

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Participação do gene *HTR1B* no desenvolvimento do transtorno de déficit de atenção e
hiperatividade

Amália Basso de Souza

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção
do grau de Bacharel em Ciências Biológicas

Ituiutaba - MG

Junho - 2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Participação do gene *HTR1B* no desenvolvimento do transtorno de déficit de atenção e
hiperatividade

Amália Basso de Souza

Alexandre Azenha Alves de Rezende

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção
do grau de Bacharel em Ciências Biológicas

Ituiutaba - MG

Junho - 2021

A todas as pessoas que têm sido fundamentais durante meus cinco anos de formação acadêmica, me apoiando, me ajudando e me fazendo ser melhor a cada dia.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por mais um ciclo concluído, pela força e por ser tão maravilhoso em minha vida.

Aos meus pais Elcio e Dirce e minha irmã Amanda, que me apoiaram na dura decisão de estudar a 400 km longe de casa, que estiveram comigo em todo este caminho, aguentaram a saudade por chamadas de vídeo, me deram suporte todo o tempo e são minha força, minha base e os amores da minha vida. A quem eu devo tudo o que sou.

Às minhas melhores amigas Vitória e Maria Laura, aos meus companheiros de graduação André e William, e a todos os meus amigos de Novo Horizonte/SP e Ituiutaba/MG, por todos os momentos, conversas, risadas e acolhimento, por terem tornado este período maravilhoso e cheio de recordações.

À pensão Merendinha, à república Casa da Vó e, principalmente, às repúblicas Arcadia e UFUracão, que foram não só um lar físico, mas também emocional, onde meu carinho e aconchego moraram nesses 5 anos; e à todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para que este caminho fosse leve e cheio de risadas.

Ao meu orientador Prof. Dr. Alexandre Azenha e à Prof. Dra. Luciana Calábria, por toda compreensão, ajuda, carinho e conforto no desenvolvimento deste trabalho. Durante um período difícil para todos, eles se mostraram resilientes e me fizeram ser resiliente também, deixo aqui meu agradecimento por toda a paciência que tiveram.

Agradeço aos membros da banca examinadora: Ms. Alexandre Junio Borges Araujo e Ms. Leonardo Augusto Marson por suas valorosas contribuições e por terem aceito o convite.

E, por fim, mas não menos importante, à UFU e a todo o corpo docente, técnicos e demais servidores, por terem permitido que essa experiência fosse vivida da melhor forma possível dentro da universidade.

RESUMO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) tem origem multifatorial, geralmente revelado na infância e, em alguns casos, acompanha o indivíduo por toda a vida, apresentando sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Dada a sua importância para a saúde pública, diversos estudos vêm sendo realizados buscando sua correlação com a expressão de genes específicos, incluindo o receptor de 5-hidroxitriptamina 1B (*HTR1B*) que expressa um dos receptores de serotonina e é o alvo deste estudo. Dados levantados a partir de biologia computacional revelaram que o *HTR1B* está localizado no cromossomo 6, em 6q14.1, e está intimamente relacionado com transtornos mentais e comportamentais. Sua expressão ocorre em diversos tecidos humanos, com destaque no córtex cerebral que é a região mais afetada no TDAH. A correlação do gene *HTR1B* e o TDAH é explicada pela associação do C861G (polimorfismo de nucleotídeo único) com os sintomas característicos do transtorno, revelando a suscetibilidade dos portadores deste polimorfismo. O alinhamento da sequência de *HTR1B* de *Homo sapiens* revelou alta identidade com espécies de primatas, majoritariamente chimpanzés. Dada a importância do TDAH para os indivíduos acometidos e os prejuízos adquiridos, a continuidade de estudos que relacionem o transtorno e a expressão de *HTR1B* se faz necessária, visando avanços no diagnóstico, tratamento e prevenção.

Palavras-chave: TDAH, receptor de serotonina, biologia computacional, desatenção, hiperatividade.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	7
OBJETIVOS	11
METODOLOGIA	12
RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	26

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) tem origem multifatorial, integrando fatores neurobiológicos, ambientais e genéticos com múltiplos genes associados, sendo comumente revelado na infância, acompanhando o indivíduo por toda a sua vida (ROHDE; HALPERN, 2004).

Defendido por um consenso internacional desenvolvido por médicos e psicólogos de todo o mundo, o TDAH é reconhecido oficialmente pela Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004), a qual aponta a importância de estudos epidemiológicos da doença na população como forma de auxiliar os governos no planejamento de ações em saúde pública (BARATA, 2013; SILVESTRE, 2018).

O TDAH é mais comum em crianças e adolescentes e no seu diagnóstico clínico leva-se em consideração todas as comorbidades do paciente, sendo caracterizado por sintomas de desatenção, inquietude e impulsividade, e classificado em três subtipos, o misto, predominantemente hiperativo e predominantemente desatento (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Por ocorrer em cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014), sendo considerado um problema de saúde pública, e seus sintomas podem comprometer a vida social, escolar e profissional do indivíduo, além da sua própria autoestima (CAPELLINI et al., 2007). Assim, o conhecimento e a informação são imprescindíveis para a melhoria da qualidade de vida e suporte aos portadores do TDAH. Alguns países já iniciaram políticas públicas para promoção da assistência à saúde, priorizando sempre a proteção e a integridade do indivíduo em sociedade (COUTO; DUARTE; DELGADO, 2008).

Na análise molecular do TDAH, Mick e Farone (2008) associaram a forte relação do transtorno com os genes *Dopamine Receptor D4 (DRD4)*, *Dopamine Receptor D5 (DRD5)*, *Dopamine Beta-Hydroxylase (DBH)*, *Synaptosome Associated Protein 25 (SNAP-25)*, *Solute Carrier Family 6 Member 4 (SLC6A4)* e *5-Hydroxytryptamine Receptor 1B (HTR1B)*, e uma baixa relação com *Carrier Family 6 Member 4 (SLC6A3)*. A partir da recorrência dos sintomas no TDAH, Topczewski (2014) sugere alterações nos neurotransmissores cerebrais, principalmente a noradrenalina, serotonina e dopamina.

