responsáveis pelo alívio de sintomas depressivos e por alguns dos efeitos adversos dessa classe de drogas. Os efeitos transsinápticos como a modulação das cascatas de sinalização, o processo de expressão gênica e a neuroplasticidade também são importantes no mecanismo de ação desses antidepressivos. No entanto, as propriedades secundárias dos ISRS podem contribuir para as diferenças na eficácia e tolerabilidade entre os membros dessa classe (Fuller, 1994; Le Poul et al., 1995a; Baumann, 1996; Preskorn, 1997; Vaswani, Linda e Ramesh, 2003; Gourion, Perrin e Quintin, 2004; Carrasco & Sandner, 2005).

A síntese de serotonina se inicia com o aminoácido essencial triptofano sendo hidroxilado pela triptofano hidroxilase e formando o 5-hidroxitriptofano (5-HTP), que é então descarboxilado pelo aminoácido aromático descarboxilase, sintetizando

assim, a serotonina (5-HT). Essa serotonina é estocada em vesículas que são liberadas na fenda sináptica no impulso nervoso. Depois de liberada a serotonina pode ativar um receptor serotoninérgico e/ou pode ser transportada de volta para um terminal pré-sináptico por transportadores específicos. A enzima monoamina oxidase realiza a metabolização da serotonina em ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) que é então liberado na urina (Wong, Bymaster e Engleman, 1995).

Os ISRS promovem a sua ação farmacológica primariamente inibindo o transportador responsável pela recaptção do neurotransmissor serotonina. Esse transportador é denominado transportador de serotonina ou bomba de recaptção de serotonina, e é responsável por retirar da fenda sináptica as moléculas de serotonina e retorná-las ao neurônio pré-sináptico. Essa bomba de recaptção possui uma proteína transportadora específica (carreador) que depende do íon sódio para se ligar ao neurotransmissor, e também necessita da energia fornecida pelo sistema enzimático sódio-potássio ATPase para transportar a serotonina de volta ao neurônio pré-sináptico, permitindo, dessa forma, o rearmazenamento para posterior reutilização desse neurotransmissor (Stahal, 2002).

A administração aguda de ISRS ativa o autorreceptor somatodendrítico 5-HT_{1A}. Essa estimulação dos autorreceptores 5-HT_{1A} provocada pelos ISRS se dá de maneira indireta, pois ocorre como uma ação secundária à elevação extracelular de serotonina nas células da rafe (Hjorth & Auerbach, 1996). Ativação dos receptores 5-HT_{1A}, por sua vez, inibe a atividade neuronal serotoninérgica limitando a liberação de serotonina na sinapse (Gardier et al., 1996; Czachura & Rasmussen, 2000). Também deve-se levar em consideração a ativação do autorreceptor serotoninérgico 5-HT_{1B}, pois sabe-se que a indireta ativação desses autorreceptores limitam os efeitos dos ISRS sobre os níveis de atividade dos terminais nervosos serotoninérgicos de algumas regiões como o hipocampo ventral (Gardier, 2005). Esses achados sugerem que a capacidade de elevar a liberação de serotonina com a administração de ISRS é limitada de forma aguda pela ativação dos autorreceptores após a elevação da concentração de serotonina nos núcleos da rafe (Rutter, Gundlah e Auerbach, 1995).

Apesar de ocorrer um aumento na concentração de serotonina após a administração aguda de ISRS, os efeitos terapêuticos requerem de 2 a 4 semanas para serem percebidos devido aos efeitos sobre autorreceptores, o que representa uma desvantagem no tratamento com essas drogas, indicando, então, que o aumento inicial de serotonina não é suficiente e outras modificações adaptativas são necessárias (Briley & Moret, 1993; Le Poul et al., 1995a; Gardier et al., 1996; Czachura & Rasmussen, 2000; Slattery, Hudson e Nutt, 2004; Gourion, Perrin e Quintin, 2004; Gardier, 2005; Fuxe et al., 2007). Com o tratamento crônico, a inibição da atividade neuronal serotoninérgica diminui à medida que ocorre uma dessensitização dos autorreceptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, e ao longo do tratamento ocorre a recuperação da frequência de disparo dos neurônios serotoninérgicos (Blier, Chaput e Montigny, 1988; Czachura & Rasmussen, 2000; Fuxe et al., 2007). Diante do exposto, estudos têm demonstrado que uma co-administração de um composto que tivesse propriedades antagonistas no autorreceptor 5-HT_{1A}, como o pindolol, poderia diminuir a latência para o aparecimento do efeito antidepressivo. (Gardier et al., 1996; Hjorth & Auerbach, 1996).

1.2 PAPEL DA SEROTONINA NA REGULAÇÃO CARDIOVASCULAR E AUTÔNOMICA

A serotonina é a amina biogênica de mais ampla distribuição no sistema nervoso central e tem sido apontada desde o início da década de 60 como um dos neurotransmissores que desempenha um importante papel no controle neural da pressão arterial e da frequência cardíaca (Freire-Maia, 1971; Dalton, 1986; Philippu, 1988; Merahi, Ozer e Laguzzi, 1992; Siegel et al., 1999). A ativação de vias serotoninérgicas centrais, especialmente no tronco cerebral, é conhecida por desempenhar um importante papel na regulação cardiovascular, podendo causar efeitos variáveis sobre a pressão arterial. Estes efeitos podem ser explicados pela ativação de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos, sendo que, aparentemente, os principais subtipos de receptores são o 5-HT_{1A}, 5-HT₃ e 5-HT₇, apesar do papel específico de cada um deles ainda não ter sido completamente determinado (Bogle, Pires e Ramage, 1990; Ramage, 2001; Ramage, 2008).

Os corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos localizam-se nos núcleos da rafe, que são estruturas localizadas na linha mediana do tronco cerebral, e que se estendem desde os núcleos interpedunculares até a decussação das pirâmides no tronco cerebral. Ocupam ao longo do tronco cerebral uma área que vai desde o bulbo até o mesencéfalo, passando pela ponte. Os núcleos da rafe estão organizados por dois grupos distintos: o rostral, constituído pelos núcleos linear, paramediano, dorsal, mediano e pontino, que estão situados no mesencéfalo e ponte, e o grupo caudal, constituído pelos núcleos magno, pálido e obscuro, situados no bulbo (Brodal, Taber e Walberg, 1960; Aghajanian, Wang e Baraban, 1978; Smits, Van Essen e Struyker-Biudier, 1978; Robinson, Austin e Gibbens, 1985; Minson et al., 1990). Os neurônios dos núcleos caudais da rafe projetam-se para núcleos e áreas da formação reticular e outros núcleos do tronco cerebral e intensamente para a medula espinhal, incluindo a coluna intermédio-lateral, fazendo sinapse, respectivamente com neurônios das lâminas I, II e V e com grupos de neurônios pré-ganglionares simpáticos (Dahlström & Fuxe, 1965; Fritschy et al., 1978; Amendt et al., 1979; Loewy et al., 1981, Loewy et al., 1982; Loewy & Neil, 1981; Holstege & Kuypers, 1982; Fort et al., 1989, Fort et al., 1990; Bacon, Zagon e Smith, 1990; Gilbey, Futuro Neto e Zhou., 1995; Antal et al., 1996; Li et al., 1996). A ligação dos núcleos bulbares da rafe com grupos de neurônios pré-ganglionares simpáticos da medula espinhal corroboram as pesquisas sobre a participação da serotonina na regulação autonômica (Lowey, 1981; Futuro-Neto & Coote, 1982a; Futuro-Neto & Coote, 1982b; Helke et al., 1997; Skinner et al., 1997).

Existem projeções serotoninérgicas para todas as regiões do cérebro, e por isso a serotonina está envolvida em tantas funções. Muitas dessas projeções realizam o tipo de sinapse clássico, no entanto existem algumas que realizam outro tipo de transmissão, denominada transmissão por volume ou transmissão parácrina, que pode ser definida como uma comunicação intercelular entre células nervosas e/ou células da glia, e se caracteriza pela difusão de sinais químicos e correntes iônicas no espaço extracelular. Devido a essa característica, através da transmissão por volume é possível transmitir informações para uma grande variedade de alvos em uma vasta área no cérebro, permitindo aos neurônios serotoninérgicos estarem envolvidos na modulação de tantos processos. Foi sugerido que o parâmetro mais importante para prever se a neurotransmissão será sináptica ou parácrina seja a

afinidade dos receptores por seus ligantes, e talvez por esse motivo a serotonina seja um importante neurotransmissor parácrino no cérebro (Bunin & Wightman, 1999; Fuxe et al., 2007; Ramage, 2008).

O tipo clássico de sinapse não inclui somente a transmissão sináptica típica, mas também as *gap junctions* e membranas justapostas, e realiza a transmissão de sinais provenientes de íons e neurotransmissores. Nesse tipo de transmissão o efeito biológico é mais fásico, e o neurotransmissor percorre um curto espaço, permitindo uma rápida condução do potencial de ação, além da transmissão ser feita ponto a ponto na fenda sináptica, e por essa razão apresenta baixa divergência ou plasticidade. Já a transmissão por volume permite sinais provenientes de íons, neurotransmissores, fatores de crescimento, gases e neuromoduladores, e estão principalmente envolvidos nos efeitos biológicos tônicos. Sua transmissão se caracteriza por ser mais lenta, divergente, difusa, e por isso, se torna um mecanismo inseguro de comunicação intercelular no Sistema Nervoso Central. Ela permite que qualquer célula nervosa, pela sua atividade elétrica, possa modular qualquer outra célula. Um exemplo disso são os neurônios serotoninérgicos que, via transmissão por volume, podem modular as funções das astróglia através de seus receptores 5-HT_{1A}. (Fuxe, 2007; Ramage, 2008).

Segundo o Princípio Clássico de Dale cada terminal sináptico liberaria somente um tipo de neurotransmissor, no entanto, existem muitas evidências que apontam para o fato de os neurônios serotoninérgicos liberarem mais de um transmissor na fenda sináptica, realizando, portanto, uma co-transmissão. Esse processo envolve, na maioria dos casos, a liberação de um peptídeo concomitantemente a liberação de serotonina, apesar de existirem evidências de que o glutamato também possa ser co-transmitido (Ramage, 2008).

A participação da serotonina no controle do sistema cardiovascular é complexa, uma vez que existem sete tipos de receptores serotoninérgicos (5-HT₁ a 5-HT₇), e que, por sua vez, são subdivididos em quatorze subtipos, pois dentro do grupo 5-HT₁ existem os subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} e 5-HT_{1F}, além de existirem três subtipos do receptor 5-HT₂, o 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}, assim como dois subtipos 5-HT₅, o 5-HT_{5A} e o 5-HT_{5B}. (Bard et al., 1993; Ramage & Villalón, 2008).

A afinidade da serotonina por esses diferentes subtipos de receptores varia, sendo que a maior afinidade é pelo receptor 5-HT₁ e a menor é pelo receptor 5-HT₃. Esta diferença na afinidade da serotonina leva os neurônios a responderem diferentemente à liberação desse neurotransmissor. Como exemplo, pode-se citar o fato de baixas concentrações de serotonina já conseguirem ativar os receptores 5-HT₁. A maioria desses receptores está acoplada à proteína G, e usam um largo repertório de segundos mensageiros para modular eventos celulares com exceção dos receptores 5-HT₃, que são canais ionotrópicos (Ramage, 2001; Ramage, 2008).

Os receptores 5-HT_{1A} estão amplamente distribuídos no sistema nervoso central, sendo que o hipocampo é a região que apresenta a maior concentração desses receptores. Estes são encontrados também no septo e nos núcleos da rafe, particularmente no núcleo da rafe dorsal (Hoyer et al., 1993). Nos núcleos da rafe eles são somatodendríticos e atuam como autorreceptores promovendo uma inibição de disparo das células nervosas (Hoyer et al., 1993; Wright, Serology e Lundgren, 1995; Hoyer, Hannon e Martin, 2002).

Os receptores 5-HT₁ estão acoplados à proteína G e inibem a adenilato ciclase. As respostas mediadas por esses receptores são, geralmente, de natureza inibitória. Quando ativados no rombencéfalo causam queda na pressão arterial, porém quando ativados no prosencéfalo causam excitação simpática provocando um aumento na pressão arterial (Anderson, Martin e Ramage, 1992; Gallacher & Ramage, 1995; Villalón & Centurión, 2007; Ramage, 2008).

Agonistas dos receptores 5-HT_{1A} podem diminuir a frequência cardíaca e a pressão arterial através da ativação destes receptores em quatro locais diferentes: no sistema nervoso central, provocando uma diminuição na atividade simpática e aumento da atividade do sistema nervoso vagal; nos terminais nervosos simpáticos, reduzindo a liberação do transmissor; no músculo liso vascular, causando vasodilatação; e no endotélio vascular, com a liberação de um fator vasodilatador, provavelmente, o óxido nítrico (Saxena & Villalón, 1990)

Aparentemente, existem diferenças regionais em resposta à ativação dos autorreceptores 5-HT_{1A}, pois dados eletrofisiológicos sugerem que a sensibilidade

desses autorreceptores na rafe média é menor do que na rafe dorsal. Essas diferenças regionais também parecem ocorrer com os autorreceptores 5-HT_{1B}, pois alguns estudos demonstraram uma responsividade maior para esses receptores na rafe média do que na rafe dorsal ou no córtex frontal (Hjorth et al., 2000). Os papéis funcionais dos receptores 5-HT_{1E} e 5-HT_{1F} ainda aguardam maiores caracterizações, sendo que, por este motivo, eles devem ser escritos com letras minúsculas (Villalón & Centurión, 2007).

Os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} têm uma ampla distribuição no sistema nervoso central, enquanto os receptores 5-HT_{2B} apresentam uma expressão mais restrita (Leysen, 2004). Os receptores 5-HT_{2A} estão localizados no córtex cerebral, gânglios da base, nos neurônios piramidais, no núcleo dorsal da rafe e nos neurônios do núcleo acumbens do rato (Blue et al., 1988; North & Uchimura, 1989; Hoyer et al., 1993; Wright, Serology e Lundgren, 1995). Nos tecidos periféricos estes receptores medeiam respostas contráteis do músculo liso vascular, da aorta do coelho, da artéria caudal do rato, na contração do músculo brônquico e musculatura lisa urinária, além da agregação plaquetária e do aumento da permeabilidade vascular (Hoyer et al., 1993). Os receptores 5-HT_{2B} foram detectados no estômago, septum, amígdala, hipotálamo e cerebelo (Vane, 1959; Duxon, Flanigan e Reavley, 1997). Os receptores 5-HT_{2C} estão presentes em grande concentração no plexo caróide, e em menores concentrações no córtex cerebral, hipocampo, estriado e substância negra (Pazos, Hoyer e Palacios, 1984; Palacios, Waeber e Mengod, 1991; Radja, Laporte e Daval, 1991).

Os receptores 5-HT₂ são acoplados à proteína G agindo positivamente na fosfolipase C (Segawa, 1989; Brodde, 1990; Hamon et al., 1990; Leysen, 2004; Villalón & Centurión, 2007). A ativação dos receptores 5-HT₂ causa simpatoexcitação generalizada (exceto no coração) e aumento na pressão arterial, o que pode inibir o *drive* respiratório. Também ocorre ativação da via central angiotensinogênica para liberar angiotensina com a ativação dos receptores 5-HT_{2A}. O principal local de ação desses receptores é RVLM. Os agonistas dos receptores 5-HT_{2C} não têm apresentado efeito nas variáveis cardiovasculares em camundongos conscientes, porém em ratos conscientes eles causam aumento na pressão arterial e bradicardia. Os receptores 5-HT_{2B} centrais parecem estar envolvidos no controle

do volume sanguíneo (Ramage, 2001; Ramage & Villalón, 2008). A contração vascular causada pela administração de serotonina é geralmente mediada por receptores 5-HT₂ localizados principalmente nos grandes vasos condutores (Saxena, 1989).

Entre os receptores serotoninérgicos, o 5-HT₃ é o único conhecido por ser acoplado diretamente a canais iônicos (Brodde, 1990; Bloom & Morales, 1998; Färbel et al., 2004). Eles estão localizados no sistema nervoso central e periférico, mas também foi detectado em uma variedade de outras células. Na periferia são encontrados em neurônios do sistema nervoso entérico, em neurônios sensoriais e em neurônios pós e pré-sinápticos do sistema nervoso autonômico. No Sistema Nervoso Central, o receptor 5-HT₃ foi localizado na área postrema, núcleo acumbens, amígdala, hipocampo, córtex, no núcleo dorsal motor do vago, mas principalmente no núcleo do trato solitário, onde a maioria desses receptores está localizada nas terminações aferentes vagais. Outras localidades extraneuronais incluem os linfócitos, monócitos e tecidos fetais. Estes receptores estão presentes também nos terminais dos nervos simpático e parassimpático e em fibras nervosas aferentes (Göthert & Schlicker, 1987; Pires et al., 1998; Färbel et al., 2004; Ramage & Villalón, 2008).

Os receptores 5-HT₃ modulam a liberação de neurotransmissores e neuropeptídeos como a dopamina, colecistocinina, acetilcolina, GABA, substância P e serotonina. Eles têm demonstrado estar envolvidos na regulação de funções autonômicas. A administração in vivo de agonistas desses receptores pode tanto estimular como inibir as funções cardíacas, induzir vasodilatação, causar dor e sensibilização de receptores nociceptivos e induzir náuseas e vômitos (Andrews, Rapeport e Sanger, 1988; Hoyer et al., 1993; Bloom & Morales, 1998; Costall & Naylor, 2004; Färbel et al., 2004). Existem evidências que indicam que esses receptores estão envolvidos na bradicardia vagal provocada pela ativação das aferências cardiopulmonares e vias aéreas superiores (Ramage & Villalón, 2008). Durante o reflexo Bezold-Jarisch, a primeira fase em que ocorre uma bradicardia de curta-duração se dá através da estimulação de receptores 5-HT₃ localizados em terminações nervosas sensoriais vagais no coração. A taquicardia no cão e coelho ocorre devido à ativação de receptores 5-HT₃ nas fibras nervosas simpáticas, além de uma liberação de

catecolaminas efetuada através dos receptores 5-HT₂ na medula adrenal (Saxena, 1989; Saxena & Villalón, 1990; Villalón & Centurión, 2007).

Os receptores 5-HT₄ foram primeiramente descritos nos cérebros de ratos, sendo posteriormente identificados no íleo, no coração humano e no coração de porco (Dumuis, Bouhelal e Sebben, 1988; Craig & Clarke, 1989; Kaumann et al., 1989; Bom et al., 1988). A ativação deste receptor medeia efeitos generalizados no sistema nervoso central devido a sua distribuição cerebral, uma vez que podem ser encontrados no estriado, gânglios da base e núcleo acumbens (Eglen et al., 1995; Patel et al., 1995; Fontana et al., 1997; Bockaert et al., 1998). Estes receptores são capazes de ativar a adenilato ciclase (Brodde, 1990; Brattelid et al., 2004; Villalón & Centurión, 2007). Desde sua primeira descrição, o conhecimento humano sobre os receptores 5-HT₄ atriais tem aumentado consideravelmente. Esses receptores foram detectados em ambos os átrios, direito e esquerdo, onde medeiam aumentos na força contrátil. Os receptores 5-HT₄ sinoatriais podem mediar também a taquicardia causada pela serotonina e cisaprida. Além disso, a serotonina é capaz de desencadear arritmia através da ativação de receptores 5-HT₄ humanos no átrio (Kaumann, 1994; Bach et al., 2001).

A família dos receptores 5-HT₅ é composta por dois membros designados como 5-ht_{5A} e 5-ht_{5B}. Dentro do sistema nervoso central os receptores 5-ht_{5A} apresentam uma distribuição relativamente ampla, sendo encontrados no córtex cerebral, hipocampo, habênula, bulbo olfatório e no cerebelo, enquanto o receptor 5-ht_{5B} tem uma distribuição muito restrita, sendo encontrado na habênula e no hipocampo. O receptor 5-ht_{5A} demonstrou estar acoplado à proteína G_i, inibindo a atividade da adenilato ciclase (Rees et al., 1994; Hoyer et al., 1993; Nelson, 2004). Pouco se sabe a respeito desses receptores, por isso, assim como os receptores 5-ht_{1E} e 5-ht_{1f}, esses devem ser escritos com letras minúsculas (Villalón & Centurión, 2007).

Os receptores 5-HT₆ apresentam-se acoplados positivamente a adenilato ciclase via proteína G_s. Em ratos e em seres humanos estes receptores são encontrados no striatum, amígdala, núcleo acumbens, hipocampo, córtex e no tubérculo olfatório. (Sebben et al., 1994; Kohen et al., 1996; Villalón & Centurión, 2007). Precisa-se salientar que os receptores 5-HT₆ não parecem estar envolvidos nas respostas

cardiovasculares a serotonina, e sim na regulação da atividade neuronal. (Woolley, Marsden e Fone, 2004; Villalón & Centurión, 2007).

Os receptores 5-HT₇ recentemente têm demonstrado desempenhar um papel global no controle do tônus vagal dos reflexos cardiopulmonares, barorreflexo e quimiorreflexo. Diferentemente dos receptores 5-HT_{1A}, os receptores 5-HT₇ são excitatórios. O local onde se acredita que esses receptores agem é no núcleo do trato solitário (Kellet, Ramage e Jordan, 2005; Ramage, 2008). Estes receptores estão positivamente acoplados a adenilato ciclase (Villalón & Centurión, 2007). Estudos em tecidos periféricos demonstram que o receptor 5-HT₇ medeia o relaxamento do músculo liso, incluindo do trato gastrointestinal e do sistema cardiovascular. Além disso, sugere-se que os receptores 5-HT₇ modulam a função neuronal em várias áreas cerebrais, incluindo o hipocampo e o tálamo (Thomas & Hagan, 2004). Tem sido sugerido também que o receptor 5-HT₇ está envolvido na normalização da pressão arterial depois de ter sido desestabilizado pela entrada sensorial, o que pode ter implicações nas mudanças cardiovasculares induzidas pelo estress (Ramage & Villalón, 2008).

Os principais tipos de receptores que têm sido identificados no controle do *drive* simpático e assim na manutenção central da pressão arterial são o 5-HT_{1A} e 5-HT₂ cuja ativação causa efeitos autonômicos centrais, respectivamente, de simpatoinibição e simpatoexcitação. O agonista do receptor 5-HT_{1A}, 8-OH-DPAT foi o primeiro que demonstrou causar simpatoinibição central e aumento no tônus vagal para o coração em gatos, e depois em ratos e na maioria das espécies testadas (Ramage, 2001; Villalón & Centurión, 2007; Ramage, 2008).

Como os rins recebem extensa inervação simpática, uma maneira de qualificar a ação da serotonina na regulação autonômica é através do registro da atividade do nervo renal (Dibona, 1995). O nervo renal é a comunicação entre o sistema nervoso central e os rins. Em resposta a múltiplos *inputs* centrais e periféricos, a atividade eferente simpática do nervo renal é alterada, transmitindo informações via sinapse química para os vasos, glomérulos e túbulos (Dibona & Kopp, 1992; Dibona & Kopp, 1997). Os nervos renais apresentam fibras eferentes simpáticas, importantes na regulação da função renal, e fibras aferentes que transmitem informações sensitivas

dos rins para o sistema nervoso central. Estão localizados aproximadamente no entroncamento da aorta abdominal e artéria renal, entrando no hilo em associação com a artéria e a veia renal (Dibona & Rios, 1980).

A descarga do nervo renal simpático é sincronizada, e consiste em picos de atividade, sendo que a duração do pico depende do grau de sincronização do disparo de fibras nervosas ativas. Já o intervalo entre os disparos depende do ritmo central que são influenciados pela entrada dos reflexos periféricos, como os barorreflexos cardíacos e arteriais (Dibona, 2000). Os picos sincronizados renais simpáticos podem ser caracterizados por sua amplitude, duração ou frequência. Mudanças na atividade do nervo renal podem ocorrer devido a alterações na amplitude ou na frequência, ou em ambos. A amplitude é influenciada pelo número de fibras dos nervos renais ativadas, enquanto a duração do pico é influenciada pelo disparo sincronizado e dispersão da massa de descarga devido a diferentes velocidades de condutância das múltiplas fibras do nervo renal. Já a frequência dos picos é reflexo do ritmo das descargas sincronizadas (Dibona & Jones, 1998; Dibona, 2000).

O RVLM é a região mais importante na gênese e na modulação da atividade simpática eferente (Barman, 1984; Ross et al., 1984; Guyenet, 1985). Sua destruição acarreta queda na pressão arterial e interfere nas funções reflexas cardiovasculares, já que seus neurônios respondem indiretamente à estimulação dos barorreceptores aórticos e carotídeos, e de receptores sensoriais renais (Ciriello & Calaresu, 1983).

O RVLM contém neurônios pré-motores simpáticos, enviando projeções monossimpáticas para a coluna intermediolateral tóraco-lombar, onde se localizam os neurônios pré-ganglionares simpáticos. Esses neurônios pré-ganglionares simpáticos são os elementos de saída (via final) para a geração do tônus simpático para o coração, vasos de resistência e medula adrenal (Campos et al., 2001).

1.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina são agentes farmacológicos que têm sido amplamente utilizados para regularizar a neurotransmissão serotoninérgica no sistema nervoso central e compõem a classe de drogas mais frequentemente usadas no tratamento da depressão, além de serem também utilizados em outras aplicações na clínica (Wong, Bymaster e Engleman, 1995; Hjorth et al., 2000). Desde sua introdução, eles foram considerados um avanço no desenvolvimento de novos antidepressivos e se tornaram aparentes suas vantagens sobre outros grupos de antidepressivos, principalmente devido ao seu perfil de segurança e tolerabilidade (Westenberg & Sandner, 2006).

Diante da relevância clínica dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, o presente estudo se propõe a examinar os efeitos da administração aguda de dois fármacos pertencentes a essa classe de antidepressivos, a fluoxetina e a paroxetina, sobre parâmetros cardiorrespiratórios e autonômicos, uma vez que a modulação de receptores serotoninérgicos por essas substâncias pode potencialmente induzir respostas indesejadas nestes sistemas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os efeitos agudos de bloqueadores seletivos da recaptação de serotonina na regulação cardiorrespiratória e autonômica em ratos anestesiados.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1- Determinar os efeitos da injeção de fluoxetina nas doses de 1, 3 e 10 mg/kg pela via intravenosa sobre a pressão arterial e frequência cardíaca.

2- Determinar os efeitos da injeção de fluoxetina nas doses de 1, 3 e 10 mg/kg pela via intravenosa sobre a frequência respiratória.

3- Determinar os efeitos da injeção de fluoxetina nas doses de 1, 3 e 10 mg/kg pela via intravenosa sobre a atividade do nervo renal.

4- Estudar os efeitos da paroxetina nas doses de 1, 3 e 10 mg/kg por via intravenosa sobre a pressão arterial e frequência cardíaca.

5- Estudar os efeitos da paroxetina nas doses de 1, 3 e 10 mg/kg por via intravenosa sobre a frequência respiratória.

6- Estudar os efeitos da paroxetina nas doses de 1, 3 e 10 mg/kg por via intravenosa sobre a atividade do nervo renal.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS EXPERIMENTAIS

Foram utilizados ratos Wistar machos, pesando entre 250 e 300 gramas, criados e fornecidos pelo biotério do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo.

Os animais eram mantidos em gaiolas de polietileno, com água filtrada e ração *ad libitum*. O controle de luminosidade aproximava-se às condições naturais, com ciclo de 12 horas.

3.2 ANESTESIA

Inicialmente o animal era colocado em uma cuba de vidro contendo algodão hidrófilo embebido em halotano para a indução anestésica por inalação. Esses animais eram então fixados em decúbito dorsal a uma mesa cirúrgica e mantidos sob anestesia por inalação com uma máscara feita com auxílio de um béquer revestido internamente com algodão embebido no anestésico inalatório. Esse procedimento foi realizado para que fosse possível a canulação da veia femoral, e posteriormente, era administrado o anestésico geral (uretana) lentamente por via intravenosa (i.v.) até atingir a dose de $1,2 \text{ g kg}^{-1}$. Esse anestésico promove apenas uma pequena depressão dos reflexos cardiovasculares e respiratórios do animal, mantendo um plano anestésico estável por um longo período (Maggi & Meli, 1986).

Pequenas doses suplementares de uretana eram administradas durante a realização do experimento, sempre que necessário, a fim de manter o nível anestésico ideal. O plano anestésico, por sua vez, foi avaliado por meio de reflexos da córnea e o reflexo de retirada.

3.3 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

3.3.1 Canulação

Os animais foram fixados em decúbito dorsal a uma tábua cirúrgica de madeira. Uma pequena incisão cutânea de aproximadamente 1cm era feita na linha mediana ventral da região inguinal esquerda, próximo à virilha do animal, com a finalidade de expor a veia e a artéria femoral esquerda. Inicialmente foi canulada a veia femoral, inserindo um cateter de polietileno PE-50, preenchido com solução de uretana acoplado a uma seringa de 1 mL. Após a realização da traqueostomia, a artéria femoral foi canulada utilizando-se um cateter de polietileno PE-50 preenchido com salina-heparina (100:1/UI) acoplado a uma seringa de 1 mL. Para facilitar a introdução do cateter na luz do vaso, duas ou três gotas de solução de lidocaína a 2% eram aplicadas sobre a artéria de modo a promover o relaxamento da musculatura lisa vascular.

Este procedimento cirúrgico foi realizado para que fosse possível a infusão das drogas (veia femoral), e com finalidade de registrar a pressão pulsátil (PAP) e média (PAM) do animal, através da conexão da cânula inserida na artéria femoral a um transdutor de pressão (Viggo-Spectramed, P23XL) que por sua vez estava conectado a um amplificador (Pressure Processor, Gould 20-4615) e registrado em um polígrafo (Gould RS 3400) previamente calibrado. Através da canulação da artéria femoral também foi possível registrar a frequência cardíaca (FC) por meio de um frequencímetro (Biotach, Gould 13-64615), previamente calibrado, a partir da onda de pulso da pressão arterial. Os registros da PAP, PAM, e FC foram digitalizados (Biopac MP100) e armazenados no disco rígido de um computador.

3.3.2 Traqueostomia

Para a colocação da cânula traqueal foi feita uma incisão de aproximadamente 2cm na linha mediana ventral da região cervical, com exposição e afastamento dos músculos esterno hióideo e esterno tireóideo, para a visualização da traquéia. A

incisão cirúrgica foi feita entre os anéis traqueais cartilagosos e, em seguida, inserido o tubo de polietileno com 2mm de diâmetro interno e 6cm de comprimento, interiorizando aproximadamente 1cm na traquéia. Este procedimento cirúrgico foi realizado para facilitar a respiração espontânea do animal durante a realização do experimento, e com finalidade de registrar a frequência respiratória do animal. O registro do volume respiratório foi realizado conectando-se a cânula traqueal a um pneumotacógrafo (Fleish 0000) ligado a um transdutor de baixa pressão (Validyne DP45) e a um amplificador (Carrier Amplifier, Gould 20-4615).

3.3.3 Exposição do nervo renal

O animal foi colocado em decúbito lateral direito para uma incisão retro-peritoneal no flanco esquerdo. Para isso, foi feita uma abertura abaixo da costela e acima da crista ilíaca superior, na região lombar. As membranas foram retiradas, assim como a fáscia tóraco-lombar até que fossem alcançados os músculos espinhais, que por sua vez foram desprendidos da coluna lombar, afastando-os até que fossem visualizados os órgãos retroperitoneais, em particular o rim esquerdo. Este, então, foi afastado das demais estruturas com afastadores cirúrgicos, expondo o nervo renal, localizado aproximadamente no entroncamento da artéria aorta abdominal e artéria renal.

O nervo foi dissecado sob amplificação de 16 a 32X (microscópio cirúrgico Zeiss), e colocado sobre um eletrodo de prata. Adicionava-se óleo mineral (Nujol) para evitar o ressecamento e movimentação do nervo. Os potenciais de ação extracelulares foram registrados em um amplificador (NL 104, Neurolog, Digitimer). Os sinais amplificados foram filtrados (NL 126), conectados a um amplificador de áudio (NL 120) e a atividade elétrica do nervo observada no osciloscópio (Tektronix 2205). Os dados foram digitalizados (Acqknowledge for Windows; Biopac Inc.) e armazenados no disco rígido de um computador.

3.4 TEMPERATURA CORPORAL

Durante todo o experimento a temperatura corporal do animal foi mantida em $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, por meio de uma manta térmica (Harvard-Homeothermic Blanket Control Unit), com o sensor (par termoelétrico) posicionado no reto do animal.

3.5 DROGAS UTILIZADAS

Foram utilizadas as seguintes drogas para injeção intravenosa na realização do experimento:

- Fenilefrina (Sigma), um agonista alfa-adrenérgico, na dose de $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. (in bolus), diluída em salina, sonicada e injetada em um volume de $0,1\text{ml}$. Utilizado com a finalidade de testar o barorreflexo, elevando a pressão arterial média e dessa forma diminuindo consideravelmente a atividade do nervo renal, e posteriormente, provocando uma bradicardia reflexa.
- Fluoxetina (PharmaSpecial), um inibidor seletivo da recaptção de serotonina usado em diferentes doses ($1 \text{mg}/\text{kg}$, $3 \text{mg}/\text{kg}$ e $10 \text{mg}/\text{kg}$) i.v., diluída em salina, sonicada e injetada lentamente em um volume de $0,6\text{ml}$.
- Paroxetina (PharmaSpecial), um inibidor seletivo da recaptção de serotonina usado em diferentes doses ($1 \text{mg}/\text{kg}$, $3 \text{mg}/\text{kg}$ e $10 \text{mg}/\text{kg}$) i.v., diluída em salina, sonicada e injetada lentamente em um volume de $0,6\text{ml}$.
- NaCl a $0,9\%$ PA (Quimibrás Indústria Química S.A), diluído em água destilada, usado como controle.

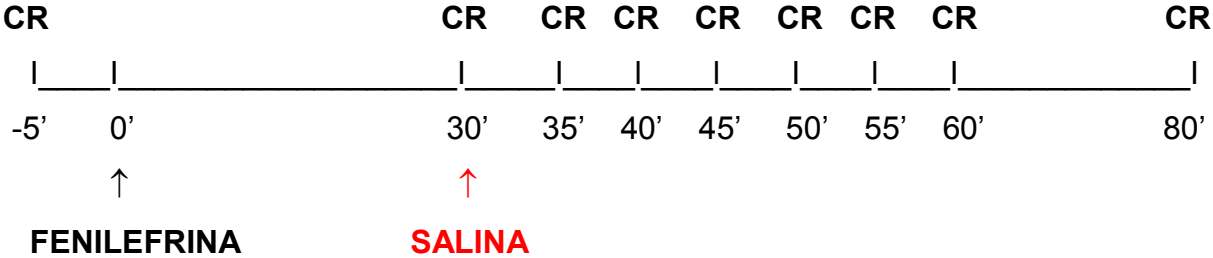
3.6 PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS

Após canulações, traqueostomia, exposição do nervo renal e acoplamento para registros hemodinâmicos, foram realizadas as calibrações de todos os aparelhos. Posteriormente esperava-se a estabilização hemodinâmica do animal e registravam-

se os valores basais da PAM, FC, FR e ANR. Após injetava-se fenilefrina intravenosamente, e passados 30 minutos injetava-se salina, fluoxetina ou paroxetina, dependendo do grupo testado. Ao final de cada experimento foram conferidas as calibrações nos aparelhos a fim de garantir resultados fidedignos.

3.6.1 Grupo controle

Cinco minutos após a estabilização hemodinâmica do animal, injetou-se fenilefrina. Após a injeção, esperou-se 30 minutos e injetou-se salina intravenosamente. Foram coletados para avaliação os dados referentes à pressão arterial média, frequência cardíaca, frequência respiratória e atividade do nervo renal (ANR) nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a injeção de salina.

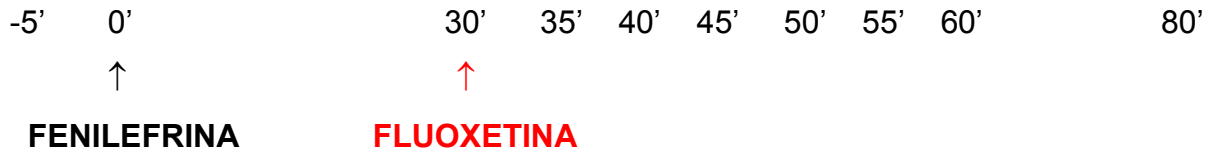


CR- Coleta de resultados

3.6.2 Grupo Fluoxetina (1mg/kg, 3mg/kg e 10mg/kg)

Cinco minutos após a estabilização hemodinâmica do animal, injetou-se fenilefrina. Após a injeção, esperou-se 30 minutos e injetou-se fluoxetina lentamente. Foram coletados para avaliação os dados referentes à pressão arterial média, frequência cardíaca, frequência respiratória e atividade do nervo renal (ANR) nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a injeção de fluoxetina.