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) está amplamente distribuída em todo o sistema nervoso central, revelando-se essencial para o funcionamento de diversas regulações fisiológicas, como o controle cognitivo, o processamento sensorial, a aprendizagem e memória, e a regulação das emoções (LIY-SALMERON; MENESES, 2007; MILLAN et al., 2008), sendo estes fatores relacionados diretamente ao TDAH, uma vez que essas atividades fisiológicas estão correlacionadas com os sintomas característicos do transtorno de atenção (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Além disso, vários transtornos mentais ou comportamentais, como a esquizofrenia e a depressão, estão ligados à disfunção da expressão de 5-HT (XIA et al., 2020).

Este neurotransmissor foi inicialmente descoberto em 1937 no trato gastrointestinal pelo cientista italiano Vittorio Erspamer, como uma substância das células enterocromafins, chamada de enteramina, responsável pela contração da mucosa lisa (ERSPAMER; ASERO, 1952). Porém, a mesma substância foi também isolada e caracterizada em 1948 por Rapport, Green e Page (1948a; 1948b; 1948c). O isolamento da 5-HT ocorreu após décadas de investigações que tinham como objetivo caracterizar uma substância vasoconstritora supostamente presente em plaquetas (JANEWAY; RICHARDSON; PARK, 1918; REID; BICK, 1942; ZUCKER, 1944). Em 1952, Vittorio Erspamer finalmente conseguiu demonstrar que a enteramina e a 5-HT eram a mesma substância (REID; RAND, 1952).

A síntese de 5-HT no corpo humano é iniciada a partir do precursor triptofano (Figura 1). Esse aminoácido é convertido em 5-hidroxitriptofano pela ação da enzima triptofano hidroxilase, passando por uma descarboxilação pela ação de uma *L-aromatic amino acid decarboxylase* (AAAD) produzindo 5-HT (Li et al., 2018), a qual se distribui por todo sistema nervoso central (RANG et al., 2016).

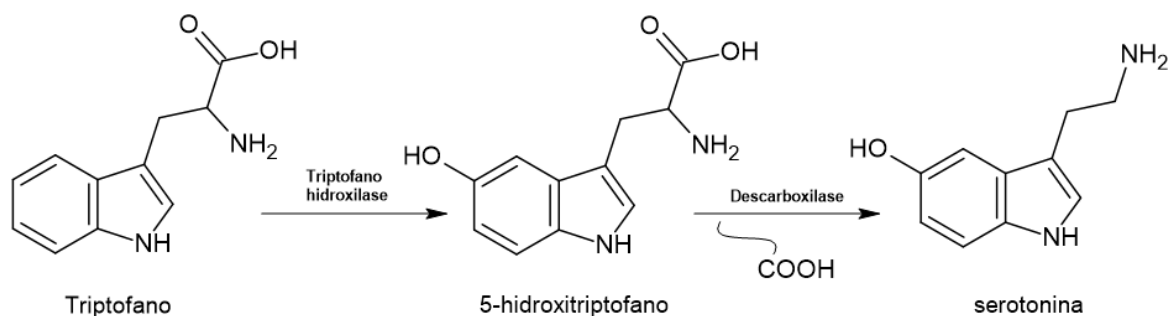


Figura 1: Via de produção da serotonina. *Fonte:* Os autores.

Assim, como a síntese, a neurotransmissão serotoninérgica é de extrema complexidade, isso devido aos diversos receptores nos quais a 5-HT se liga (Figura 2). Sete classes já foram descritas, sendo elas: 5-HT₁ (1A, 1B, 1D, 1E e 1F), 5-HT₂ (2A, 2B e 2C), 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅ (5A e 5B), 5-HT₆ e 5-HT₇ (ZIFA; FILLION, 1992).

Por funcionarem como receptores, autorreceptores e também como heterorreceptores, os 5-HTR podem modular a liberação de dopamina influenciando os comportamentos mediados por este neurotransmissor, sendo relevante em indivíduos com TDAH (QUIST et al., 2003). Além disso, mutações no *HTR1B* podem afetar a expressão e a estrutura destes receptores contribuindo para o desenvolvimento do transtorno (HAWI et al., 2002).

O receptor HTR1B possui papel essencial na regulação da síntese e liberação de serotonina, sendo que diversos polimorfismos no seu gene estão relacionados intimamente aos transtornos mentais e comportamentais (XIA et al., 2020). Estudos têm associado o gene

HTR1B à desatenção e à hiperatividade-impulsividade (BIDWELL et al., 2017), bem como ao comportamento agressivo (HAWI et al., 2002).

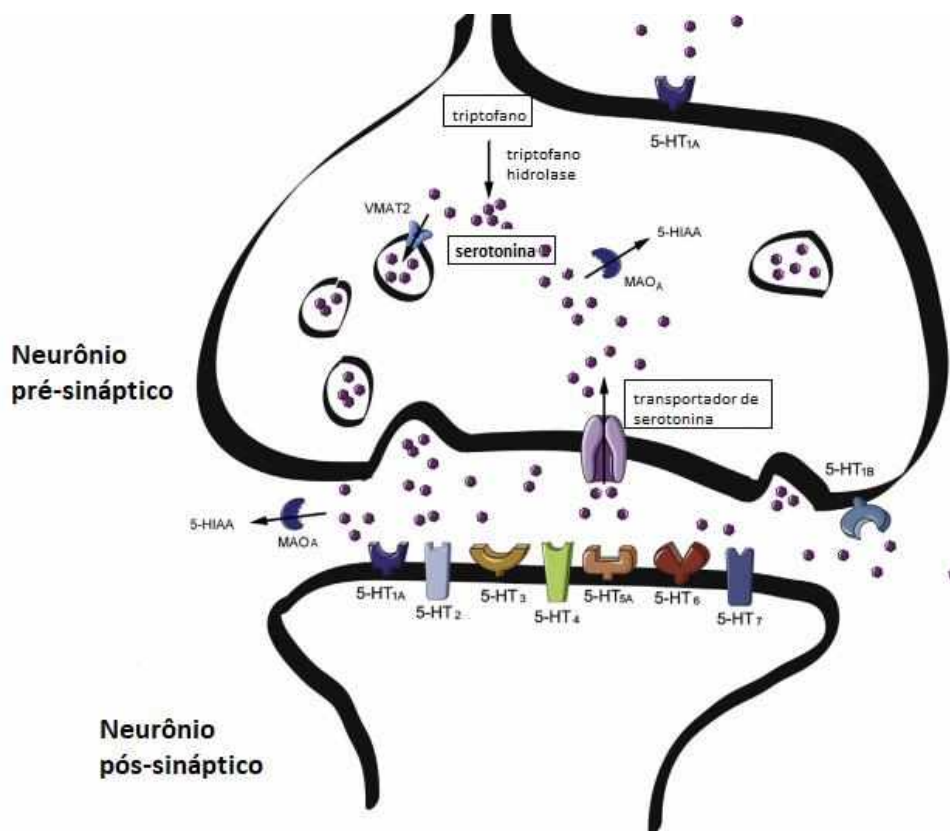


Figura 2: Esquema de sinapse serotoninérgica nos neurônios pré e pós sinápticos. VMAT2 - transportador 2 de monoamina vesicular; 5-HIAA - ácido 5-hidroxiindolacético; MAOA - monoamina oxidase A; 5-HT - receptor de 5-hidroxitriptamina (1A, 1B, 2, 3, 4, 5A, 6, 7).