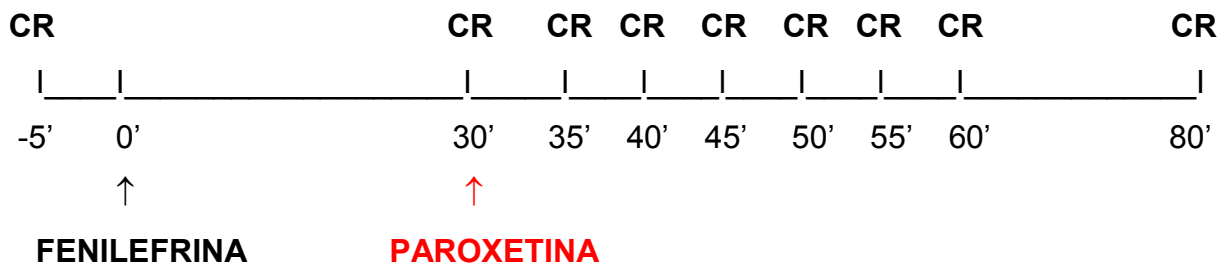




CR- Coleta de resultados

3.6.3 Grupo Paroxetina (1mg/kg, 3mg/kg e 10mg/kg)

Cinco minutos após a estabilização hemodinâmica do animal, injetou-se fenilefrina. Após a injeção, esperou-se 30 minutos e injetou-se paroxetina lentamente. Foram coletados para avaliação os dados referentes à pressão arterial média, frequência cardíaca, frequência respiratória e atividade do nervo renal (ANR) nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a injeção de paroxetina.



CR- Coleta de resultados

3.6.4 Sumário dos grupos experimentais

A pesquisa foi realizada utilizando-se os seguintes grupos experimentais (N de 7 ratos por grupo):

1. Grupo salina-controle;
2. Grupo fluoxetina 1mg/kg;
3. Grupo fluoxetina 3mg/kg;
4. Grupo fluoxetina 10mg/kg;

5. Grupo paroxetina 1mg/kg;
6. Grupo paroxetina 3mg/kg;
7. Grupo paroxetina 10mg/kg.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M.). Para análise estatística dos resultados usou-se a análise de variância (ANOVA) de 1 via e 2 vias para medidas repetidas e teste *post-hoc* de Tukey ou Fisher. Adotou-se nível de significância de 5% para resultados inferenciais ($p < 0,05$).

Para análise estatística dos dados referentes à ANR, os valores foram transformados em porcentagem, uma vez que não seria possível a comparação dos dados brutos já que eles são expressos em unidades arbitrárias. Para tanto admitiu-se os valores basais (antes da administração da droga) como 100%.

4 RESULTADOS

4.1 GRUPO SALINA

Aplicações de salina por via intravenosa (n=7) não acarretaram alterações significativas na pressão arterial média, frequência cardíaca, frequência respiratória ou na atividade do nervo renal nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após sua administração.

4.2 GRUPO FLUOXETINA

4.2.1 Grupo fluoxetina 1mg/kg

Os valores de PAM, FC, FR e ANR aferidos imediatamente antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de fluoxetina 1mg/kg por via intravenosa (n=7) não demonstraram diferenças estatisticamente significantes.

4.2.2 Grupo fluoxetina 3mg/kg

A administração de fluoxetina na dose de 3mg/kg por via i.v. (n=7) não foi capaz de alterar significativamente os valores da PAM, FC e FR. Contudo, já a partir dos 5 minutos após a injeção da droga, ocorreu uma simpatoinibição medida pela ANR e que persistiu durante todos os tempos experimentais (% Δ ANR em 5 min.: $-26 \pm 8,5$; 10 min.: $-33 \pm 4,7$; 15 min.: $-34 \pm 5,3$; 20 min.: -34 ± 5 ; 25 min.: $-34 \pm 4,6$; 30 min.: $-35 \pm 6,4$ e 50 min.: $-36 \pm 2,8$).

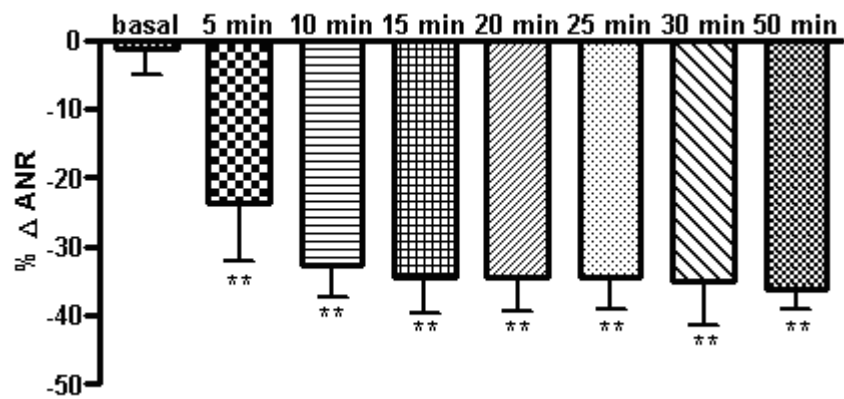


Fig. 1: Variação da atividade do nervo renal antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de fluoxetina 3mg/kg i.v. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ (n=7).

4.2.3 Grupo fluoxetina 10mg/kg

A administração de fluoxetina na dose de 10mg/kg pela via i.v. (n=7) não alterou significativamente a PAM e a FR. Porém, no tempo de 5 minutos após a injeção da droga houve uma bradicardia de $23 \pm 8,3$ bpm. Contudo, essa diferença não foi encontrada nos demais tempos experimentais. Também houve uma diminuição na atividade simpática do nervo renal a partir dos 10 minutos e que foi mantida durante todo o experimento (% Δ ANR em 10 min.: $-31 \pm 5,4$; 15 min.: $-29 \pm 6,1$; 20 min.: $-31 \pm 6,6$; 25 min.: $-30 \pm 6,9$; 30 min.: $-34 \pm 9,4$ e 50 min.: $-40 \pm 7,2$)

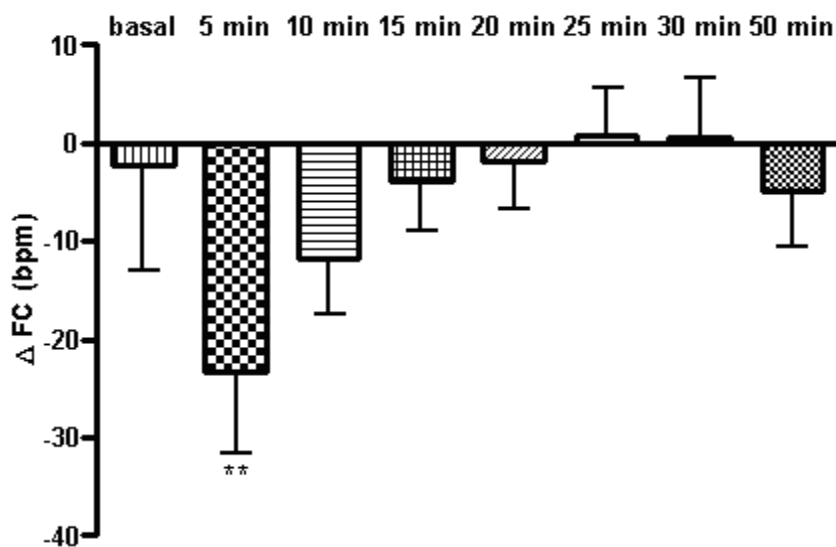


Fig. 2A: Variação da frequência cardíaca antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de fluoxetina 10mg/kg i.v. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ (n=7).

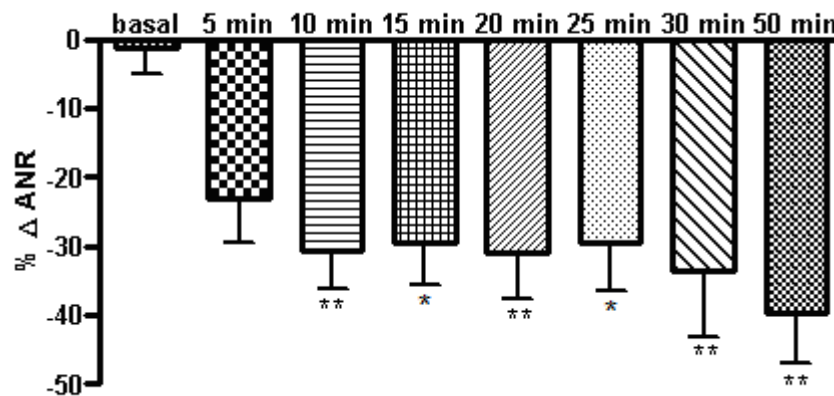


Fig. 2B: Variação da atividade do nervo renal antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de fluoxetina 10mg/kg i.v. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ (n=7).

4.3 COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DA PAM, FC, FR E ANR ENTRE OS GRUPOS SALINA, FLUOXETINA 1MG/KG, FLUOXETINA 3MG/KG E FLUOXETINA 10MG/KG

Ao comparar as médias das variações da PAM e FR de cada grupo experimental após administração de fluoxetina nas três doses diferentes com as variações ocorridas no grupo controle (salina i.v.) pode-se inferir que não houve alterações estatisticamente significativas, assim como não houve alterações significativas nesses parâmetros ao comparar as três doses de fluoxetina entre si. Contudo, ao comparar as médias das variações da FC dos grupos em que foram administradas fluoxetina com as variações ocorridas no grupo controle (salina i.v.) observou-se uma bradicardia no grupo fluoxetina 10mg/kg, porém essa alteração só ocorreu aos 5 minutos após a injeção da droga (Δ FC do grupo controle em 5 min.: $13 \pm 10,3$ bpm vs Δ FC do grupo fluoxetina 10mg/Kg em 5 min.: $23 \pm 8,3$ bpm). Não foram observadas diferenças significativas na FC entre o grupo fluoxetina 1mg/kg e o grupo controle (salina i.v.) e entre o grupo fluoxetina 3mg/kg e o grupo controle (salina i.v.), assim como não houve alterações significativas nesse parâmetro ao comparar as três doses de fluoxetina entre si.

Na comparação das médias das variações da ANR dos grupos experimentais após administração de fluoxetina com as variações ocorridas no grupo controle (salina i.v.), observou-se uma diminuição na atividade simpática renal no grupo fluoxetina

3mg/kg que se iniciou logo aos 5 minutos após a administração da droga e persistiu ao longo de todo o experimento (% Δ ANR do grupo controle em 5 min.: $1\pm 9,9$; 10 min.: -9 ± 9 ; 15 min.: $-8\pm 7,6$; 20 min.: $4\pm 15,6$; 25 min.: $-7\pm 10,2$; 30 min.: $-1\pm 12,6$ e 50 min.: $2\pm 13,2$ vs. % Δ ANR do grupo fluoxetina 3mg/kg em 5 min.: $-26\pm 8,5$; 10 min.: $-33\pm 4,7$; 15 min.: $-34\pm 5,3$; 20 min.: -34 ± 5 ; 25 min.: $-34\pm 4,6$; 30 min.: $-35\pm 6,4$ e 50 min.: $-36\pm 2,8$), assim como também ocorreu uma simpatoinibição aos 5, 20, 30 e 50 minutos após a administração de fluoxetina 10mg/kg i.v. em relação ao grupo controle (% Δ ANR do grupo controle em 5 min.: $1\pm 9,9$; 20 min.: $4\pm 15,6$; 30 min.: $-1\pm 12,6$ e 50 min.: $2\pm 13,2$ vs. % Δ ANR do grupo fluoxetina 10mg/kg em 5 min.: $-23\pm 6,5$; 20 min.: $-31\pm 6,6$; 30 min.: $-34\pm 9,4$ e 50 min.: $-40\pm 7,2$). O grupo fluoxetina 1mg/kg não apresentou diferenças estatisticamente significativas na ANR quando comparado ao grupo controle (salina i.v.). Ao comparar as médias das variações da ANR dos grupos que receberam fluoxetina entre si, observou-se que a fluoxetina 3mg/kg foi capaz de provocar uma maior inibição na atividade do nervo renal do que a fluoxetina 1mg/kg a partir dos 15 minutos (% Δ ANR do grupo fluoxetina 1mg/kg em 15 min.: $-8\pm 9,4$; 20 min.: $-3\pm 12,5$; 25 min.: $-8\pm 11,4$; 30 min.: $3\pm 16,3$ e 50 min.: $-1\pm 15,4$ vs. % Δ ANR do grupo fluoxetina 3mg/kg em 15 min.: $-34\pm 5,3$; 20 min.: -34 ± 5 ; 25 min.: $-34\pm 4,6$; 30 min.: $-35\pm 6,4$ e 50 min.: $-36\pm 2,8$), assim como a fluoxetina 10mg/kg provocou uma maior simpatoinibição do que a fluoxetina 1mg/kg nos tempos de 20, 30 e 50 minutos (% Δ ANR do grupo fluoxetina 1mg/kg em 20 min.: $-3\pm 12,5$; 30 min.: $3\pm 16,3$ e 50 min.: $-1\pm 15,4$ vs. % Δ ANR do grupo fluoxetina 10mg/kg em 20 min.: $-31\pm 6,6$; 30 min.: $-34\pm 9,4$ e 50 min.: $-40\pm 7,2$). Não foram observadas diferenças significativas na ANR entre o grupo fluoxetina 3mg/kg e o grupo fluoxetina 10mg/kg.

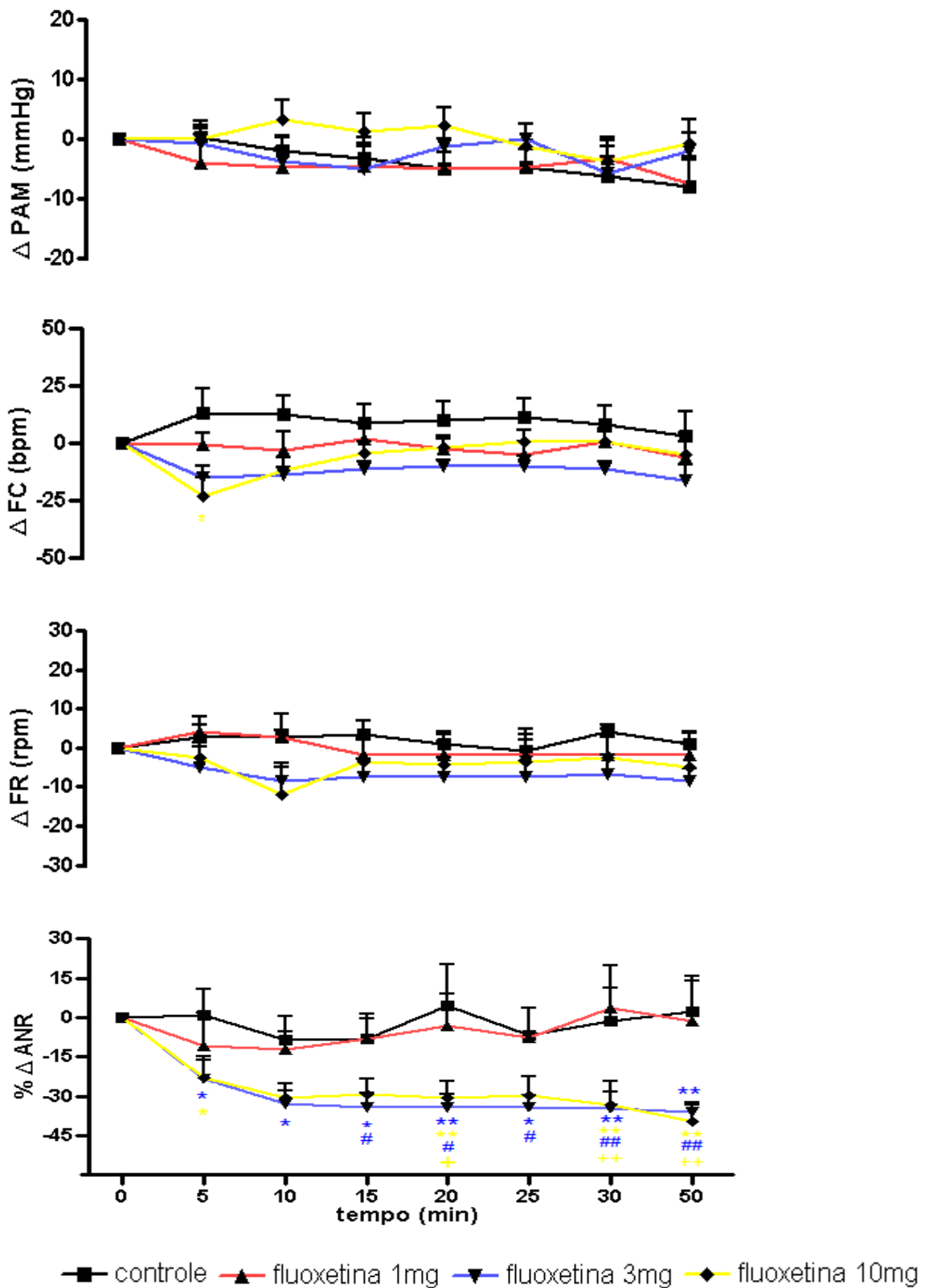


Fig. 3: Comparação da variação da PAM, FC, FR e ANR entre os grupos salina, fluoxetina 1mg/kg, fluoxetina 3mg/kg e fluoxetina 10mg/kg nos tempos de 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ (comparação entre o grupo controle e os grupos fluoxetina), # $p < 0,05$ e ## $p < 0,01$ (comparação entre o grupo fluoxetina 1mg/kg e fluoxetina 3mg/kg), e + $p < 0,05$ e ++ $p < 0,01$ (comparação entre o grupo fluoxetina 1mg/kg e fluoxetina 10mg/kg) (n=7 por grupo).

4.4 GRUPO PAROXETINA

4.4.1 Grupo paroxetina 1mg/kg

Os valores de PAM, FC, FR e ANR aferidos imediatamente antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de paroxetina 1mg/kg por via intravenosa (n=7) não demonstraram diferenças estatisticamente significantes.

4.4.2 Grupo paroxetina 3mg/kg

A administração de paroxetina na dose de 3mg/kg por via i.v. (n=7) não foi capaz de alterar significativamente os valores da PAM, FC e FR. Contudo, houve uma simpatoinibição logo aos 5 minutos após a administração da droga e que persistiu até o fim da coleta de dados (% Δ ANR em 5 min.: $-39 \pm 6,4$; 10 min.: $-35 \pm 5,4$; 15 min.: -30 ± 4 ; 20 min.: $-36 \pm 2,4$; 25 min.: -42 ± 6 ; 30 min.: $-38 \pm 4,8$ e 50 min.: $-43 \pm 4,5$).