Fonte: Adaptado de O'Leary; Codagnone; Cryan (2020).

A associação do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) C861G no *HTR1B* com o TDAH revelou a suscetibilidade gênica ao transtorno (ICKOWICZ et al., 2006). Isso é, ocorre uma transmissão preferencial e supertransmissão paterna do alelo 861G para a prole com TDAH (HAWI et al., 2002; QUIST et al., 2003; ICKOWICZ et al., 2006). No entanto, por ser improvável que este polimorfismo altere a estrutura do receptor, é possível que outra variante na sequência codificadora ou reguladora esteja em desequilíbrio de ligação com o C861G, podendo colaborar com o desenvolvimento do TDAH (HAWI et al., 2002). Assim, Quist et al.

(2003) indicam que os genes de receptores de 5-HT, principalmente o *HTR1B*, podem ser importantes fatores de risco para o desenvolvimento de TDAH.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar o perfil de expressão do gene *HTR1B* no sistema nervoso central correlacionando com o transtorno do déficit de atenção com hiperatividade.

Objetivos específicos

- Revelar as características do *HTR1B* de *Homo sapiens*;
- Analisar a identidade do *HTR1B* de *Homo sapiens* com outros primatas; e
- Descrever a expressão de *HTR1B* no sistema nervoso central e correlacionar com o transtorno do déficit de atenção com hiperatividade.

METODOLOGIA

Estudo exploratório e descritivo foi realizado no período de Março a Junho de 2021, baseando-se em revisão bibliográfica e no uso de ferramentas de biologia computacional para obtenção de dados sobre o TDAH e o gene *HTR1B*.

A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados Google Scholar, SciELO, PubMed e Periódicos Capes utilizando como entrada as seguintes palavras-chave: “TDAH”, “transtorno de déficit de atenção com hiperatividade”, “HTR1B”, “receptor”, “5-hidroxitriptamina”, “serotonina”, “neurotransmissor” e “bioinformática”, e seus correspondentes em inglês. Além do termo “and” para incorporar a busca.

A localização cromossômica do *HTR1B* e a sua sequência de nucleotídeos foram obtidas a partir do banco de dados NCBI - *National Center of Biotechnology Information* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) e no UniProtKB - *UniProt Knowledgebase* (<https://www.uniprot.org/>).

As plataformas UniProtKB, EMBL-EBI - *European Molecular Biology Laboratory* (<https://www.ebi.ac.uk/>) e The Human Protein Atlas (<https://www.proteinatlas.org/>) foram utilizadas para a descrição da localização de expressão em diferentes tecidos e órgãos.

A plataforma CELLO: *Subcellular Localization Predictive System* (<http://cello.life.nctu.edu.tw/>) foi consultada para obter informações sobre a localização celular da expressão de *HTR1B* a partir da sequência FASTA, restringindo para organismos primatas.

A construção dos alinhamentos locais, a análise de identidade e grau de similaridade foram feitas utilizando a ferramenta BLAST - *Basic Local Alignment Search Tool* (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), selecionando a opção “*Nucleotide>Nucleotide*”, e seguindo como “*Nucleotide collection (nr/nt)*” no tópico “*Database*”, sem inserir códigos no tópico “*Organism*” para que não houvesse exclusão de nenhuma espécie a título de

comparação. Nesta análise, a identidade (%) revelou a quantidade de *matches* entre as sequências e o valor estatístico (*E-value*) apareceu zerado em todas as espécies, considerando somente valor de identidade superior ou igual a 99%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A serotonina (5-HT) apresenta um papel essencial em diversas atividades fisiológicas, como a cognição, a atividade locomotora, regulação do sono, da dor e da agressão, inclusive atuando como neurotransmissor em comportamentos hiperativos e impulsivos presentes no TDAH (ICKOWICZ et al., 2006).

O gene *HTR1B* codifica o receptor 5-hidroxitriptamina 1B que desempenha importante papel no sistema da 5-HT, estando amplamente ligado às atividades cerebrais e aos transtornos mentais e comportamentais (XIA et al., 2020). Apesar do nome oficial ser receptor de 5-hidroxitriptamina 1B, é também encontrado na literatura como serotonina acoplada à proteína G, receptor beta de serotonina 1D e receptor de serotonina 1B (NCBI, 2021a). Quanto às siglas, a oficial é *HTR1B*, porém também são utilizadas 5-HT1B, HTR1D2, 5-HT-1B, 5-HT1DB, 5-HT-1D-beta, S12 (NCBI, 2021a).

Identificado pela primeira vez em 1992 por cinco grupos diferentes usando clonagem de um novo gene do receptor 5-HT obtido a partir do DNA genômico, o gene *HTR1B* foi detectado por homologia com o HTR1D humano. Estes estudos identificaram que o gene *HTR1B* não possuía íntrons (HAMBLIN et al., 1992; MOCHIZUKI et al., 1992; DEMCHYSHYN et al., 1992; WEINSHANK et al., 1992), estando localizado no cromossomo 6 (DEMCHYSHYN et al., 1992) em 6q13 (JIN et al., 1992). Além disso, o receptor possui características de um receptor ligado à proteína G (HAMBLIN et al., 1992; JIN et al., 1992; MOCHIZUKI et al., 1992), codificando uma proteína de 390 aminoácidos (HAMBLIN et al., 1992; MOCHIZUKI et al., 1992; DEMCHYSHYN et al., 1992).

Vários estudos têm correlacionado a expressão do *HTR1B* com o TDAH nos mais diferentes métodos experimentais (HAWI et al., 2002; QUIST et al., 2003; ICKOWICZ et al., 2006; BIDWELL et al., 2017; XIA et al., 2020). Bidwell et al. (2017) associaram fortemente

um *locus* deste gene com a desatenção e revelaram tendência de associação com hiperatividade-impulsividade. Da mesma forma, Xia et al. (2020), Quist et al. (2003) e Hawi et al. (2002) associaram o gene *HTR1B* com a hiperatividade e agressividade, enquanto Ickowicz et al. (2006) apontaram que a 5-HT e seus genes possuem papel mediador nesses sintomas do TDAH.

Esses dados são possivelmente explicados pela relação que a 5-HT tem sobre a dopamina, a qual é o principal componente envolvido no TDAH (QUIST et al., 2003), visto que neurônios serotoninérgicos regulam a liberação da dopamina e o disparo dos neurônios (ZENI, 2006). Isso é, os efeitos do gene *HTR1B* sobre a dopamina interferem diretamente sobre os sintomas desse transtorno, pois alterações no receptor podem causar desequilíbrio na relação serotonina-dopamina no cérebro (QUIST et al., 2003), uma vez que disfunções no sistema serotoninérgico resultam em problemas e afetam comportamentos mediados pelo sistema dopaminérgico (GUIMARÃES, 2006). Por fim, Hawi et al. (2002) postularam que mutações em *HTR1B* que afetem sua estrutura ou expressão são contribuintes para o desenvolvimento do TDAH.

A sequência de nucleotídeos (Tabela 1) do *HTR1B* de *Homo sapiens* foi obtida no NCBI (2021a). Apesar de Jin et al. (1992) terem descrito a localização do gene como 6q13, atualmente já se sabe que a localização é 6q14.1 (NCBI, 2021a) (Figura 3), possuindo 2.568 nucleotídeos (Tabela 1). Dados do UniProtKB (P28222) revelaram quatro variantes dbSNP, sendo elas rs130060, rs130061, rs130063 e rs130064, indicando substituição dos aminoácidos fenilalanina por cisteína na posição 124, fenilalanina por leucina na posição 219, isoleucina por valina na posição 367 e glutamato por lisina na posição 374 (UNIPROTKB, 2021). Ickowicz et al. (2006), Quist et al. (2003) e Hawi et al. (2002) sugeriram suscetibilidade gênica ao TDAH ao observarem relação entre o SNP C861G do gene *HTR1B* e esse transtorno, indicando a substituição do aminoácido fenilalanina por cisteína na posição 124, além de duas substituições sinônimas e uma deleção na região flanqueadora 5', concordando com dados do UniProtKB (2021).

Tabela 1: Características do gene *HTR1B*, incluindo códigos de acesso, nome de descrição e sequência de nucleotídeos

Códigos de acesso	Nome	Sequência de nucleotídeos
<p>NCBI: 3351 UniProtKB: P28222</p>	<p>5- <i>hydroxytrypt amine receptor 1B</i></p>	<p>>NC_000006.12:c77463491-77460924 Homo sapiens chromosome 6, GRCh38.p13 Primary Assembly aaacctgcatcgccacggctcctccgccctcctctcgtccgctccatgccaaga gctgctcggagctggggcgaggagagccatggaggaaccgggtgctcagt gctcctccaccgcccggctccgagacctgggtcctcaagccaacttatc ctctgctccctcccaaaactgcagcgccaaggactacattaccaggactccatc ccctaccctggaaagactgctggtatgctattggcgctcatcacctggccaccac gctctcaatgcctttgtgattgccacagtgtaccggaccggaaactgcacacc cggtaactacctgatgcctctctggcggtcaccgacctgctgtgtccatcctggt gatgccatcagcaccatgtacactgtcaccggcgcgtggacactggccagggtg gtctgtgacttctggctgctcggacatcactgttgactgcctccatcctgcacctc tgtgtcatcgccctggaccgctactggccatcacggacgcccgtggagtactcagc taaaggactccaagagggcgggcgtatgatcgcgctggtgtgggtcttctcca tctctatcctgctgccgcccctctctggcgtcaggtaaggccgaagaggaggtgt cggaatgctggtgaacaccgaccacatcctctacacggtctactccacgggtggg tgcttctactccccaccctgctcctcatcgccctctatggccgcatctacgtagaag cccgctcccggatttgaacagacgccaacaggaccgggaagcgcttgacc gagcccagctgataaccgactccccgggtccacgtcctcctggtcacctctattaac tcgcggttcccagctgcccagcgaatccggatcctctgtgtatgtgaaccaagt caaagtgcgagctccgacgcccctgctggaaaagaagaactcatggccgctag ggagcgcaagaccaccaagaccctagggatcatttgggagccttattgtgtgtg gctacccttctcatcatcctccatgtatgctatctgcaaagatgctgctggttcca cctagccatcttgaacttctcacatggctgggctatctcaactcccctcaacccca taatctataccatgtccaatgaggactttaaacaagcattccataaactgatacgttt aagtgcacaagttgacttccggttgactgggctgcctaaagcacttggggga ccaagttgtctggtccacaggtaggctgaatcttctcgggttctgggtcccag cgaggctctctcctgggcaagggcaatggatcctgagaagccagaatagctct gagagagagctcgaagagagaagttgaaactaaatgtagagcttcccctgcc aggaggagctcacttctcctcccaagccccgggctcagcactgacctgcccgg cagccaatcccaagggggtgcaactttaaaaaattgataatggaaggaatcc ctgcccctgcttggatcgtggataatgccactagaagcagtgactgttaattgtgt ctgaagcctgtctgagacagatctacatacagcctggcagctactgaactgagcgc ttaatgccctgtgttttgggggagaacttgtgttacagcttaattaaagaacagtta cttggcatcattcagcttctccttttctatttaaactggttggagaaactgtggatt gggtctcaaaccctatgtgtggctggatggcgagagaaactgaagagtaa cagcaaaattctgatgctgagatctctattttattatactgaaactataggggtgg gtgggtgggaatgggagatgaggagtgtaaactgagaatcaacacctatgattgt ttgtttctgcagattacaattttgtaattcctgttttagcgattgtcaagccaaactta acaacaaaccattatgtgtgctagtgcgaagtctgcagactgcttatttttctct aattcatgtacctgtcactttacacatttaaatcccataaatgaagggtatgatggg tgactcagcccacactgctgctatatttctactaatgcaattggtaaaaccgattagt attggaaatatactgttcttaacaagaaaagtgctttatttctatccaatttagtgag atgtgaaggagactgatgacatggggatagttcttacacaattgaggaatgggggtg ggggcaataggaggatgtatatttgaactgtaaaaaaacttaaaatgcatgaaac tttctctgatagctattgcactccttccatctgtgattcctgtgtgtaacataata agaaaccaagagaactatcttcttccagaaaccttaaaaatacagttaaaggg ccctaaaaacgatattgaaaagaaaataaactgtttctttt</p>

Fonte: Os autores. Tabela construída com dados extraídos do NCBI (2021a).