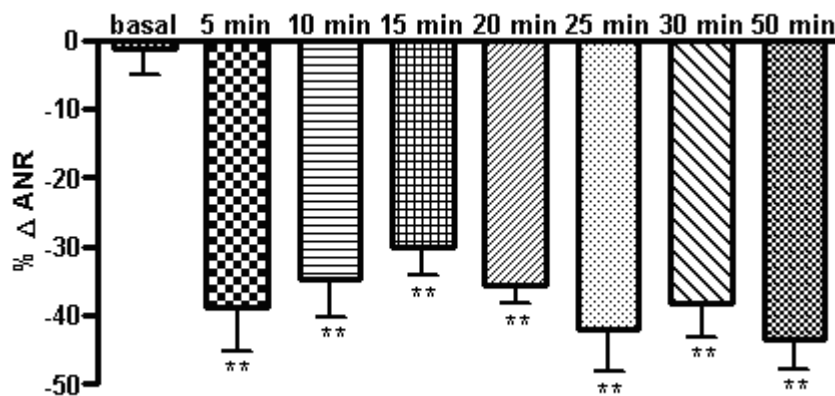


Fig.4: Variação da atividade do nervo renal antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de paroxetina 3mg/kg i.v. *p<0,05 e **p<0,01 (n=7).

4.4.3 Grupo paroxetina 10mg/kg

A administração de paroxetina na dose de 10mg/kg pela via i.v. (n=7) aumentou significativamente a PAM logo após 5 minutos da administração da droga,

persistindo até o tempo de 30 minutos (Δ PAM em 5 min.: $22,1\pm 3,9$; 10 min.: $26,3\pm 2,5$; 15 min.: $22\pm 2,8$; 20 min.: $22\pm 3,6$; 25 min.: $19,9\pm 3,6$; 30 min.: $19,9\pm 4,2$ mmHg). Também ocorreu uma taquicardia nos tempos de 30 e 50 minutos após a injeção da droga (Δ FC em 30 min.: $45\pm 12,5$ e 50 min.: $46\pm 13,6$ bpm).

Houve um aumento na FR somente nos tempos de 20 e 30 minutos após a administração da droga (Δ FR em 20 min.: $15\pm 3,7$ e 30 min.: $15\pm 4,5$ bpm), e também uma diminuição na atividade simpática do nervo renal a partir dos 5 minutos, que foi mantida para os demais tempos experimentais (% Δ ANR em 5 min.: $-40\pm 3,7$; 10 min.: $-31\pm 5,5$; 15 min.: $-33\pm 4,4$; 20 min.: $-37\pm 4,6$; 25 min.: $-40\pm 5,2$; 30 min.: $-41\pm 6,2$ e 50 min.: $-43\pm 7,1$).

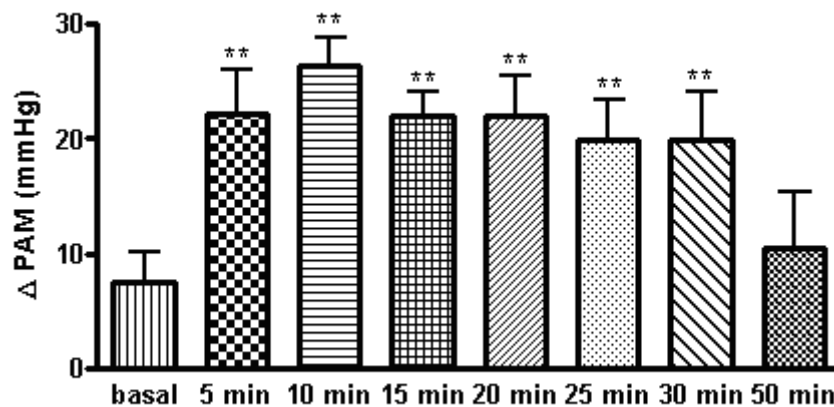


Fig. 5A: Variação da pressão arterial média antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de paroxetina 10mg/kg i.v. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ (n=7).

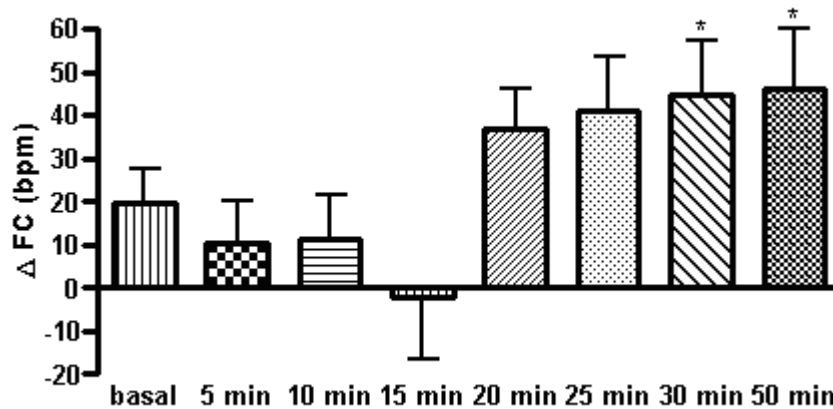


Fig. 5B: Variação da frequência cardíaca antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de paroxetina 10mg/kg i.v. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ (n=7).

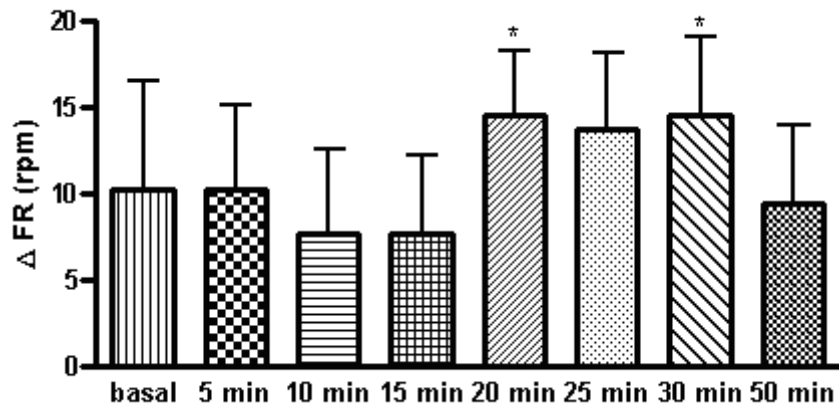


Fig. 5C: Variação da frequência respiratória antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de paroxetina 10mg/kg i.v. * $p<0,05$ e ** $p<0,01$ (n=7).

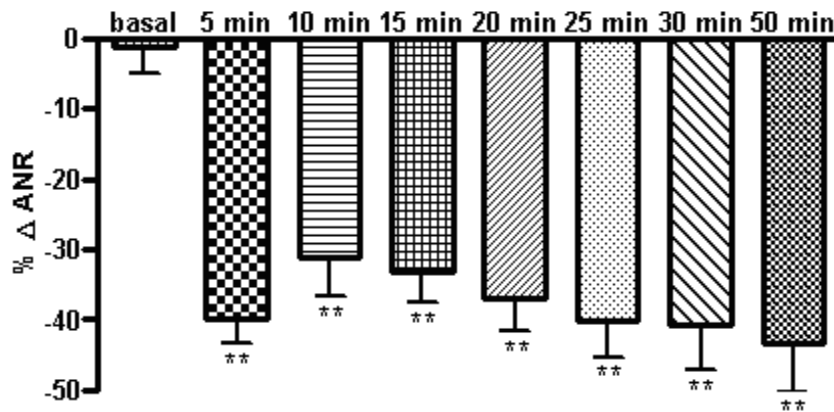


Fig. 5D: Variação da atividade do nervo renal antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração de paroxetina 10mg/kg i.v. * $p<0,05$ e ** $p<0,01$ (n=7).

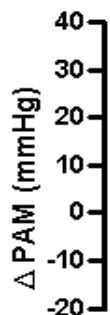
4.5 COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DA PAM, FC, FR E ANR ENTRE OS GRUPOS SALINA, PAROXETINA 1MG/KG, PAROXETINA 3MG/KG E PAROXETINA 10MG/KG

Ao comparar as médias das variações da PAM dos grupos em que foram administrados paroxetina com as variações ocorridas no grupo controle (salina i.v.) observou-se somente um aumento na pressão arterial média no grupo paroxetina 10mg/kg que iniciou aos 5 minutos após a injeção da droga e persistiu em todos os tempos experimentais (Δ PAM do grupo controle em 5 min.: $0,4 \pm 1,4$; 10 min.: $-2 \pm 2,5$; 15 min.: $-3,3 \pm 2,2$; 20 min.: $-5 \pm 2,7$; 25 min.: $-4,7 \pm 3,1$; 30 min.: $-6,3 \pm 3,3$ e 50 min.: -8 ± 5 mmHg vs. Δ PAM do grupo paroxetina 10mg/kg em 5 min.: $22,1 \pm 3,9$; 10 min.:

26,3±2,5; 15 min.: 22±2,8; 20 min.: 22±3,6; 25 min.: 19,9±3,6; 30 min.: 19,9±4,2 e 50 min.: 10,4±5 mmHg). Ao comparar a PAM das três doses de paroxetina entre si observou-se que o grupo paroxetina 10mg/kg apresentou valores de pressão arterial mais altos do que o grupo paroxetina 1mg/kg nos tempos de 5, 10, 15 e 20 minutos (Δ PAM do grupo paroxetina 1mg/kg em 5 min.: 3,7±2,9; 10 min.: -0,1±4,1; 15 min.: 1±5,9 e 20 min.: 2,4±4 mmHg vs. Δ PAM do grupo paroxetina 10mg/kg em 5 min.: 22,1±3,9; 10 min.: 26,3±2,5; 15 min.: 22±2,8 e 20 min.: 22±3,6 mmHg), e também mais altos do que o grupo paroxetina 3mg/kg nos tempos de 10 e 20 minutos após a injeção da droga (Δ PAM do grupo paroxetina 3mg/kg em 10 min.: 5,9±2,8 e 20 min.: 3,1±2,1 mmHg vs. Δ PAM do grupo paroxetina 10mg/kg em 10 min.: 26,3±2,5 e 20 min.: 22±3,6 mmHg). Não foram observadas diferenças significativas na PAM entre o grupo paroxetina 1mg/kg e o grupo paroxetina 3mg/kg. Ao comparar as médias das variações da FC dos grupos em que foram administrados paroxetina com as variações ocorridas no grupo controle (salina i.v.), somente ocorreram alterações na comparação do grupo controle com o grupo paroxetina 10mg/kg a partir dos 20 minutos de experimento (Δ FC do grupo controle em 20 min.: 10±8,4; 25 min.: 12±8,1; 30 min.: 8±8,5 e 50 min.: 3±11,1 bpm vs. Δ FC do grupo paroxetina 10mg/kg em 20 min.: 37±9; 25 min.: 41±12,5; 30 min.: 45±12,5 e 50 min.: 46±13,6 bpm). Na comparação da FC das três doses de paroxetina entre si ocorreu uma taquicardia no grupo paroxetina 10mg/kg em relação ao grupo paroxetina 1mg/kg nos tempos de 20 e 25 minutos (Δ FC do grupo paroxetina 1mg/kg em 20 min.: 8±6,8 e 25 min.: 14±7,1 bpm vs. Δ FC do grupo paroxetina 10mg/kg em 20 min.: 37±9; 25 min.: 41±12,5 bpm) e também no grupo paroxetina 10mg/kg em relação ao grupo paroxetina 3mg/kg no tempo de 30 minutos (Δ FC do grupo paroxetina 3mg/kg em 30 min.: 20±9,2 bpm vs. Δ FC do grupo paroxetina 10mg/kg em 30 min.: 45±12,5 bpm). Contudo, ao comparar as médias das variações da FR dos grupos experimentais após administração de paroxetina nas três doses diferentes com as variações ocorridas no grupo controle (salina i.v.), pode-se inferir que não houve alterações estatisticamente significativas, assim como não houve alterações significativas nesse parâmetro ao comparar as três doses de paroxetina entre si.

Ao comparar as médias das variações da ANR dos grupos experimentais após administração de paroxetina nas três doses diferentes com as variações ocorridas no grupo controle (salina i.v.) observou-se uma diminuição na atividade do nervo

renal no grupo paroxetina 1mg/kg nos tempos de 5, 15, 20 e 50 minutos após a administração da droga, assim como o grupo paroxetina 3mg/kg e paroxetina 10mg/kg apresentaram uma maior simpatoinibição em todos os tempos experimentais em relação ao grupo controle (% Δ ANR do grupo controle em 5 min.: $1\pm 9,9$; 10 min.: -9 ± 9 ; 15 min.: $-8\pm 7,6$; 20 min.: $4\pm 15,6$; 25 min.: $-7\pm 10,2$; 30 min.: $-1\pm 12,6$ e 50 min.: $2\pm 13,2$ vs. % Δ ANR do grupo paroxetina 1mg/kg em 5min: -25 ± 8 ; 15 min.: $-35\pm 5,9$; 20 min.: $-23\pm 7,6$ e 50 min.: -22 ± 15 vs. % Δ ANR do grupo paroxetina 3mg/kg em 5 min.: $-38\pm 6,4$; 10 min.: $-35\pm 5,4$; 15 min.: -30 ± 4 ; 20 min.: $-36\pm 2,4$; 25 min.: -42 ± 6 ; 30 min.: $-38\pm 4,8$ e 50 min.: $-43\pm 4,5$ vs. % Δ ANR do grupo paroxetina 10mg/kg em 5 min.: $-40\pm 3,7$; 10 min.: $-31\pm 5,5$; 15 min.: $-33\pm 4,4$; 20 min.: $-37\pm 4,6$; 25 min.: $-40,1\pm 5,2$; 30 min.: $-41\pm 6,2$ e 50 min.: $-43\pm 7,1$). Entretanto, ao comparar as médias das variações da ANR dos grupos que receberam paroxetina entre si, observou-se que a paroxetina 3mg/kg foi capaz de provocar uma maior inibição na atividade do nervo renal do que a paroxetina 1mg/kg no tempo de 50 minutos (% Δ ANR do grupo paroxetina 1mg/kg em 50 min.: -22 ± 15 vs. % Δ ANR do grupo paroxetina 3mg/kg em 50 min.: $-43\pm 4,5$), e da mesma forma a paroxetina 10mg/kg provocou uma maior simpatoinibição do que a paroxetina 1mg/kg nos tempos de 30 e 50 minutos (% Δ ANR do grupo paroxetina 1mg/kg em 30 min.: $-18\pm 8,9$ e 50 min.: -22 ± 15 vs. % Δ ANR do grupo paroxetina 10mg/kg em 30 min.: $-41\pm 6,2$ e 50 min.: $-43\pm 7,1$). Não foram observadas diferenças significativas na ANR entre o grupo paroxetina 3mg/kg e o grupo paroxetina 10mg/kg.



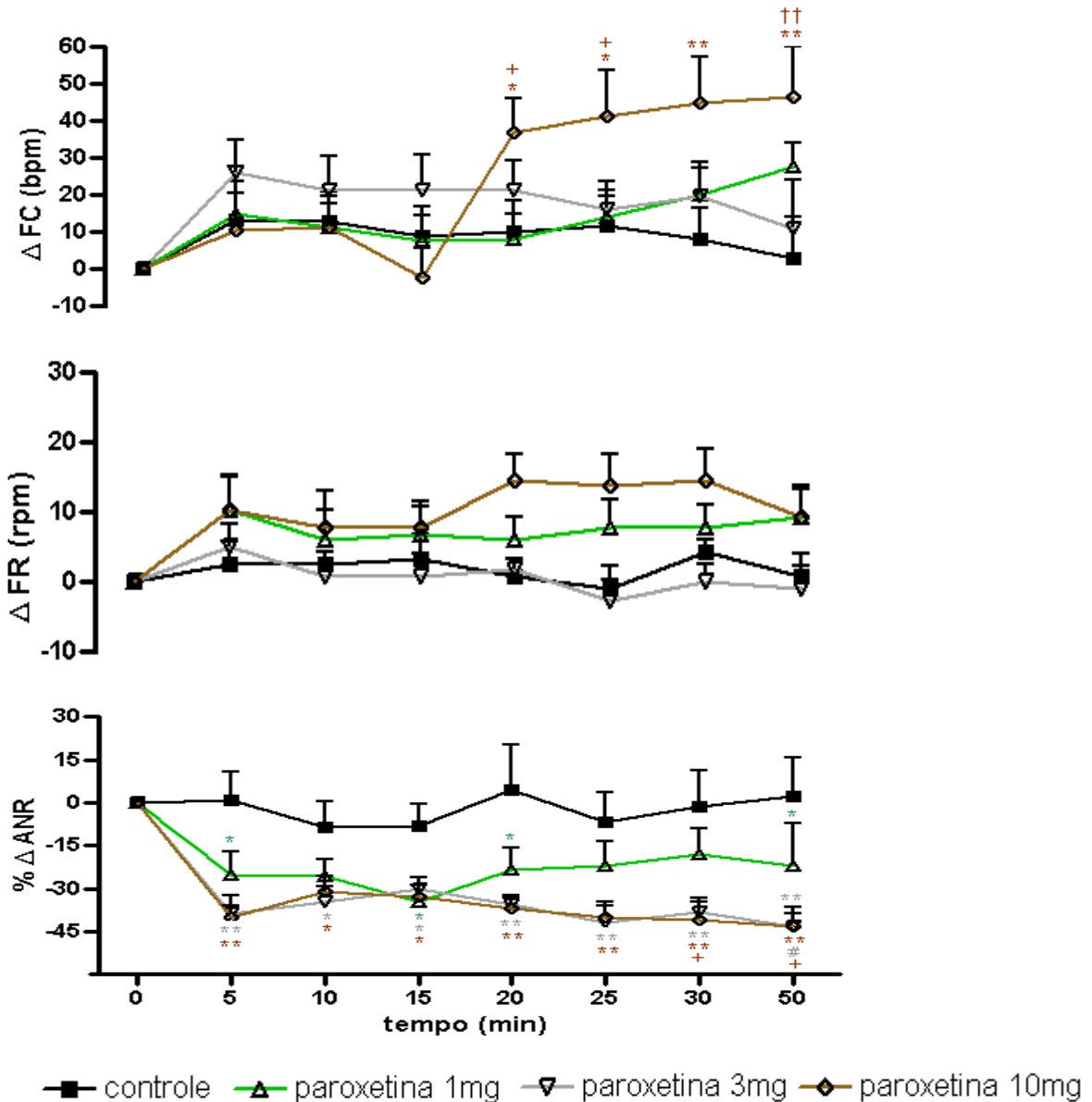


Fig. 6: Comparação da variação da PAM, FC, FR e ANR entre os grupos salina, paroxetina 1mg/kg, paroxetina 3mg/kg e paroxetina 10mg/kg nos tempos de 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ (comparação entre o grupo controle e os grupos paroxetina), # $p < 0,05$ e ## $p < 0,01$ (comparação entre o grupo paroxetina 1mg/kg e paroxetina 3mg/kg), + $p < 0,05$ e ++ $p < 0,01$ (comparação entre o grupo paroxetina 1mg/kg e paroxetina 10mg/kg) e † $p < 0,05$ e †† $p < 0,01$ (comparação entre o grupo paroxetina 3mg/kg e paroxetina 10mg/kg) (n=7 por grupo).