A expressão do gene *HTR1B* está descrita no córtex cerebral, corpo estriado, amígdala, medula, hipocampo, núcleo caudado e putâmen, enquanto a proteína é principalmente encontrada nas células do músculo liso da artéria cerebral (UNIPROTKB, 2021), mas também no rombencéfalo, lobo frontal cerebral, hipófise, diencéfalo e mesencéfalo (EMBL-EBI, 2021), e abundantemente expresso no músculo estriado (JIN et al., 1992). Dados obtidos no *The Human Protein Atlas* (2021) apontam expressão do *HTR1B* no cérebro, estômago e placenta, com destaque nas regiões do gânglio basal, córtex, ponte, medula e hipotálamo.

Apesar do córtex não possuir a maior expressão de *HTR1B* dentre as regiões do cérebro, essa é a mais afetada no TDAH (LIU et al., 2017). Liu et al. (2017) observaram padrão de afinamento cortical em pacientes com TDAH, com foco nas regiões frontal e temporal, as quais incluem áreas criticamente relacionadas aos mecanismos de atenção. As regiões temporal inferior esquerdo, orbitofrontal esquerdo e medial direito, além da frontal superior bilateral revelaram menor espessura cortical, indicando papel importante na patogênese do TDAH. Além disso, a conectividade funcional aumentada no córtex frontal superior obteve relação positiva com a hiperatividade e a impulsividade. Anormalidades em estruturas subcorticais, como o gânglio basal, região importante no controle da atenção, também têm sido observadas em estudos de imagem (HAWI et al., 2002).



Figura 3: Localização cromossômica do gene *HTR1B*, com destaque em caixa vermelha.

Fonte: ENSEMBL (2021).

Dados levantados a partir da plataforma CELLO utilizando sequência do gene *HTR1B* revelaram a localização celular na membrana plasmática como região celular prevalente (score 4.928). Wang et al. (2013) relataram a localização dos receptores *HTR1B* na membrana

plasmática como um feixe canônico de sete α -hélices transmembranares, característico dos receptores pertencentes à família GPCR (SARKAR et al., 2020).

O alinhamento da sequência de nucleotídeos do *HTR1B* de *Homo sapiens* com outras espécies, bem como a frequência de identidade (%), os dados de *E-value*, os códigos de acesso e descrição das espécies, incluindo pares de base (bp) estão contidos na Tabela 2. É possível observar similaridade com outros depósitos de *Homo sapiens* deste mesmo receptor, porém com menor quantidade de pares de bases. Além disso, os alinhamentos revelaram maior identidade entre a sequência de *Homo sapiens* e as de espécies de primatas, como *Macaca silenus*, *M. nigra*, *M. sylvanus*, *M. nemestrina* e *M. mulatta*, todos com 97,04%, e mais de um depósito para as espécies *M. sylvanus*, *M. nemestrina* e *M. mulatta*.

Tabela 2: Identidade do alinhamento da sequência de nucleotídeos do receptor de serotonina HTR1B de *Homo sapiens* com outras espécies

Espécies (nome popular)	E-value	Identidade (%)	Acesso	Descrição (pares de base)
<i>Homo sapiens</i> (homem)	0.0	100	NM_000863.3	<i>Homo sapiens</i> 5-hydroxytryptamine receptor 1B (HTR1B), mRNA (2,568 bp)
<i>Homo sapiens</i> (homem)	0.0	100	M75128.1	Human serotonin 1Db receptor (HTR1D) gene, complete cds (1,959 bp)
<i>Homo sapiens</i> (homem)	0.0	99,86	M89478.1	Human 5-HT1B serotonin receptor gene (1,749 bp)
<i>Homo sapiens</i> (homem)	0.0	99,77	D10995.1	<i>Homo sapiens</i> gene for serotonin 1B receptor, complete cds (2,635 bp)

<i>Homo sapiens</i> (homem)	0.0	99,77	AK290080.1	<i>Homo sapiens</i> cDNA FLJ77883 complete cds, highly similar to Human gene for serotonin 1B receptor (2,021 bp)
<i>Homo sapiens</i> (homem)	0.0	99,75	M83180.1	Human serotonin receptor gene, complete cds (2,287 bp)
<i>Homo sapiens</i> (homem)	0.0	99,72	M84986.1	Human DNA sequence from 5-hydroxytryptamine 1B receptor region (1,912 bp)
<i>Macaca silenus</i> (macaco-cauda-de-leão)	0.0	97,04	KC862501.1	<i>Macaca silenus</i> isolate Msil serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca nigra</i> (macaco-de-crista das Celebes)	0.0	97,04	KC862500.1	<i>Macaca nigra</i> isolate Mnig serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca sylvanus</i> (macaco-de-gibraltar)	0.0	97,04	KC862493.1	<i>Macaca sylvanus</i> isolate Msyl01 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,110 bp)
<i>Macaca nemestrina</i> (macaco-de-cauda-de-porco)	0.0	97,04	KC862487.1	<i>Macaca nemestrina</i> isolate Mnem01 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	97,04	KC862456.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mmul01 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)

<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	97,04	KC862465.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mul15 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca cyclopis</i> (macaco de Taiwan)	0.0	96,98	KC862499.1	<i>Macaca cyclopis</i> isolate Mcyc serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca sylvanus</i> (macaco-de-gibraltar)	0.0	96,98	KC862495.1	<i>Macaca sylvanus</i> isolate Msyl04 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,110 bp)
<i>Macaca nemestrina</i> (macaco-de-cauda-de-porco)	0.0	96,98	KC862491.1	<i>Macaca nemestrina</i> isolate Mnem05 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca nemestrina</i> (macaco-de-cauda-de-porco)	0.0	96,98	KC862490.1	<i>Macaca nemestrina</i> isolate Mnem04 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	96,98	KC862474.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mul26 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	96,98	KC862457.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mmul02 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca sylvanus</i> (macaco-de-gibraltar)	0.0	96,98	KC862494.1	<i>Macaca sylvanus</i> isolate Msyl03 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,110 bp)

<i>Macaca fascicularis</i> (macaco-comedor-de-caranguejo)	0.0	96,98	KC862480.1	<i>Macaca fascicularis</i> isolate Mfas06 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	96,98	KC862464.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mul14 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca fascicularis</i> (macaco-comedor-de-caranguejo)	0.0	96,95	KC862477.1	<i>Macaca fascicularis</i> isolate Mfas03 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,036 bp)
<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	96,92	KC862467.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mul18 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,088 bp)
<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	96,92	KC862460.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mul06 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca nemestrina</i> (macaco-de-cauda-de-porco)	0.0	96,92	KC862492.1	<i>Macaca nemestrina</i> isolate Mnem serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca nemestrina</i> (macaco-de-cauda-de-porco)	0.0	96,92	KC862489.1	<i>Macaca nemestrina</i> isolate Mnem03 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca nemestrina</i> (macaco-de-cauda-de-porco)	0.0	96,92	KC862488.1	<i>Macaca nemestrina</i> isolate Mnem02 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)

<i>Macaca fascicularis</i> (macaco-comedor-de-caranguejo)	0.0	96,92	KC862476.1	<i>Macaca fascicularis</i> isolate Mfas01 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	96,92	KC862473.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mul25 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	96,92	KC862466.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mul16 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,088 bp)
<i>Macaca fascicularis</i> (macaco-comedor-de-caranguejo)	0.0	96,92	KC862485.1	<i>Macaca fascicularis</i> isolate Mfas11 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,088 bp)
<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	96,92	KC862461.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mul07 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	96,85	KC862462.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mul09 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	96,85	KC862463.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mul13 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	96,85	KC862459.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mul05 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)

<i>Macaca fascicularis</i> (macaco-comedor-de-caranguejo)	0.0	96,85	KC862482.1	<i>Macaca fascicularis</i> isolate Mfas08 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca fascicularis</i> (macaco-comedor-de-caranguejo)	0.0	96,85	KC862479.1	<i>Macaca fascicularis</i> isolate Mfas05 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca fascicularis</i> (macaco-comedor-de-caranguejo)	0.0	96,85	KC862484.1	<i>Macaca fascicularis</i> isolate Mfas10 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,088 bp)
<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	96,85	KC862471.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mul23 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,088 bp)
<i>Macaca fuscata</i> (macaco-japonês)	0.0	96,85	KC862445.1	<i>Macaca fuscata</i> isolate Mfus1 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca mulatta</i> (macaco-rhesus)	0.0	96,79	KC862458.1	<i>Macaca mulatta</i> isolate Mmul03 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca fascicularis</i> (macaco-comedor-de-caranguejo)	0.0	96,79	KC862483.1	<i>Macaca fascicularis</i> isolate Mfas09 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca assamensis</i> (macaco-de-Assam)	0.0	96,79	KC862498.1	<i>Macaca assamensis</i> isolate Mass serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)

<i>Macaca fuscata</i> (macaco-japonês)	0.0	96,79	KC862447.1	<i>Macaca fuscata</i> isolate Mfus3 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca fascicularis</i> (macaco-comedor-de-caranguejo)	0.0	96,73	KC862478.1	<i>Macaca fascicularis</i> isolate Mfas04 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca fuscata</i> (macaco-japonês)	0.0	96,73	KC862448.1	<i>Macaca fuscata</i> isolate Mfus4 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)
<i>Macaca fuscata</i> (macaco-japonês)	0.0	96,67	KC862452.1	<i>Macaca fuscata</i> isolate Mfus8 serotonin receptor type 1B (HTR1B) gene, complete cds (2,109 bp)

Fonte: Os autores. Tabela construída a partir de dados obtidos no Blastn (NCBI, 2021b).

Anbazhagan et al. (2010) relataram homologia entre os receptores 5-HT de humanos e primatas, com um total de 32 resíduos de aminoácidos idênticos entre as duas sequências. Além disso, o chimpanzé possui 100% de identidade de *HTR1B*, *HTR1F* e *HTR7* quando comparado com a sequência de humanos. Ainda, os autores indicaram que humanos e outros primatas não humanos apresentam diferenças em certos parâmetros como o tamanho do cérebro, padrões e densidade de expressão gênica, modificações no RNA e interações gene-ambiente. Assim, apesar do alto nível de conservação do *HTR1B*, isso não resulta diretamente que esse gene possui função semelhante entre as espécies analisadas.

CONCLUSÃO

Dados levantados a partir da revisão de literatura e utilizando diferentes ferramentas de biologia computacional possibilitaram descrever características sobre a função e estrutura do gene *HTR1B* e sua relação com o TDAH.

O gene *HTR1B* não possui íntrons, está localizado em 6q14.1, possui 2.568 nucleotídeos e codifica o receptor 5-hidroxitriptamina 1B, o qual é traduzido em 390 resíduos de aminoácidos, compondo uma estrutura proteica localizada prevalentemente na membrana plasmática, com sete α -hélices transmembranares. O receptor HTR1B desempenha importante papel no sistema da serotonina, atuando como modulador envolvido em atividades cerebrais, bem como nos transtornos mentais e comportamentais. A expressão do gene *HTR1B* está descrita em diversas regiões do corpo humano, incluindo o cérebro destacando o córtex cerebral, região mais afetada no TDAH.

A associação do *HTR1B* com o TDAH é tida pela alta relação da expressão do gene com os sintomas padrão do transtorno, a desatenção e a hiperatividade-impulsividade, além da correlação observada entre o polimorfismo de nucleotídeo único C861G do gene com tais sintomas. Assim, mutações no gene *HTR1B* que alterem sua estrutura ou expressão podem contribuir para o desenvolvimento do TDAH.

Por fim, a análise da identidade de *HTR1B* de *H. sapiens* comparada a outros organismos revela 100% de identidade com chimpanzés. No entanto, a ausência de evidências deixa dúvidas se o gene possui função semelhante nas espécies avaliadas.