4.6 COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DA PAM ENTRE OS GRUPOS FLUOXETINA E PAROXETINA

Ao comparar as médias das variações da PAM entre os grupos fluoxetina 1mg/kg e paroxetina 1mg/kg, observou-se que não houve alterações estatisticamente

significativas, assim como não houve alterações ao comparar a PAM dos grupos fluoxetina 3mg/kg e paroxetina 3mg/kg. No entanto, o grupo paroxetina 10mg/kg apresentou valores mais altos de pressão arterial do que o grupo fluoxetina 10mg/kg nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos (Δ PAM do grupo fluoxetina 10mg/kg em 5 min.: $-3,9\pm 4,6$; 10 min.: $-4,6\pm 3,2$; 15 min.: $-4,4\pm 4,7$; 20 min.: -5 ± 5 ; 25 min.: $-4,7\pm 4,6$ e 30 min.: $-3,1\pm 2,9$ mmHg vs. Δ PAM do grupo paroxetina 10mg/kg em 5 min.: $22,1\pm 3,9$; 10 min.: $26,3\pm 2,5$; 15 min.: $22\pm 2,8$; 20 min.: $22\pm 3,6$; 25 min.: $19,9\pm 3,6$ e 30 min.: $19,9\pm 4,2$ mmHg).

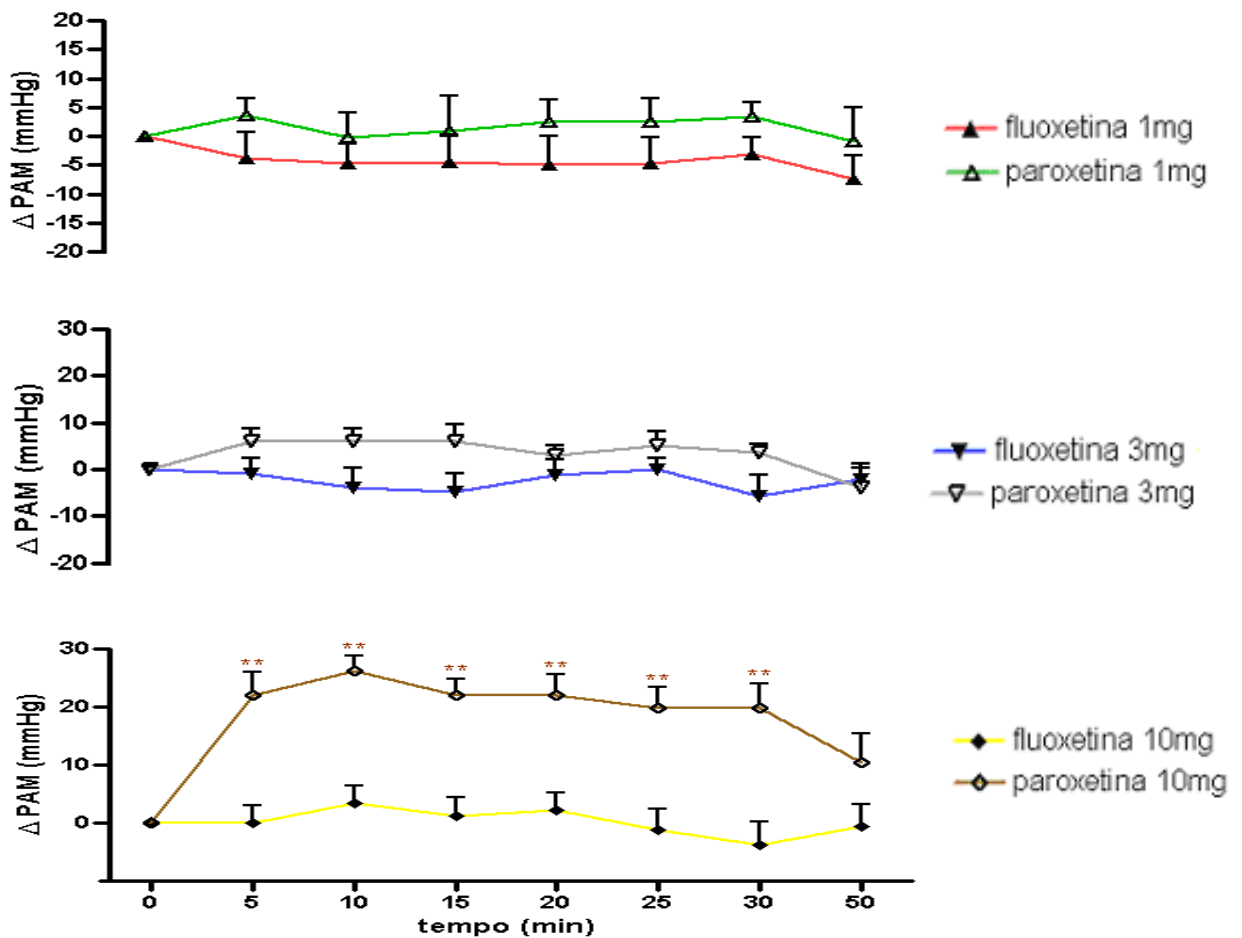


Fig. 7: Comparação da média dos valores da pressão arterial média entre os grupos fluoxetina 1mg/kg vs. paroxetina 1mg/kg; fluoxetina 3mg/kg vs. paroxetina 3mg/kg e fluoxetina 10mg/kg vs. paroxetina 10mg/kg, antes e nos tempos 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após aplicação da droga teste. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ ($n = 7$ por grupo).

4.7 COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DA FC ENTRE OS GRUPOS FLUOXETINA E PAROXETINA

Ao comparar as médias das variações da FC entre os grupos fluoxetina 1mg/kg e paroxetina 1mg/kg, observou-se uma alteração estatisticamente significativa no tempo de 50 minutos após a administração da droga (Δ FC do grupo fluoxetina 1mg/kg em 50 min.: $-6\pm 10,8$ bpm vs Δ FC do grupo paroxetina 1mg/Kg em 50 min.: $28\pm 6,6$ bpm). Observou-se também uma taquicardia do grupo paroxetina 3mg/kg em relação ao grupo fluoxetina 3mg/kg em todos os tempos experimentais (Δ FC do grupo fluoxetina 3mg/kg em 5 min.: -15 ± 5 ; 10 min.: $-14\pm 3,4$; 15 min.: -11 ± 3 ; 20 min.: $-10\pm 2,7$; 25 min.: $-10\pm 4,3$; 30 min.: $-11\pm 3,5$ e 50 min.: $-16\pm 6,7$ bpm vs. Δ FC do grupo paroxetina 3mg/kg em 5 min.: $26\pm 8,8$; 10 min.: $21\pm 9,3$; 15 min.: $21\pm 9,7$; 20 min.: $21\pm 7,9$; 25 min.: $16\pm 7,8$; 30 min.: $20\pm 9,2$ e 50 min.: $11\pm 13,4$ bpm), assim como houve um aumento na FC dos animais que receberam paroxetina 10mg/kg em relação aos que receberam fluoxetina 10mg/kg nos tempos de 5, 10, 20, 25, 30 e 50 minutos (Δ FC do grupo fluoxetina 10mg/Kg em 5 min.: $23\pm 8,3$; 10 min.: $-12\pm 5,8$; 20 min.: $-2\pm 4,9$; 25 min.: 1 ± 5 ; 30 min.: 1 ± 6 e 50 min.: $-5\pm 5,6$ bpm vs. Δ FC do grupo paroxetina 10mg/Kg em 5 min.: $10\pm 9,9$; 10 min.: $11\pm 8,4$; 20 min.: 37 ± 9 ; 25 min.: $41\pm 12,5$; 30 min.: $45\pm 12,5$ e 50 min.: $46\pm 13,6$ bpm).

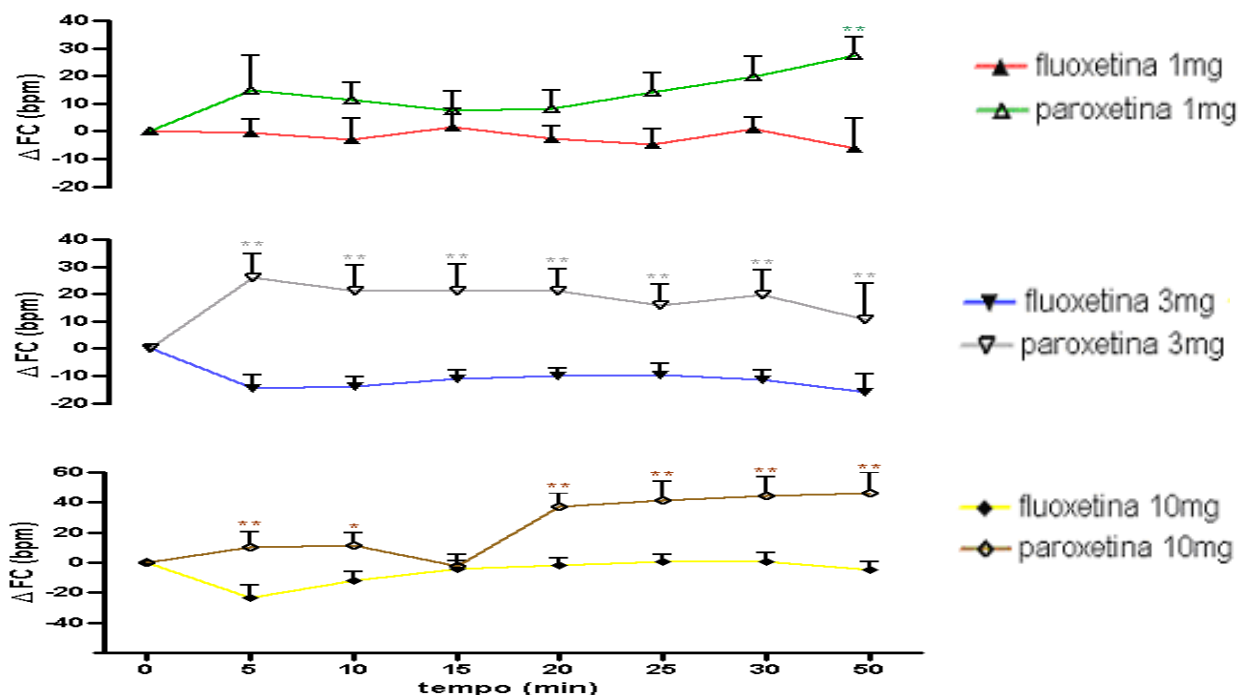


Fig. 8: Comparação da média dos valores de frequência cardíaca entre os grupos fluoxetina 1mg/kg vs. paroxetina 1mg/kg; fluoxetina 3mg/kg vs. paroxetina 3mg/kg e fluoxetina 10mg/kg vs. paroxetina 10mg/kg, antes e nos tempos 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após aplicação da droga teste. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ ($n = 7$ por grupo).

4.8 COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DA FR ENTRE OS GRUPOS FLUOXETINA E PAROXETINA

Ao comparar as médias das variações da FR entre os grupos fluoxetina 1mg/kg e paroxetina 1mg/kg observou-se que não houve alterações estatisticamente significativas, assim como não foram observadas alterações ao comparar os grupos fluoxetina 3mg/kg e paroxetina 3mg/kg e também ao comparar os grupos fluoxetina 10mg/kg e paroxetina 10mg/kg.

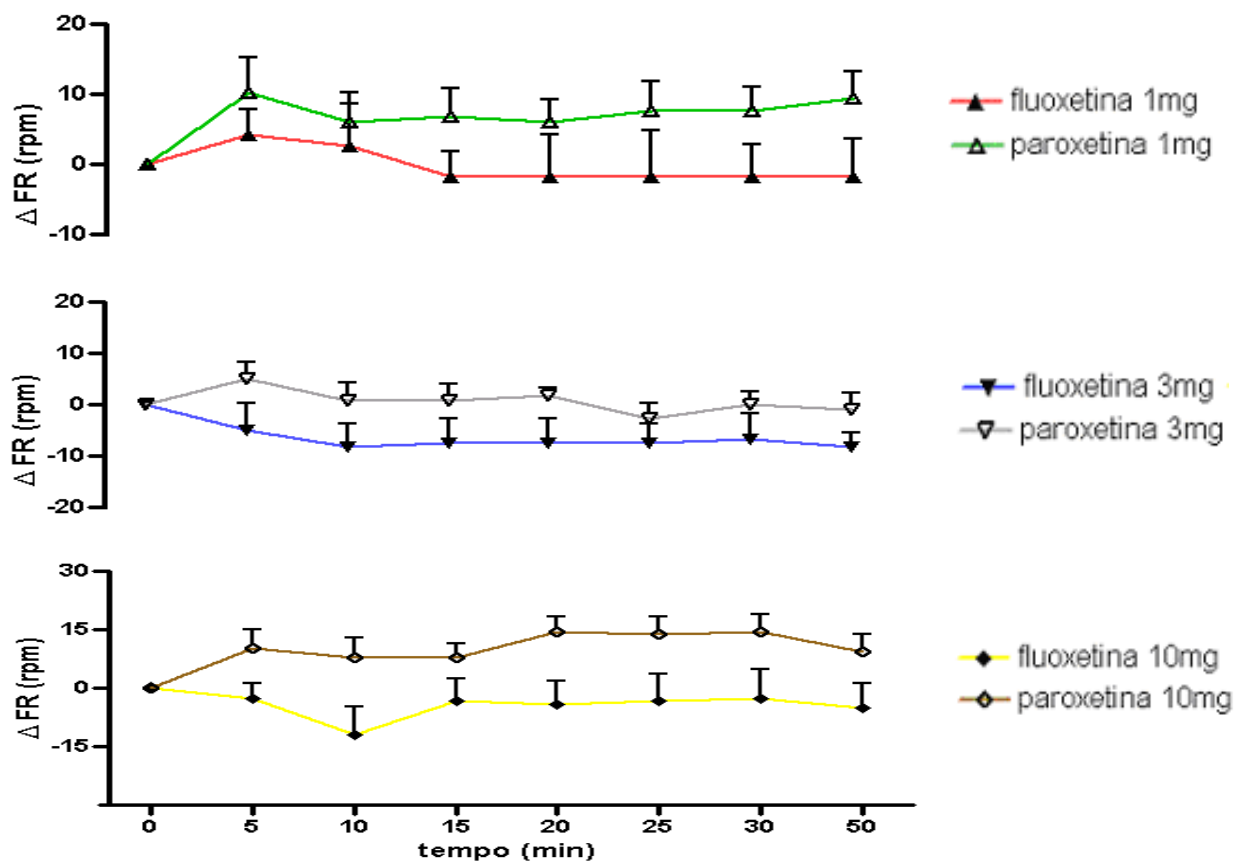


Fig.9: Comparação da média dos valores de frequência respiratória entre os grupos fluoxetina 1mg/kg vs. paroxetina 1mg/kg; fluoxetina 3mg/kg vs. paroxetina 3mg/kg e fluoxetina 10mg/kg vs. paroxetina 10mg/kg, antes e nos tempos 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após aplicação da droga teste. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ ($n = 7$ por grupo).

4.9 COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DA ANR ENTRE OS GRUPOS FLUOXETINA E PAROXETINA

Ao comparar as médias das variações da ANR entre os grupos fluoxetina 1mg/kg e paroxetina 1mg/kg observou-se que não houve alterações estatisticamente

significativas. No entanto, no tempo experimental de 5 minutos foi observada uma maior simpatoinibição no grupo paroxetina 3mg/kg em relação ao grupo fluoxetina 3mg/kg ($\% \Delta$ ANR do grupo fluoxetina 3mg/kg em 5 min.: $-26 \pm 8,5$ vs. $\% \Delta$ ANR do grupo paroxetina 3mg/kg em 5 min.: $-38 \pm 6,4$), assim como também houve uma menor atividade do nervo renal no grupo paroxetina 10mg/kg em relação ao grupo fluoxetina 10mg/kg neste mesmo tempo ($\% \Delta$ ANR do grupo fluoxetina 10mg/kg em 5 min.: $-23 \pm 6,5$ vs. $\% \Delta$ ANR do grupo paroxetina 10mg/kg em 5 min.: $-40 \pm 3,7$).