Dada a importância do TDAH para os indivíduos acometidos por este transtorno e os prejuízos adquiridos, é importante a continuidade de estudos que o relacione com a expressão de *HTR1B* visando descobertas que contribuam para o seu diagnóstico, tratamento e até prevenção.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 948 p. Disponível em: <http://www.niip.com.br/wp-content/uploads/2018/06/Manual-Diagnostico-e-Estatistico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5-1-pdf.pdf>. Acesso em: 24 maio 2021.
- ANBAZHAGAN, P.; PURUSHOTTAM, M.; KUMAR, H. B. K.; MUKHERJEE, O.; JAIN, S.; SOWDHAMINI, R. Phylogenetic analysis and selection pressures of 5-HT receptors in human and non-human primates: receptor of an ancient neurotransmitter. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 27, n. 5, p. 581-598, abr. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2010.10508573>.
- BARATA, R. B. Epidemiologia e políticas públicas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, n. 1, p. 3-17, mar. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-790x2013000100001>.
- BIDWELL, L. C.; GRAY, J. C.; WEAVER, J.; PALMER, A. A.; WIT, H.; MACKILLOP, J. Genetic influences on ADHD symptom dimensions: examination of a priori candidates, gene-based tests, genome-wide variation, and SNP heritability. **American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 174, n. 4, p. 458-466, maio 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.32535>.
- CAPELLINI, S. A.; FERREIRA, T. L.; SALGADO, C. A.; CIASCA, S. M. Desempenho de escolares bons leitores, com dislexia e com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade em nomeação automática rápida. **Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v. 12, n. 2, p. 114-119, jun. 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-80342007000200008>.

COUTO, M. C. V.; DUARTE, C. S.; DELGADO, P. G. G. A saúde mental infantil na saúde pública brasileira: situação atual e desafios. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 30, n. 4, p. 390-398, dez. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462008000400015>.

DEMCHYSHYN, L.; SUNAHARA, R. K.; MILLER, K.; TEITLER, M.; HOFFMAN, B. J.; KENNEDY, J. L.; SEEMAN, P.; VAN TOL, H. H.; NIZNIK, H. B. A human serotonin 1D receptor variant (5HT1D beta) encoded by an intronless gene on chromosome 6. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 89, n. 12, p. 5522-5526, jun. 1992. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.89.12.5522>.

EMBL-EBI, European Molecular Biology Laboratory - European Bioinformatics Institute. **Gene & protein summary for HTR1B**. 2021. Disponível em: <https://www.ebi.ac.uk/ebisearch/s4/summary/molecular?tab=expression&term=htr1b&spine=molecular&classification=9606&tid=nameOrgENSG00000135312>. Acesso em: 29 mar. 2021.

ENSEMBL. **Cromossomo 6: 77.460.924-77.463.491**. 2021. Disponível em: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000135312;r=6:77460924-77463491;t=ENST00000369947. Acesso em: 11 mar. 2021.

ERSPAMER, V.; ASERO, B. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-Hydroxytryptamine. **Nature**, v. 169, n. 4306, p. 800-801, maio 1952. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/169800b0>.

GUIMARÃES, A. P. M. **Estudo de associação com genes candidatos do sistema serotoninérgico em crianças afetadas com o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)**. 2006. 63f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006. HAMBLIN, M. W.; METCALF, M. A.; MCGUFFIN, R. W.; KARPELLS, S. Molecular cloning and functional characterization of a human 5-HT1B serotonin receptor: a homologue of the

- rat 5-HT_{1B} receptor with 5-HT_{1D}-like pharmacological specificity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 184, n. 2, p. 752-759, abr. 1992. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0006-291x\(92\)90654-4](http://dx.doi.org/10.1016/0006-291x(92)90654-4).
- HAWI, Z.; DRING, M.; KIRLEY, A.; FOLEY, D.; KENT, L.; CRADDOCK, N.; ASHERSON, P.; CURRAN, S.; GOULD, A.; RICHARDS, S.; LAWSON, D.; PAY, H.; TURIC, D.; LANGLEY, K.; OWEN, M.; O'DONOVAN, M.; THAPAR, A.; FITZGERALD, M.; GILL, M. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT_{1B} receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. **Molecular Psychiatry**, v. 7, n. 7, p. 718-725, ago. 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001048>.
- ICKOWICZ, A.; FENG, Y.; WIGG, K.; QUIST, J.; PATHARE, T.; ROBERTS, W.; MALONE, M.; SCHACHAR, R.; TANNOCK, R.; KENNEDY, J. L.; BARR, C. L. The serotonin receptor HTR_{1B}: gene polymorphisms in attention deficit hyperactivity disorder. **American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 144, n. 1, p. 121-125, set. 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.30398>.
- JANEWAY, T. C.; RICHARDSON, H. B.; PARK, E. A. Experiments on the vasoconstrictor action of blood serum. **Archives of Internal Medicine**, v. 21, n. 5, p. 565-571, maio 1918. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1918.00090100002001>.
- JIN, H.; OKSENBERG, D.; ASHKENAZI, A.; PEROUTKA, S. J.; DUNCAN, A. M.; ROZMAHEL, R.; YANG, Y.; MENGOD, G.; PALACIOS, J. M.; O'DOWD, B. F. Characterization of the human 5-hydroxytryptamine_{1B} receptor. **Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 9, p. 5735-5738, mar. 1992. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)42612-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9258(18)42612-9).
- LI, Y.; LV, Y.; BIAN, C.; YOU, X.; DENG, L.; SHI, Q. A comparative genomic survey provides novel insights into molecular evolution of l-aromatic amino acid decarboxylase

- in vertebrates. **Molecules** v. 23, n. 4, 917 (p. 1-16), abr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23040917>.
- LIU, T.; CHEN, Y.; LI, C.; LI, Y.; WANG, J. Altered brain structural networks in attention deficit/hyperactivity disorder children revealed by cortical thickness. **Oncotarget**, v. 8, n. 27, p. 44785-44799, jan. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.14734>.
- LIY-SALMERON, G; MENESES, A. Role of 5-HT1-7 receptors in short - and long - term memory for an autoshaping task: intrahippocampal manipulations. **Brain Research**, v. 1147:p. 140-147, maio 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.02.007>
- MICK, E.; FARAONE, S. V. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, v. 17, n. 2, p. 261-284, abr. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2007.11.011>.
- MILLAN, M; MARIN, P; BOCKAERT, J; MANNOURYLACOUR, C. Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 29, n. 9, p. 454-464, set. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2008.06.007>.
- MOCHIZUKI, D.; YUYAMA, Y.; TSUJITA, R.; KOMAKI, H.; SAGAI, H. Cloning and expression of the human 5-HT1B-type receptor gene. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 185, n. 2, p. 517-523, jun. 1992. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0006-291x\(92\)91655-a](http://dx.doi.org/10.1016/0006-291x(92)91655-a).
- NCBI, National Center of Biotechnology Information. **HTR1B 5-hydroxytryptamine receptor 1B [Homo sapiens (human)]**. 2021a. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3351>. Acesso em: 08 mar. 2021.
- NCBI, National Center of Biotechnology Information. **BLAST Basic Local Alignment Search Tool**. 2021b. Disponível em: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>. Acesso em: 22 mar. 2021.

O'LEARY, O. F.; CODAGNONEL, M. G.; CRYANL, J. F. Revisiting the behavioral genetics of serotonin: relevance to anxiety and depression. **Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin**, v. 31, n. 38, p. 665-709, 2020. DOI: 10.1016/B978-0-444-64125-0.00038-4.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Prevention of mental disorders: effective interventions and policy options, 2004. Disponível em: https://www.who.int/mental_health/evidence/en/prevention_of_mental_disorders_sr.pdf. Acesso em 15 jun. 2021.

QUIST, J. F.; BARR, C. L.; SCHACHAR, R.; ROBERTS, W.; MALONE, M.; TANNOCK, R.; BASILE, V. S.; BEITCHMAN, J.; KENNEDY, J. L. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 98-102, jan. 2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001244>.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER R. J.; HENDERSON G. **Farmacologia**. 8. ed. London: Elsevier, 2016. 784 p. Disponível em: <https://cssjd.org.br/imagens/editor/files/2019/Abril/Farmacologia.pdf>. Acesso em: 06 maio 2021.

RAPPORT, M. M.; GREEN, A. A.; PAGE, I. H. Crystalline serotonin. **Science**, v. 108, n. 2804, p. 329-330, 1948a.

RAPPORT, M. M.; GREEN, A. A.; PAGE, I. H. Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum. **Journal of Biological Chemistry**, v. 174, n. 2, p. 735-741, 1948b.

RAPPORT, M. M.; GREEN, A. A.; PAGE, I. H. Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. **Journal of Biological Chemistry**, v. 176, n. 3, p. 1243-1251, 1948c.

REID, G.; BICK, M. Pharmacologically active substances in serum. **Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science**, v. 20, n. 1, p. 33-46, mar. 1942. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/icb.1942.7>.

REID, G.; RAND, M. Pharmacological actions of synthetic 5-hydroxytryptamine (serotonin, thrombocytin). **Nature**, v. 169, n. 4306, p. 801-802, maio 1952. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/169801a0>.

ROHDE, L. A.; HALPERN, R. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 2, abr. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572004000300009>.

SARKAR, P.; MOZUMDER, S.; BEJ, A.; MUKHERJEE, S.; SENGUPTA, J.; CHATTOPADHYAY, A. Structure, dynamics and lipid interactions of serotonin receptors: excitements and challenges. **Biophysical Reviews**, v. 13, n. 1, p. 101-122, nov. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12551-020-00772-8>.

SILVESTRE, L. P. F. **Políticas públicas no Brasil: exploração e diagnóstico**. Ponta Grossa: Atena Editora, 2018. 402 p. Disponível em: <https://www.atenaeditora.com.br/wp-content/uploads/2019/01/E-book-Politicass-Publicas-no-Brasil-Exploracao-e-Diagnostico-1.pdf>. Acesso em: 27 maio 2021.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **HTR1B**. 2021. Disponível em: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000135312-HTR1B/>. Acesso em: 05 abr. 2021.

TOPCZEWSKI, A. Attention deficit and hyperactivity disorder: a therapeutic option. **Einstein (São Paulo)**, v. 12, n. 3, p. 310-313, set. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082014ao2925>.

UNIPROTKB, UniProt Knowledgebase. **P28222 (5HT1B_HUMAN)**. 2021. Disponível em: <https://www.uniprot.org/uniprot/P28222>. Acesso em: 13 mar. 2021.

WANG, C.; JIANG, Y.; MA, J.; WU, H.; WACKER, D.; KATRITCH, V.; HAN, G. W.; LIU, W.; HUANG, X. P.; VARDY, E.; MCCORVY, J. D.; GAO, X.; ZHOU, X. E. MELCHER, K.; ZHANG, C.; BAI, F.; YANG, H.; YANG, L.; JIANG, H.; ROTH, B. L.; CHEREZOV, V.; STEVENS, R. C.; XU, H. E. Structural basis for molecular recognition

- at serotonin receptors. **Science**, v. 340, n. 6132, p. 610-614, mar. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1232807>.
- WEINSHANK, R. L.; ZGOMBICK, J. M.; MACCHI, M. J.; BRANCHEK, T. A.; HARTIG, P. R. Human serotonin 1D receptor is encoded by a subfamily of two distinct genes: 5-HT1D alpha and 5-HT1D beta. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 89, n. 8, p. 3630-3634, abr. 1992. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.89.8.3630>.
- XIA, X.; DING, M.; XUAN, J.; XING, J.; YAO, J.; WU, X.; WANG, B. Functional polymorphisms and transcriptional analysis in the 5' region of the human serotonin receptor 1B gene (HTR1B) and their associations with psychiatric disorders. **BMC Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 499, out. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-020-02906-4>.
- ZENI, C. P. **Associação entre resposta clínica e eventos adversos ao metilfenidato e genes dopaminérgicos e serotoninérgicos em crianças e adolescentes com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade**. 2006. 82f. Dissertação (Mestrado em Psiquiatria) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006.
- ZIFA, E; FILLION, G. 5-Hydroxytryptamine receptors. **Pharmacological Reviews**, v. 44, n. 3, p. 401-458, set. 1992.
- ZUCKER, M. B. A study of the substances in blood serum and platelets which stimulate smooth muscle. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 142, n. 1, p. 12-26, ago. 1944. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajplegacy.1944.142.1.12>.