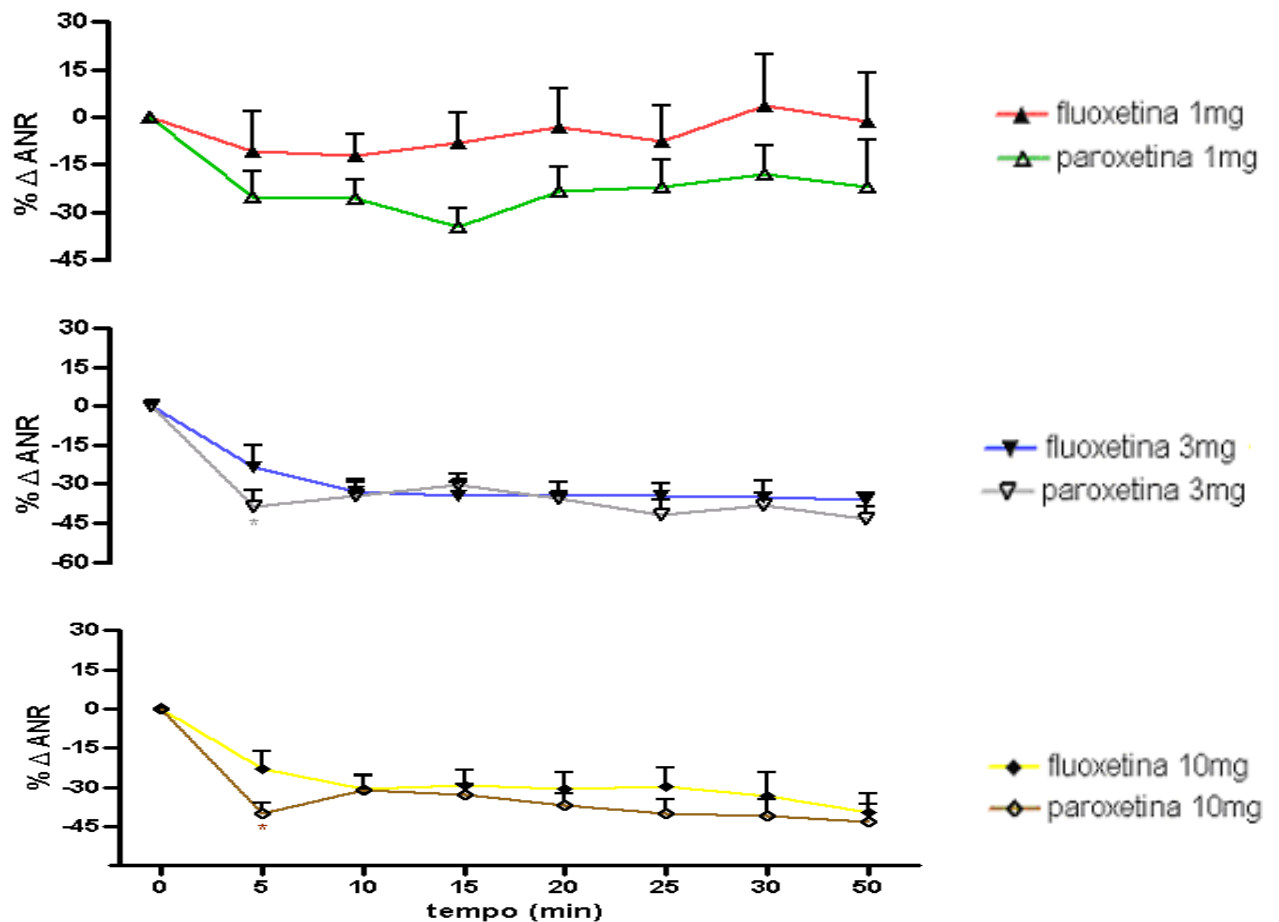


Fig. 10: Comparação da média dos valores da atividade do nervo renal entre os grupos fluoxetina 1mg/kg vs. paroxetina 1mg/kg; fluoxetina 3mg/kg vs. paroxetina 3mg/kg e fluoxetina 10mg/kg vs. paroxetina 10mg/kg, antes e nos tempos 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após aplicação da droga teste. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ ($n = 7$ por grupo).

5 DISCUSSÃO

De um modo geral, após administração aguda de um ISRS ocorre um aumento dos níveis extracelulares de serotonina nos núcleos da rafe, o que ativa os autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A} e conseqüentemente inibem a descarga neuronal de serotonina em determinados sítios (Adell & Artigas, 1991; Stanford, 1996; Hjorth et al., 2000). Essa ativação dos receptores 5-HT_{1A} centrais causa uma queda na pressão arterial e na frequência cardíaca, além de uma tendência em aumentar a frequência respiratória. A queda na pressão arterial pode ser atribuída a simpatoinibição e a um aumento no *drive* vagal para o coração (Skinner, Ramage e Jordan, 2002; Ramage & Villalón, 2008). Entretanto, existem variações nessas respostas que podem ser espécie e/ou anestesia dependentes. Por exemplo, em gatos anestesiados parece existir uma maior sensibilidade à ação simpatoinibitória dos agonistas dos receptores 5-HT_{1A}, com pouca influência da via simpática para regiões nodais do coração, o que sugere que a bradicardia provocada pela ativação dos receptores 5-HT_{1A} ocorra devido a um aumento no *drive* vagal para o coração. Entretanto, devido aos agonistas dos receptores 5-HT_{1A} poderem também aumentar o *drive* respiratório central, a bradicardia pode não ser sempre observada, o que pode ser explicado devido ao *drive* inspiratório central ter uma ação inibitória na atividade neuronal pré-ganglionar cardíaca vagal (Ramage & Villalón, 2008). Entretanto, em ratos a administração intravenosa de agonistas 5-HT_{1A} causa bradicardia devido, em parte, ao aumento no *drive* vagal cardíaco (Wang et al., 1995).

Os resultados obtidos neste trabalho com a administração sistêmica aguda de fluoxetina demonstraram que ocorreu uma simpatoinibição dose-dependente, uma vez que a fluoxetina 1mg/kg não foi capaz de alterar a atividade simpática do nervo renal, ao contrário do que se observou com a administração de fluoxetina nas doses de 3mg/kg e 10mg/kg, em que foi significativa a queda na atividade do nervo renal. Também foi possível observar uma bradicardia somente com a administração de fluoxetina na dose de 10mg/kg no tempo de 5 minutos após a injeção da droga, apesar de todas as três doses de fluoxetina terem se comportado de maneira semelhante, tendendo a apresentar valores mais baixos de frequência cardíaca.

Esses dados corroboram os achados de Czachura & Rasmussen em 2000, em que eles observaram que a administração aguda intravenosa de fluoxetina diminui dose-dependentemente as taxas de disparo dos neurônios do núcleo da rafe dorsal em ratos anestesiados, e que essa diminuição nas taxas de disparo dos neurônios deve-se à ativação dos autorreceptores 5-HT_{1A}, uma vez que a inibição dos neurônios serotoninérgicos pela fluoxetina pode ser revertida pela administração do antagonista seletivo do receptor 5-HT_{1A} - WAY 100635. Entretanto, a exata localização dos receptores 5-HT_{1A} que desempenham esse efeito de inibição da atividade serotoninérgica pela fluoxetina não pode ser confirmada com total segurança, pois os receptores 5-HT_{1A} em outras regiões do cérebro (incluindo o córtex pré-frontal medial) também desempenham um importante papel na regulação da atividade neuronal serotoninérgica (Czachura & Rasmussen, 2000).

Apesar de ter sido confirmada a simpatoinibição provocada pela administração de fluoxetina não se observou alteração na pressão arterial média dos animais. Como a queda na pressão arterial seria devido à simpatoinibição que ocorre com a ativação dos receptores 5-HT_{1A}, possivelmente essa simpatoinibição não foi generalizada, e, portanto, não foi capaz de alterar a pressão arterial média que é resultante do somatório dos níveis de resistência periférica em diferentes leitos vasculares. Um estudo demonstrou que agonistas do receptor 5-HT_{1A} apesar de ter causado uma queda na pressão arterial, não causou uma simpatoinibição generalizada, ao menos em gatos (Ramage, 2001). Isto sugere que a ativação de receptores 5-HT_{1A} centrais causa um efeito diferencial nas vias simpáticas (Ramage, 2001; Ramage, 2008). Existem evidências de que padrões diferenciais na descarga simpática podem ser suscitados e que as mudanças na atividade simpática não são as mesmas em todos os nervos eferentes cardiovasculares. Este fenômeno foi demonstrado em estudos com gatos descerebrados ou que não foram induzidos ao sono paradoxal pela administração de fisostigmina, em que foi observado uma redução nas atividades do nervo simpático cardíaco, nervo esplâncnico, nervos simpáticos lombares e nervos renais enquanto ocorreu simultaneamente um aumento na atividade das fibras vasoconstrictoras para o músculo esquelético, demonstrando que pode ocorrer vasodilatação para alguns leitos vasculares e vasoconstrição para outros (Futuro-Neto & Coote, 1982a, Futuro-Neto & Coote, 1982b). Também ocorreram padrões diferenciados na descarga simpática em coelhos que tiveram o trato respiratório

superior perfundidos com fumaça de cigarro, o que provocou um aumento da atividade do nervo renal, ao passo que produziu uma diminuição da atividade do nervo cardíaco (Peterson et al., 1983).

O principal local onde a ativação dos receptores 5-HT_{1A} provoca simpatoinibição é no bulbo ventrolateral rostral (RVLM; a localização dos neurônios pré-motores simpáticos, outrora referido como “centro vasomotor”) (Ramage & Villalón, 2008). Esse é o local no qual os neurônios vasomotores têm demonstrado organização topográfica com respeito aos diferentes leitos vasculares. Interessante destacar que a hipotensão provocada pela ativação dos receptores 5-HT_{1A} nessa área não causa uma redução no tráfico simpático para o coração (Ramage, 2001). Essa inibição não inclui os neurônios pré-motores que inervam regiões nodais do coração, ao menos em gatos. Outros sítios simpatoinibitórios têm sido identificados nos núcleos bulbares da rafe; entretanto, injeções de 8-OH-DPAT (agonista 5-HT_{1A}) no núcleo obscuro da rafe e na área pré-óptica do hipotálamo causam simpatoexcitação (Ramage & Villalón, 2008).

Outra possível explicação para o fato da administração de fluoxetina não ter causado queda na pressão arterial média, ao passo que provocou simpatoinibição, é que a regulação central cardiovascular realizada pelos receptores 5-HT_{1A} produz respostas diferenciadas, o que pode ser facilmente comprovada na literatura científica, por exemplo, com o estudo realizado por Lin & Lin (1996) que demonstrou que injeções hipotalâmicas de um agonista 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT) não promoveram modificações na pressão arterial e na frequência cardíaca em ratos. Por outro lado, Ramage e Villalón em 2008 demonstraram que a administração de 8-OH-DPAT foi capaz de diminuir a pressão arterial, porém a administração de um antagonista dos receptores 5-HT_{1A} não alterou a pressão arterial basal, frequência cardíaca e atividade do nervo renal. Já Anderson e colaboradores em 1992 relataram que a ativação dos receptores 5-HT_{1A} situados no prosencéfalo de ratos, sejam anestesiados ou acordados, causa excitação simpática ao invés da inibição previamente descrita.

Os resultados obtidos com a administração aguda sistêmica de paroxetina, no entanto, foram diferentes dos observados com a fluoxetina. Houve um aumento na

frequência cardíaca (e não uma diminuição como encontrado com a injeção de fluoxetina), além de um aumento na pressão arterial média. No entanto, essas alterações em ambos os parâmetros somente foram observadas com a maior dose de paroxetina (10mg/kg). Também ocorreu uma diminuição na atividade do nervo renal com a administração de paroxetina nas três doses, apesar da simpatoinibição ter sido maior com a paroxetina 3mg/kg e 10mg/kg. Portanto, todas essas alterações nos diversos parâmetros mensurados (PAM, FC e ANR) se mostraram dose-dependente.

Um fator que pode complicar a análise de nossos resultados é o fato da administração de ambas as drogas (fluoxetina e paroxetina) ter se dado pela via intravenosa, o que pode ter levado à ativação de receptores 5-HT_{1A} em diferentes áreas do Sistema Nervoso Central. No entanto, esta escolha, embora limitante, foi consciente e visou mimetizar ao máximo uma situação de aplicação clínica destes fármacos. Existem áreas nos cérebros de ratos nas quais a ativação de receptores 5-HT_{1A} tem demonstrado provocar um aumento na pressão arterial, que são a rafe obscuro e a área pré-óptica, mas não no nível do núcleo paraventricular (Ramage, 2001). Dreteler et al. (1991) demonstraram que microinjeções de agonistas do receptor 5-HT_{1A} na rafe obscuro de ratos anestesiados provocaram um aumento dose-dependente na pressão arterial, porém sem alterações na frequência cardíaca ou na atividade do nervo frênico. Outro estudo demonstrou que a administração intracerebroventricular de um agonista 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT) causou um aumento na pressão arterial, na frequência cardíaca e na atividade do nervo renal. Essa pesquisa também relatou que altas doses de agonistas 5-HT_{1A} tenderam a causar quedas na pressão arterial, o que poderia ocorrer devido ao fato de que altas doses dessas drogas terem se difundido para outras áreas do cérebro dos ratos que ativaram receptores 5-HT_{1A} conhecidos por causarem queda na pressão arterial e simpatoinibição como a rafe dorsal, rafe magno, rafe pálido e RVLM (Anderson, Martin e Ramage, 1992).

O que pode explicar o aumento da PAM e FC e, em contrapartida, a diminuição na ANR é uma ativação diferencial dos receptores 5-HT_{1A}, ou seja, os receptores 5-HT_{1A} serem ativados em determinadas áreas supracitadas do cérebro dos ratos causando um aumento na PAM, e esses mesmos receptores serotoninérgicos serem

ativados em outras áreas, como RVLM ou a rafe dorsal, causando uma simpatoinibição local. Essas ativações dos receptores 5-HT_{1A} em diferentes locais do cérebro podem ocorrer através da transmissão por volume, onde é possível transmitir informações para uma grande variedade de alvos em uma vasta área no cérebro (Ramage, 2008).

Um exemplo dessas ativações diferenciais ocorreu ao serem realizadas microinjeções de agonistas dos receptores 5-HT_{1A}, flesinoxam e 8-OH-DPAT, na rafe obscuro, que causaram um aumento dose-dependente na pressão arterial, porém a administração sistêmica dessas mesmas drogas provocou uma queda na pressão arterial, fazendo com que, neste caso, a ativação dos receptores 5-HT_{1A} na rafe obscuro pareça ser anulada devido à simpatoinibição que elas provocam em outros locais como na rafe magno, dorsal e pálido (Dreteler et al., 1991). Outro exemplo foi descrito por Ramage & Wilkinson que demonstraram que esses dois agonistas dos receptores 5-HT_{1A} (flesinoxam e 8-OH-DPAT) quando administrados intravenosamente causam uma maior simpatoinibição no nervo renal do que no nervo cardíaco, demonstrando que diferentes vias simpáticas variam em sua sensibilidade (Ramage & Wilkinson, 1989; Ramage, 1990).

Outra possível explicação para esse aumento na pressão arterial média e na frequência cardíaca seria o fato de apesar de a paroxetina apresentar uma alta afinidade para a SERT (transportador de serotonina), ela também demonstra que possui uma moderada afinidade pelo transportador de noradrenalina (NET) (Owens & Nemeroff, 2003). Porém, essa característica peculiar da paroxetina, em detrimento dos outros ISRS, inicialmente não poderia explicar essa discrepância nos resultados obtidos com a paroxetina em relação à fluoxetina, pois um estudo demonstrou que a administração aguda de paroxetina não altera a concentração extracelular de noradrenalina de forma generalizada no Sistema Nervoso Central, sendo que somente ocorre um aumento dose-dependente na concentração extracelular de noradrenalina no hipocampo com o tratamento crônico da paroxetina (Hajós-Korcsok, McTavish e Sharp, 2000). No entanto, outro estudo demonstrou que a administração aguda subcutânea de paroxetina nas doses de 1 e 10mg/kg não foi capaz de alterar a concentração de noradrenalina no córtex frontal, porém na dose de 30mg/kg produziu um significativo aumento na concentração de noradrenalina

(Beyer et al., 2002). De acordo com essa pesquisa realizada por Beyer et al. (2002) houve um aumento dose-dependente na concentração extracelular de noradrenalina com a administração aguda de paroxetina. Apesar das concentrações de paroxetina usadas por Beyer serem maiores, a via de administração usada por ele foi a subcutânea, que diminui a biodisponibilidade da droga usada (aproximadamente 25%), enquanto que a biodisponibilidade da paroxetina neste estudo é máxima (100%), pois a via de administração escolhida foi a intravenosa (Katzung, 2003).

Os receptores 5-HT_{1B} também parecem ser ativados com a administração de ISRS, além de desempenhar um papel crucial em seu efeito antidepressivo. Eles estão localizados no sistema nervoso central nos terminais nervosos pré-sinápticos de neurônios serotoninérgicos (autorreceptor) assim como em terminais não-serotoninérgicos (heterorreceptor) nas mesmas regiões do cérebro. A predominante localização dos receptores 5-HT_{1B} nos axônios dos terminais pré-sinápticos indica que esse subtipo de receptor está envolvido com um controle inibitório local de vários neurotransmissores, incluindo a serotonina (Gardier et al., 2001; Malagié et al., 2001). A ativação de receptores 5-HT_{1B} limita os efeitos dos ISRS, particularmente no hipocampo ventral (Gardier, 2005), o que foi confirmado por um estudo realizado por Malagié et al. (2001) que indicou que a ativação dos autorreceptores 5-HT_{1B} modula os efeitos de uma única administração de paroxetina no nível extracelular de serotonina, particularmente no hipocampo ventral; porém, já no córtex frontal, esses receptores não parecem desenvolver um papel proeminente no aumento da concentração extracelular de serotonina. Outro estudo sugere que os autorreceptores 5-HT_{1B} influenciam na rafe dorsal (Davidson & Stamford, 2000).

Existe alguma evidência de que a ativação de receptores 5-HT_{1B} centrais possa causar um aumento na pressão arterial. O agonista do receptor 5-HT_{1B}, CP-93,129, provocou um pequeno aumento na pressão arterial e taquicardia, porém não alterou a atividade do nervo renal (Ramage, 2001). Portanto, outra possível explicação para o aumento na PAM e FC seria a ativação de receptores 5-HT_{1B}, juntamente com a ativação de receptores 5-HT_{1A} provocando uma simpatoinibição na atividade do nervo renal.

Outro fato que deve ser levado em consideração é que os ISRS liberaram vasopressina, que é um pequeno peptídeo com nove aminoácidos sintetizado por células neuroendócrinas localizadas nos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo e que provocam vasoconstricção, determinando dessa forma um aumento na pressão arterial, além de também provocarem um aumento na frequência cardíaca (Berne et al., 2004; Ramage, 2008).

Ao compararmos a fluoxetina e paroxetina nas diferentes doses, observamos que a paroxetina 10mg/kg é capaz de elevar a pressão arterial média, e que a administração das três doses de paroxetina causam taquicardia. Esses resultados são de grande importância para direcionar a melhor escolha terapêutica dentro dessa classe de fármacos, levando-se em consideração a condição clínica de cada paciente.

O anestésico geral utilizado nesta pesquisa foi a uretana que é comumente usada para anestésiar animais durante experimentos, pois uma simples injeção (1 a 1,5g/kg) provoca imobilidade para procedimentos cirúrgicos de longa duração. A uretana foi escolhida por ser caracterizada por uma boa preservação em vários parâmetros cardiovasculares quando comparada a outros anestésicos, uma vez que ela produz mínimas mudanças na circulação e na respiração, além de preservar as respostas reflexas e interferir com mínima relevância fisiológica nos dados coletados (Maggi & Meli, 1986; Kobling, 2002). Os barbitúricos, por exemplo, poderiam levar a valores mais baixos em alguns parâmetros cardiovasculares por sua propriedade de bloqueio ganglionar, além de deprimir a frequência respiratória, enquanto a uretana parece não alterar esse parâmetro e produz uma anestesia com alto tônus do sistema nervoso autônomo (Giuliani, Maggi e Meli, 1986).

Pode-se concluir, portanto, que os ISRS exercem suas alterações nos parâmetros cardiorrespiratórios e autonômicos através da ativação de receptores serotoninérgicos em diferentes locais no cérebro, sendo que a fluoxetina parece envolver mais os receptores 5-HT_{1A} na rafe dorsal, rafe magno, rafe pálido ou RVLM. Já no que se refere à paroxetina ainda não está determinado o mecanismo pelo qual ela atua para exercer essas alterações, sendo que a hipótese mais aceitável seria a ativação de receptores 5-HT_{1A} em diversos locais no cérebro, como na rafe obscuro ou na área

pré-óptica, além da rafe dorsal, rafe magno, rafe pálido ou RVLM, desencadeando respostas diferenciadas. Outras hipóteses como a ativação de receptores 5-HT_{1B} e sua capacidade de também atuar com moderada afinidade no transportador de noradrenalina não devem ser descartadas, sendo, portanto, necessários estudos adicionais para elucidar de forma definitiva essa questão.

6 REFERÊNCIAS

ADELL, A.; ARTIGAS, F. Differential effects of clomipramine given locally or systemically on extracellular 5-hydroxytryptamine in raphe nuclei and frontal cortex: an in vivo brain microdialysis study. **Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology**. 343: 237-244, 1991.

AGHAJANIAN, G. K.; WANG, R. Y.; BARABAN, J. Serotonergic and nonserotonergic neurons of the dorsal raphe: Reciprocal changes in firing induced by peripheral nerve stimulation. **Brain Research**. 153: 169-175, 1978.

AMENDT, K.; CZACHURSKI, J.; DEMBOWSKY, K.; SELLER, H. Bulbospinal projections to the intermediolateral cell column: a neuroanatomical study. **Journal of Autonomic Nervous System**. 1: 103-1017, 1979.

ANDERSON, I. K.; MARTIN, G. R.; RAMAGE, A. G. Central administration of 5-HT activates 5-HT_{1A} receptors to cause sympathoexcitation and 5-HT₂/5-HT_{1C} receptors to release vasopressin in anaesthetized rats. **British Journal of Pharmacology** 107: 1020-1028, 1992.

ANDREWS, P. L. R.; RAPEPORT, W. G.; SANGER, G. J. Neuropharmacology of emesis induced by anticancer therapy. **Trends in Pharmacology Science**. 9: 334-341, 1988.

ANTAL, M.; PETKO, M.; POLGAR, E.; HEIZMANN, C. V.; STORMMATHISEN, J. Direct evidence of an extensive GABAergic innervations of the spinal dorsal horn by fibers descending from the rostral ventromedial medulla. **Neuroscience**. 73: 509-518, 1996.

BACH, T.; SYVERSVEEN, T.; KVINGEDAL, A. M.; KROBERT, K. A.; BRATTELID, T.; KAUMANN, A. J.; LEVY, F. O. 5-HT_{4(a)} and 5-HT_{4(b)} receptors have nearly identical pharmacology and are both expressed in human atrium and ventricle. **Naunyn Schmiedeberg's Archive of Pharmacology**. 363: 146-160, 2001.

BACON, S. J.; ZAGON, A.; SMITH, A. D. Electron microscopy evidence of monosynaptic pathways between cells in the caudal raphe nuclei and sympathetic preganglionic neurons in the rat spinal cord. **Experimental Brain Research**. 79: 589-602, 1990.

BARD, J. A.; ZGOMBICK, J.; ADHAM, N.; VAYSSE, P.; BRANCHEK, T. A.; WEINSHANK, R. L. Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT₇) positively linked to adenylyl cyclase. **The Journal of Biological Chemistry**. 268: 23422-23426, 1993.

BARMAN, S. M.; GEBBER, G. L.; CALARESU, F. R. Differential control of sympathetic nerve discharge by the brainstem. **American Journal of Physiology**. 262: 513-519, 1984.

BAUMANN, P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. **Clinical Pharmacokinetics**. 31: 444-469, 1996.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N.; KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2004.

BERNET, P. W. J.; EASTWOOD, S. L.; LACEY, K. The distribution of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor mRNA in human brain. **Brain Research**. 675: 157-168, 1995.

BEYER, C. E.; BOIKESS, S.; LUO, B.; DAWSON, L. A. Comparison of the effects of antidepressants on norepinephrine and serotonin concentrations in the rat frontal cortex: an in-vivo microdialysis study. **Journal of Psychopharmacology**. 16: 297-304, 2002.

BLIER, P.; MONTIGNY, C. de. Electrophysiological investigations on the effect of repeated zimelidine administration on serotonergic neurotransmission in the rat. **The Journal of Neuroscience**. 3: 1270-1278, 1983.

BLIER, P.; CHAPUT, Y.; MONTIGNY, C. de. Long-term 5-HT reuptake blockade, but not monoamine oxidase inhibition, decreases the function of terminal 5-HT autoreceptors: an electrophysiological study in the rat brain. **Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology** 337: 246-254, 1988.

BLOOM, F. E.; MORALES, M. The central 5-HT₃ receptor in CNS disorders. **Neurochemical Research**. 23: 653-659, 1998.

BLUE, M. E.; YAGALOFF, K. A.; MAMOUNAS, L. A.; HARTIG, P. R.; MOLLIVER, M. E. Correspondence between 5-HT₂ receptors and serotonergic axons in rat neocortex. **Brain Research**. 453: 315-328, 1988.

BOCKAERT, J.; CLAEYSEN, S.; SEBBEN, M.; DUMUIS, A. 5-HT₄ receptors: gene, transduction and effects on olfactory memory. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 861: 1-15, 1998.

BOGLE, R.G.; PIRES, J.G.P.; RAMAGE, A.G. Evidence that central 5-HT_{1A} receptors play a role in the von Bezold-Jarisch reflex the rat.. **British Journal of Pharmacology**. 100: 757-760, 1990.

BOM, A. H.; DUNCKER, D. J.; SAXENA, P. R.; VERDOUW, P. D. 5-hydroxytryptamine-induced tachycardia in the pig: possible involvement of a new type of 5-hydroxytryptamine receptor. **British Journal of Pharmacology**. 93: 663-671, 1988.

BRATTELID, T.; KVINGEDAL, A. M.; KROBERT, K. A.; ANDRESSEN, K. W.; BACH, T.; , A. J.; LEVY, F. O. Cloning pharmacological characterization and tissue distribution of a novel 5-HT₄ receptor splice variant, 5-HT_{4(i)}. **Naunyn Schmiedebergs Archive of Pharmacology**. 369: 616-628, 2004.

BRILEY, M.; MORET, C. Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies. **Clinical Neuropharmacology**. 16: 387-400, 1993.

BRODAL, A.; TABER, E.; WALBERG, F. The raphe nuclei of the brainstem in the cat. Efferent connections. **Journal of Comparative Neurology**. 114: 239-259, 1960.

BRODDE, O. E. 5-Hydroxytryptamine-receptor subtypes. **Clinical Physiology and Biochemistry**. 3: 19-27, 1990.

BUNIM, M. A.; WIGHTMAN, R. M. Paracrine neurotransmission in the CNS: involvement of 5-HT. **Trends in Neurosciences**. 22: 377-382, 1999.

CAMPOS Jr., R.; COLOMBARI, E.; CRAVO, S.; UBRIANO, O. Hipertensão arterial: o que tem a dizer o sistema nervoso. **Revista Brasileira de Hipertensão Arterial**. 8: 41-54, 2001.

CARRASCO, J. L.; SANDNER, C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. **International Journal of Clinical Practice**. 59: 1428-1434, 2005.

CIRIELLO, J.; CALARESU, F. R. Central projections of afferent renal fibers in the rat: an anterograde transport study of horseradish peroxidase. **Journal of Autonomic Nervous System**. 8: 273-285, 1983.

COSTALL, B.; NAYLOR, R. J. 5-HT₃ receptors. **Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders**. 3: 27-37, 2004.

CÔTE, F.; FLIGNY, C.; FROMES, Y.; MALLET, J.; VODJDANI, G. Recent advances in understanding serotonin regulation of cardiovascular function. **Trends in Molecular Medicine**. 10: 232-238, 2004.

CRAIG, D. A.; CLARKE, D. E. 5-hydroxytryptamine and cholinergic mechanisms in guinea pig ileum. **British Journal of Pharmacology**. 96: 246-246, 1989.

CZACHURA, J. F.; RASMUSSEN, K. Effects of acute and chronic administration of fluoxetine on the activity of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of the rat. **Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology**. 362: 266-275, 2000.

DAHLSTRÖM, A.; FUXE, K. Evidence for the existence of monomine neurons in the central nervous system. **Acta Physiologica**. 64: 1-7, 1965.

DALTON, D. W. The cardiovascular effects of central administered 5-hydroxytryptamine in the conscious normotensive and hypertensive rat. **Journal of Autonomic Pharmacology** 6: 67-75, 1986.

DAVIDSON, C.; STAMFORD, J. A. Effect of chronic paroxetine treatment on 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} autorreceptors in rat dorsal raphe nucleus. **Neurochemistry International**. 36: 91-96, 2000.

DIBONA, G. F. Renal neural mechanisms in salt-sensitive hypertension. **Blood Pressure Supplement**. 2: 81-87, 1995.

DIBONA, G. F. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**. 279: 1517-1524, 2000.

DIBONA, G. F.; RIOS, L. L. Renal nerves in compensatory renal response to contralateral renal deservation. **American Journal of Physiology**. 238: 26-30, 1980.

DIBONA, G. F.; KOPP, U. C. Neural control of the renal function: role in human hypertension. In: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Seldin, D. W., Giebisch, G, eds. New York, NY. **Raven Press**. 1157-1204, 1992.

DIBONA, G. F.; KOPP, U. C. Neural control of renal function. **Physiology Reviews**. 77: 75-175, 1997.

DIBONA, G. F.; JONES, S. Y. Reflex effects on components of synchronized renal sympathetic nerve activity. **American Journal of Physiology. Renal Physiology**. 275: 441-446, 1998.

DIBONA, G. F.; JONES, S. Y.; SAWIN, L. L. Chaotic behavior of renal sympathetic nerve activity: effect of baroreceptor denervation and cardiac failure. **American Journal of Physiology. Renal Physiology**. 279: 491-501, 2000.

DRETELER, G. H.; WOUTERS, W.; SAXENA, P. R.; RAMAGE, A. G. Pressor effects following microinjection of 5-HT_{1A} receptor agonists into the raphe obscurus of the anesthetized rat. **British Journal of Pharmacology**. 102: 317-322, 1991.

DUMUIS, A.; BOUHELAL, R.; SEBBEN, M. A nonclassical 5-hydroxytryptamine receptor positively coupled with adenylate cyclase in the central nervous system. **Molecular Pharmacology**. 34: 880-887, 1988.

DUXON, M. S.; FLANIGAN, T. P.; REAVLEY, A. C. Evidence for the expression of the 5-hydroxytryptamine_{2B} receptor protein in the rat central nervous system. **Neuroscience**. 76: 323-329, 1997.

EGLLEN, R. M.; WONG, E. H.; DUMUIS, A.; BOCKAERT, J. Central 5-HT₄ receptors. **Trends in Pharmacological Sciences**. 16: 391-398, 1995.

FÄRBER, L.; HAUS, U.; SPÄTH, M.; DRECHSLER, S. Physiology and pathophysiology of the 5-HT₃ receptor. **Scandinavian Journal Rheumatology. Supplement**. 119: 2-8, 2004.

FONTANA, D. J.; DANIELS, S. E.; WONG, E. H.; CLARK, R. D.; EGLLEN, R. M. The effects of novel, selective 5-hydroxytryptamine (5-HT)₄ receptor ligands in rat spatial navigation. **Neuropharmacology**. 36: 689-696, 1997.

FORT, P.; LUPPI, P. H.; SAKAI, K.; SALVERT, D.; JOUVET, M. Monoaminergic peptidergic, and cholinergic afferents to the cat facial nucleus as evidenced by a

double immunostaining method with unconjugated cholera-toxin as a retrograde tracer. **The Journal of Comparative Neurology**. 283: 285-302, 1989.

FORT, P.; LUPPI, P. H.; SAKAI, K.; SALVERT, D.; JOUVET, M. Monoaminergic peptidergic, and cholinergic afferents to the cat trigeminal motor nucleus: a double-labeling study with cholera-toxin as a retrograde tracer. **The Journal of Comparative Neurology**. 301: 262-275, 1990.

FREIRE-MAIA, L. Mechanism of action of 5-HT on cardiac rhythm, blood pressure and respiratory movements. **Acta Physiologica Latino americana**. 21: 310-317, 1971.

FRISTSCHY, J. M.; LYONS, W. E.; MOLLIVER, M. E.; GRZANNA, R. Neurotoxic effects of p-choroamphetamine on the serotonergic innervations of the trigeminal motor nucleus: retrograde transport study. **Brain Research**. 473: 261-270, 1978.

FULLER, R. W. Uptake inhibitors increase extracellular serotonin concentration measured by brain microdialysis. **Life Sciences**. 55: 163-167, 1994.

FULLER, R. W.; WONG, D. T. Inhibition of serotonin reuptake. **Federation proceedings**. 36: 2154-2158, 1977.

FUTURO NETO, H. A.; COOTE, J. H. Changes in sympathetic activity to heart and blood vessels during desynchronized sleep. **Brain Research**. 252: 259-268, 1982a.

FUTURO NETO, H. A.; COOTE, J. H. Desynchronized sleep-like pattern of sympathetic activity elicited by electrical stimulation of sites in the brainstem. **Brain Research**. 252: 269-276, 1982b.

FUXE, K.; DAHLSTRÖM, A.; HÖISTAD, M.; MARCELLINO, D.; JANSSON, A.; RIVERA, A.; DIAZ-CABIALE, Z.; JACOBSEN, K.; TINNER-STAINES, B.; HAGMAN, B.; LEO, G.; STAINES, W.; GUIDOLIN, D.; KEHR, J.; GENEDANI, S.; BELLUARDO, N.; AGNATI, L. F. From the Golgi-Cajal mapping to the transmitter-based characterization of the neuronal networks leading to two modes of brain communication: Wiring and volume transmission. **Brain Research Reviews**. 55: 17-54, 2007.

GALLACHER, M.; RAMAGE, A. G. Antagonism by WAY-100635 of the hemodynamic effects of activation of forebrain 5-HT_{1A} receptors with DP-5-CT and sumatriptan in anesthetized rats. **British Journal of Pharmacology**. 114: 151-151, 1995.

GARDIER, A. Mechanism of action of antidepressant drugs: importance of genetically modified mice in the pharmacological in vivo approach. **Thérapie**. 60: 469-476, 2005.

GARDIER, A. M.; MALAGIÉ, I.; TRILLAT, A. C.; JACQUOT, C.; ARTIGAS, F. Role of 5-HT_{1A} autoreceptors in the mechanism of action of serotonergic antidepressant drugs: recent findings from in vivo microdialysis studies. **Fundamental & Clinical Pharmacology**. 10: 16-27, 1996.

GARDIER, A. M.; TRILLAT, A. C.; MALAGIÉ, I.; DAVID, D.; HASCOËT, M.; COLOMBEL, M. C.; JOLLIET, P.; JACQUOT, C.; REN, R.; BOURIN, M. Récepteurs 5-HT_{1B} de la sérotonine et effets antidépresseurs des inhibiteurs de recapture sélectifs de la sérotonine. **Comptes Rendus de L'académie des Sciences. Série III, Sciences de la vie**. 324: 433-441, 2001.

GILBEY, M. P.; FUTURO NETO, H. A.; ZHOU, S. Y. Respiratory-related discharge patterns of caudal raphe neurons projecting to the upper thoracic spinal cord in the rat. **Journal of Autonomic Nervous System**. 50: 263-273, 1995.

GIULIANI, S.; MAGGI, C. A.; MELI, A. Differences in cardiovascular responses to peripherally administered GABA as influenced by basal conditions and of type anaesthesia. **British Journal of Pharmacology**. 88: 659-670, 1986.

GÖTHERT, M.; SCHLICKER, E. Classification of serotonin receptors. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**. 10: 3-7, 1987.

GOURION, D.; PERRIN, E.; QUINTIN, P. Fluoxetine: an update of its use in major depressive disorder in adults. **Encephale**. 30: 392-399, 2004.

GUYENET, P. G. Electrophysiological study of cardiovascular neurons in the rostral ventrolateral medulla in rats. **Circulation Research**. 56: 359-369, 1985.

HAJÓS-KORCSOK, E.; McTAVISH, S. F.; SHARP, T. Effect of a selective 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitor on brain extracellular noradrenaline: microdialysis studies using paroxetine. **European Journal of Pharmacology**. 407: 101-107, 2000.

HAMON, M.; LANFUMEY, L.; EL MESTIKAWY, S.; BONI, C.; MIGUEL, M. C.; BOLAÑOS, F.; SCHECHTER, L.; GOZLAN, H. The main features of central 5-HT₁ receptors. **Neuropsychopharmacology**. 3: 349-360, 1990.

HELKE, C. J.; CAPUANO, S.; TRAN, N.; ZHUO, H. Immunocytochemical studies of the 5-HT_{1A} receptor in ventral medullary neurons that project to the intermediolateral cell column and contain serotonin or tyrosine hydroxylase immunoreactivity. **The Journal of Comparative Neurology**. 379: 261-270, 1997.

HJORTH, S.; AUERBACH, S. B. 5-HT_{1A} autoreceptors and the mode of action of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). **Behavioural brain research**. 73: 281-283, 1996.

HJORTH, S.; BENGTSSON, H. J.; KULLBERG, A.; CARLZON, D.; PEILOT, H.; AUERBACH, S. B. Serotonin autoreceptor function and antidepressant drug action. **Journal of Psychopharmacology**. 14: 177-185, 2000.

HOLSTEGE, J. G.; KUYPERS, H. G. J. M. The anatomy of the brain stem pathways to the spinal cord in cat. A labeled amino acid tracing study. **Progress in Brain Research**. 57: 145-175, 1982.

HOYER, D.; CLARKE, D. E.; FOZARD, J. R.; HARTIG, P. R.; MARTIN, G. R.; MYLECHARANE, E. J.; SAXENA, P. R.; HUMPHREY, P. P. A. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). **Pharmacological Reviews**. 45: 157-204, 1993.

HOYER, D.; HANNON, J. P.; MARTIN, G. R. Molecular pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**. 71: 533-554, 2002.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica & clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2003.

KAUMANN, A. J. Do human atrial 5-HT₄ receptors mediate arrhythmias? **Trends in Pharmacological Sciences**. 15: 451-455, 1994.

KAUMANN, A. J.; MURRAY, K. J.; BROWN, A. M.; SANDERS, L.; BROWN, M. J. A. receptor for 5-HT in human atrium. **British Journal of Pharmacology**. 98: 664-664, 1989.

KELLET, O.; RAMAGE, A. G.; JORDAN, D. Central 5-HT₇ receptors are critical for reflex activation of cardiac vagal drive in anesthetized rats. **British Journal of Physiology**. 63: 319-331, 2005.

KOBLING, D. D. Urethane: help or hindrance? **International Anesthesia Research Society**. 94: 241-242, 2002.

KOHEN, R.; MARK, A. M.; NASEEM, K.; DRUCK, T.; HUEBNER, K.; LACHOWICZ, Z. E.; MELTZER, H. Y.; DAVID, R. S.; BRYAN, L. R.; MARK, W. H. Cloning, characterization and chromosomal localization of a human 5-HT₆ serotonin receptor. **Journal of Neurochemistry**. 1046: 1471-1479, 1996.

LE POUL, E.; LIMA, L.; LAPORTE, A. M.; EVEN, C.; DOUCET, E.; FATTACCINI, C. M.; LAARIS, N.; HAMON, M.; LANFUMEY, L. Central serotonin receptors and chronic treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the rat: comparative effects of fluoxetine and paroxetine. **Encephale**. 21: 123-132, 1995a.

LE POUL, E.; LAARIS, N.; DOUCET, E.; LAPORTE, A. M.; HAMON, M.; LANFUMEY, L. Early desensitization of somato-dendritic 5-HT_{1A} autoreceptors in rats treated with fluoxetine or paroxetine. **Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology**. 352: 141-148, 1995b.

LEYSEN, J. E. 5-HT₂ receptors. **Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders**. 3: 11-26, 2004.

LI, Y. Q.; WANG, Z. M.; ZHENG, H. X.; SHI, J. W. Central origins of substance P-like immunoreactive fibers and terminals in the spinal trigeminal caudal subnucleus in the rat. **Brain Research**. 719: 219-224, 1996.

LIN, L. S.; LIN, M. T. Hypothalamic serotonin release and raised blood pressure after raphe nuclei stimulation in the rats. **Brain Research**. 39: 305-309, 1996.

LOEWY, A. D. Raphe pallidus and raphe obscurus projections to the intermedialateral cell column in the rat. **Brain Research**. 222: 129-133, 1981.

LOEWY, A. D. Descending pathways to the sympathetic preganglionic neurons. **Brain Research**. 57: 267-277, 1982.

LOEWY, A. D.; NEIL, J. J. The role of descending monoamine systems in central control of blood pressure. **Federation Proceedings**. 40: 2778-2785, 1981.

MAGGI, C. A.; MELI, A. Suitability of urethane anesthesia for physiopharmacological investigations in various systems. Part 2: cardiovascular system. **Experientia**. 42: 292-297, 1986.

MALAGIÉ, I.; TRILLAT, A. C.; BOURIN, M.; JACQUOT, C.; REN, R.; GARDIER, A. M. 5-HT_{1B} autoreceptors limit the effects of selective serotonin re-uptake inhibitors in mouse hippocampus and frontal cortex. **Journal of Neurochemistry**. 76: 865-871, 2001.

MERAHI, N.; ORER, H. S.; LAGUZZI, R. Baroreceptor reflex inhibition induced by stimulation of 5-HT₃ receptors in the nucleus of tractus solitarius of the rat. **Neuroscience**. 46: 91-100, 1992.

MINSON, J.; CHALMERS, J.; DROLET, G.; KAPOOR, V.; LLEWELLYN-SMITH, I.; MILLS, E.; MORRIS, M.; PILOWSKY, P. Central serotonergic mechanisms in cardiovascular regulation. **Cardiovascular Drugs Therapie**. 4: 27-32, 1990.

NELSON, D. L. 5-HT₅ receptors. **Current Drug Targets. CNS and Neurobiological Disorders**. 3: 53-58, 2004.

NORTH, R. A.; UCHIMURA, N. 5-Hydroxytryptamine acts at 5-HT₂ receptors to the decrease potassium conductance in rat nucleus accumbens neurons. **British Journal of Physiology**. 417: 1-12, 1989.

NUTT, D. J.; FORSHALL, S.; BELL, C.; RICH, A.; SANDFORD, J.; NASH, J.; ARGYROPOULOS, S. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. **European Neuropsychopharmacology**. 9: 81-86, 1999.

OWENS, M. J.; NEMEROFF, C. B. Neuropharmacology of paroxetine. **Psychopharmacology Bulletin**. 37: 8-18, 2003.

PALACIOS, J. M.; WAEBER, C.; MENGOD, G. Autoradiography of 5-HT receptors: a critical appraisal. **Neurochemistry**. 18: 17-25, 1991.

PATEL, S.; ROBERTS, J.; MOOEMAN, J.; REAVILL, C. Localization of serotonin-4 receptors in the striatonigral pathway in rat brain. **Neuroscience**. 69: 1159-1167, 1995.

PAZOS, A.; HOYER, D.; PALACIOS, J. M. The binding of serotonergic ligands to the porcine choroid plexus: Characterisation of a new type of serotonin recognition site. **European Journal of Pharmacology**. 106: 539-546, 1984.

PETERSON, D. F.; COOTE, J. H.; GILBEY, M. P.; FUTURO-NETO, H. A. Differential pattern of sympathetic outflow during upper airway stimulation with smoke. **The American Journal of Physiology**. 245: 433-437, 1983.

PHILIPPU, A. Regulation of blood pressure by neurotransmitter and neuropeptides. **Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology**. 111: 1-115, 1988.

PIRES, J. G. P.; SILVA, S. R.; RAMAGE, A. G.; FUTURO NETO, H. A. Evidence that 5-HT₃ receptors in the nucleus tractus solitarius and other brainstem areas modulate the vagal bradycardia evoked by activation of the von Bezold-Jarisch reflex in anesthetized rat. **Brain Research**. 791: 229-234, 1998.

PRESKORN, S. H. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. **Clinical Pharmacokinetics**. 32: 1-21, 1997.

RADJA, F.; LAPORTE, A. M.; DAVAL, G. Autoradiography of serotonin receptor subtypes in the central nervous system. **Neurochemistry**. 18: 1-15, 1991.

RAMAGE, A. G. Influence of 5-HT_{1A} receptor agonists on sympathetic and parasympathetic nerve activity. **Jornal of Cardiovascular Pharmacology**. 15: 75-85, 1990.

RAMAGE, A. G. Central cardiovascular regulation and 5-hydroxytryptamine receptors. **Brain Research Bulletin**. 56: 425-439, 2001.

RAMAGE, A. G. Serotonin. **Brain Research Bulletin**. No prelo 2008.

RAMAGE, A. G.; WILKINSON, S. J. Evidence that different regional sympathetic outflows vary in their sensitivity to the sympathoinhibitory actions of putative 5-HT_{1A} and α_2 -adrenoceptor agonists in anaesthetized cats. **British Journal of Pharmacology**. 98: 1157-1164, 1989.

RAMAGE, A. G.; VILLALÓN, C. M. 5-Hydroxytryptamine and cardiovascular regulation. **Trends in pharmacological sciences**. 29: 472-481, 2008.

REES, S.; DEN, D. I.; SGOODSON, S.; BULL, D.; KILPATRICK, G.; LEE, M. Cloning and characterization of the human 5-HT₅ serotonin receptor. **FEBS Letters**. 355: 242-246, 1994.

ROBINSON, S. E.; AUSTIN, M. J. F.; GIBBENS, D. M. The role of serotonergic neurons in dorsal raphe, median raphe and anterior hypothalamic pressor mechanisms. **Neuropharmacology**. 24: 51-58, 1985.

ROSS, C. A.; RUGGIERO, D. A.; PARK, D. H.; JOHN, T. H.; SVED, A. F.; FERNANDEZ-PARDAL, J.; SAAVEDRA, J. M.; REIS, D. J. Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate and plasma catecholamines and vasopressin. **Neuroscience**. 4: 474-494, 1984.

RUTTER, J. J.; GUNDLAH, C.; AUERBACH, S. B. Systemic uptake inhibition decreases serotonin release via somatodendritic autorreceptor activation. **Synapse**. 20: 225-233, 1995.

SAXENA, P. R. Cardiovascular effects from stimulation of 5-hydroxytryptamine receptors. **Fundamental & Clinical Pharmacology**. 3: 245-265, 1989.

SAXENA, P. R.; VILLALÓN, C. M. Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**. 15: 17-34, 1990.

SEBBEN, M.; ANSANAY, H.; BOCKAERT, J.; DUMUIS, A. 5-HT₆ receptors positively coupled to adenylyl cyclase in striatum neurons in culture. **Neuroreport**. 5: 2553-2557, 1994.

SEGAWA, T. 5-Hydroxytryptamine receptors. **Nippon Yakurigaku Zasshi**. 94: 91-102, 1989.

SIEGEL, G. J.; AGRANOFF, B. W.; FISHER, S. K.; UHLER, M. D.. **Basic Neurochemistry**, 6. ed. New York: Lippincott-Raven, 1999.

SKINNER, K.; FIELDS, H. L.; BASBAUM, A. I.; MASON, P. GABA-immunoreactive boutons contact identified off an on cells in the nucleus raphe magnus. **The Journal of Comparative Neurology**. 378: 196-204, 1997.

SKINNER, M. R.; RAMAGE, A. G.; JORDAN, D. Modulation of reflexly evoked vagal bradycardias by central 5-HT_{1A} receptors in anaesthetized rabbits. **British Journal of Pharmacology**. 137: 861-873, 2002.

SLATTERY, D. A.; HUDSON, A. L.; NUTT, D. J. Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. **Fundamental and Clinical Pharmacology**. 18: 1-21, 2004.

SMITS, J. F. M.; VAN ESSEN, H.; STRUYKER-BIUDIER, H. A. J. Serotonin-mediated cardiovascular responses to electrical stimulation of the raphe nuclei in the rat. **Life Sciences**. 23: 173-173, 1978.

STAHAL, S. M. **Psicofarmacologia**: bases neurocientíficas e aplicações clínicas. 2. ed. São Paulo: Ed. Medsi, 2002.

STANFORD, S. C. Prozac: panacea or puzzle? **Trends in Pharmacological Sciences**. 17: 150-154, 1996.

THOMAS, D. R.; HAGAN, J. J. 5-HT₇ receptors. **Current Drug Targets. CNS and Neurobiological Disorders**. 3: 81-90, 2004.

VANE, J. R. The relative activation of some tryptamine analogues on the isolated rat stomach strip preparation. **British Journal of Pharmacology**. 14: 87-98, 1959.

VASWANI, M.; LINDA, F. K.; RAMESH, S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry**. 27: 85-102, 2003.

VILLALÓN, C. M.; CENTURIÓN, D. Cardiovascular responses produced by 5-hydroxytryptamine: a pharmacological update on the receptors/mechanisms involved and therapeutic implications. **Naunyn Schmiedebergs Archive of Pharmacology**. 376: 45-63, 2007.

WANG, Y.; JONES, J. F. X.; RAMAGE, A. G.; JORDAN, D. Effects of 5-HT and 5-HT_{1A} receptor agonists and antagonists on dorsal preganglionic neurons in anaesthetized rats: an ionophoretic study. **British Journal of Pharmacology**. 116: 2291-2297, 1995.

WESTENBERG, H. G. M.; SANDNER, C. Tolerability and safety of fluvoxamina and other antidepressants. **Drug focus**. 60: 482-491, 2006.

WONG, D. T.; BYMASTER, F. P.; ENGLEMAN, E. A. Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. **Life Sciences**. 57: 411-441, 1995.

WONG, D. T.; PERRY, K. W.; BYMASTER, F. P. The discovery of fluoxetine hydrochloride (prozac). **Nature**. 4: 764-774, 2005.

WOOLLEY, M. L.; MARSDEN, C. A.; FONE, K. C. 5-HT₆ receptors. **Current Drug Targets. CNS and Neurobiological Disorders**. 3: 59-79, 2004.

WRIGHT, D. E.; SEROLOGY, K. B.; LUNDGREN, K. H. Comparative localization of serotonin _{1A}, _{1C} and ₂ receptor subtype mRNAs in rat brain. **The journal of Comparative Neurology**. 351: 357-373, 1995.

APÊNDICE A - Tabela 1: Valores da PAM do grupo controle, fluoxetina 1mg/kg, fluoxetina 3mg/kg, fluoxetina 10mg/kg, paroxetina 1mg/kg, paroxetina 3mg/kg e paroxetina 10mg/kg antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração das drogas teste (n = 7 por grupo).

Grupos	n	Basal	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	50 min
Controle	7	93,3±3,3	93,7±3,5	91,3±4,8	90±4,3	88,3±4,4	88,3±4,7	87±4,5	85,3±6
Fluoxetina 1 mg/kg	7	86,1±4,2	82,3±5,2	81,6±3,4	81,7±4,8	81,1±4,6	81,4±4,7	83±3,8	78,7±3,9
Fluoxetina 3 mg/kg	7	79,4±1,7	78,7±3	75,7±3,7	74,6±4	78,1±3,3	79,6±2,2	73,9±4,2	77,4±2,6
Fluoxetina 10 mg/kg	7	88,4±2,9	88,6±2,4	91,9±2,2	89,7±2,3	90,7±3,6	87,3±4,1	84,7±3,1	87,9±3,9
Paroxetina 1 mg/kg	7	84,7±3,8	88,4±3,1	84,6±4,7	85,7±5,7	87,1±4,6	87,1±4,8	88,1±4,6	83,7±6,5
Paroxetina 3 mg/kg	7	86,3±4,7	92,4±5,1	92,1±3,7	92,1±3,8	89,4±3,9	89,9±5,1	88,3±5,4	80,9±4,3
Paroxetina 10 mg/kg	7	80,6±4,2	103±4,2	106,9±4	105,6±5	103±5,4	100,4±5	100±4,9	91±6

Valores expressos como Média ± E.P.M.

APÊNDICE B - Tabela 2: Valores da FC do grupo controle, fluoxetina 1mg/kg, fluoxetina 3mg/kg, fluoxetina 10mg/kg, paroxetina 1mg/kg, paroxetina 3mg/kg e paroxetina 10mg/kg antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração das drogas teste (n = 7 por grupo).

Grupos	n	Basal	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	50 min
Controle	7	432±25,6	445±23,9	445±24	441±23,8	442±24,2	443±24,6	440±24,1	435±23,3
Fluoxetina 1 mg/kg	7	370±12,1	370±10,4	367±11	372±9,8	367±8,8	365±9,4	371±10,1	364±7,7
Fluoxetina 3 mg/kg	7	385±14,6	370±17,4	371±15	374±14,7	375±15,6	375±13,6	373±14,1	369±9,7
Fluoxetina 10 mg/kg	7	358±7,4	335±7,4	346±8,6	354±7,8	356±8,3	359±7,7	358±8,9	353±7
Paroxetina 1 mg/kg	7	377±8,8	392±17,2	388±12	385±10,3	385±9,6	391±9,6	397±11,5	405±12,9
Paroxetina 3 mg/kg	7	373±11	398±17,5	394±15	394±14,4	394±14,1	388±14,5	392±15,1	383±16,6
Paroxetina 10 mg/kg	7	395±24,7	408±19,2	417±18	428±19,3	432±17,8	436±16,4	439±16,1	441±16

Valores expressos como Média ± E.P.M.

APÊNDICE C - Tabela 3: Valores da FR do grupo controle, fluoxetina 1mg/kg, fluoxetina 3mg/kg, fluoxetina 10mg/kg, paroxetina 1mg/kg, paroxetina 3mg/kg e paroxetina 10mg/kg antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração das drogas teste (n = 7 por grupo).

Grupos	n	Basal	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	50 min
Controle	7	113±7,8	116±9	116±7,3	117±7,9	114±6,4	112±6,1	117±6,3	114±5,9
Fluoxetina 1 mg/kg	7	123±7,7	128±4,8	126±2,6	122±4,8	122±5	122±4,3	122±4,8	122±5,4
Fluoxetina 3 mg/kg	7	136±4,7	131±5	128±5,5	129±4,3	129±4,7	129±5,4	129±5,5	128±5,4
Fluoxetina 10 mg/kg	7	128±12	125±11,8	116±10,9	124±10,8	123±11,8	124±12,1	125±12,2	123±11
Paroxetina 1 mg/kg	7	105±6,3	116±9,5	111±8,9	112±7,8	111±7,6	113±8,1	113±7,8	115±7,9
Paroxetina 3 mg/kg	7	115±8,4	120±8	116±6,4	116±8,1	117±7,5	112±6,4	115±7	115±7,3
Paroxetina 10 mg/kg	7	120±5,9	130±6	127±5,6	131±5,1	135±4,7	134±4,7	135±4,9	129±6,7

Valores expressos como Média ± E.P.M.

APÊNDICE D - Tabela 4: Valores da ANR do grupo controle, fluoxetina 1mg/kg, fluoxetina 3mg/kg, fluoxetina 10mg/kg, paroxetina 1mg/kg, paroxetina 3mg/kg e paroxetina 10mg/kg antes e 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 50 minutos após a administração das drogas teste (n = 7 por grupo).

Grupos	n	Basal	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	50 min
Controle	7	100	99±9,9	91±9	92±7,6	104±15,6	93±10,2	99±12,6	102±13,2
Fluoxetina 1 mg/kg	7	100	89±12,8	88±6,8	92±9,4	97±12,5	92±11,4	97±16,3	99±15,4
Fluoxetina 3 mg/kg	7	100	76±8,5	67±4,5	66±5,4	66±5	66±4,6	65±6,4	64±2,8
Fluoxetina 10 mg/kg	7	100	77±6,5	69±5,4	71±6,1	69±6,6	70±6,9	66±9,4	60±7,2
Paroxetina 1 mg/kg	7	100	75±8	74±5,8	65±5,9	76±7,6	78±8,3	82±8,9	78±15
Paroxetina 3 mg/kg	7	100	61±6,4	65±5,4	70±4	64±2,4	58±6	62±4,8	57±4,5
Paroxetina 10 mg/kg	7	100	60±3,7	69±5,5	67±4,4	63±4,6	60±5,2	59±6,2	57±7,1

Valores expressos como Média ± E.P.M.