

# VASOPRESSINA – PAPEL NOS COMPORTAMENTOS, APRENDIZAGEM E MEMÓRIA

M<sup>a</sup> Conceição Peixoto\*, Amândio Rocha-Sousa\*\*, J. Soares Fortunato\*\*\*

## Resumo

A Vasopressina é um peptídeo produzido em diversos locais, principalmente ao nível do hipotálamo (porção magno celular dos núcleos supra-óptico e paraventricular). Esta pode atingir os seus receptores específicos de duas formas diferentes: por via endócrina (funcionando como hormona); ou por via neural (funcionando como neurotransmissor).

Ao contrário do que poderíamos pensar, as funções da Vasopressina não se restringem à sua acção vasoconstritora, reguladora osmótica, etc.. Exerce também um importante papel ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC), nomeadamente na regulação do comportamento sexual, da agressividade, do medo e do stress, bem como na regulação dos processos de aprendizagem e memória.

Esta acção, exercida pela Vasopressina, depende da presença ou não dos seus receptores específicos nos locais do SNC onde se desenrolam os processos acima referidos. Esta presença quantifica assim a maior ou menor influência que este peptídeo poderá exercer.

O objectivo deste trabalho passa, então, pela análise da relação entre os locais onde existem receptores (locais onde a Vasopressina poderá actuar) e o(s) local(ais) de síntese, tentando, a partir daí inferir a função da Vasopressina nesses mesmos processos.

*Conclui-se assim que a Vasopressina pode actuar ao nível dos comportamentos sexuais, maternal, da agressividade, do medo e do stress; bem como nos processos de aprendizagem e memória.*

**Palavras-chave:** Vasopressina; Comportamento; Memória; Funções cognitivas; Emoções; Stress.

## INTRODUÇÃO

A Vasopressina é, genericamente, um peptídeo produzido no hipotálamo, libertado ao nível do lobo posterior da hipófise.

Esta apresenta-se essencialmente como uma hormona antidiurética, que visa conservar a água corporal e regular a tonicidade dos líquidos corporais. Mas esta não é a sua única função.

Para além de vasoconstritora e de hormona antidiurética, a Vasopressina é também uma importante hormona e/ou neurotransmissor ao nível dos processos de aprendizagem e memória, em situações de stress, nos comportamentos, quer de raiva e de agressividade quer mesmo ao nível dos comportamentos sociais (incluindo o amor e outros tipos de afectos) e sexuais (sendo esse efeito mais evidente ao nível dos machos).

O objectivo deste trabalho será então verificar até que ponto a Vasopressina participa nesses comportamentos, em que estruturas actua e qual a diferença ao nível dos sexos. É a esta questão que tentaremos responder.

Para isso analisaremos o local onde é sintetizada e onde é libertada; as relações dessas estruturas (fundamentalmente as do hipotálamo) e as repercussões dessas relações, tendo em conta essencialmente as suas funções.

\* Aluna da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

\*\* Assistente Convocado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

\*\*\* Regente de Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

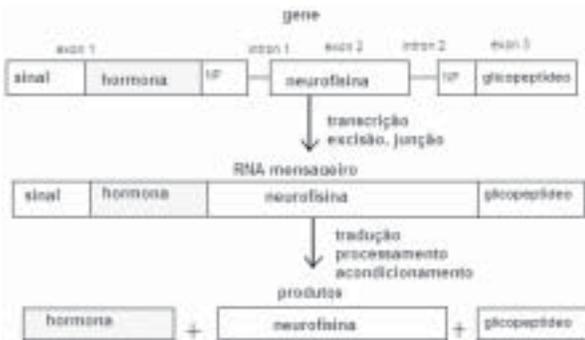
## O QUE É A VASOPRESSINA?

A Vasopressina é produzida em grande parte pelo hipotálamo, mas tal como veremos adiante, pode também ser produzida pelo sistema límbico. Actua em diferentes estruturas, seguindo ou através da corrente sanguínea, actuando como hormona, ou através dos axónios, actuando como neurotransmissor<sup>1</sup>.

A Vasopressina é um polipeptídeo constituído por nove aminoácidos:

Cis – Tir – Fen – Gln – Asn – Cis – Pro – Arg – GliNH<sub>2</sub>.

Esta é sintetizada na forma de pré-pró-hormona e, após remoção de um peptídeo sinalizador, forma-se a pró-hormona. Podemos resumir a síntese de Vasopressina através do seguinte esquema:



**Figura 1** – Representação esquemática da produção da Vasopressina. As neurofinsas podem funcionar como proteínas transportadoras através do axónio, sendo libertadas durante o processo de exocitose. Este é desencadeado por impulsos nervosos que se deslocam do hipotálamo para a hipófise, nomeadamente para as dilatações das células secretoras – corpos de Herring. Essa secreção pode ser estimulada por: redução do volume; hiperosmolalidade plasmática; dor; stress; elevação da temperatura; fármacos; etc.. Pode também ser inibida por opióides e acção do GABA.

Esta apresenta diversas designações consoante as funções que exerce. Assim, o nome *Vasopressina* está relacionado com a sua função ao nível do sistema vascular, onde actua como agente vasoconstritor. Este papel vasoconstritor deve-se sobretudo à Vasopressina circulante que actua nos receptores  $V_1$ . Esta acção é de extrema importância em caso de hemorragia, uma vez que quando há diminuição do volume, e conseqüente diminuição da pressão arterial, a produção de Vasopressina é estimulada levando à constrição dos vasos sanguíneos e, portanto, diminuição e controlo da hemorragia.

Para além da designação de Vasopressina, este peptídeo é também conhecido como *Hormona Antidiurética (ADH)*. Esta designação advém do facto de agir ao nível do rim para regular o volume e a osmolalidade da urina. Quando os níveis de ADH são elevados, é excretado um pequeno volume de urina – *antidiuresis*, e a urina apresenta-se concentrada.

## RECEPTORES PARA A VASOPRESSINA E AS SUAS ACÇÕES GERAIS

Existem pelo menos três tipos de receptores  $V_{1A}$ ,  $V_{1B}$  e  $V_2$ . Foi descoberto, recentemente, um quarto receptor: VACM-1. Este foi encontrado em diversos locais: tronco cerebral, córtex, cerebelo, hipotálamo, aorta, tracto gastrointestinal, coração, rins, medula, fígado, pulmões, músculo esquelético e baço. Esta vasta distribuição permite explicar alguns dos processos que eram activados pela Vasopressina em locais onde não existiam receptores. Muitas dessas respostas podem ser mediadas então pelo VACM-1 (Ceremuga e col., 2001).

Todos eles estão dependentes de proteínas G. Apesar de terem sido identificados três tipos de proteínas G relacionadas com os receptores para a Vasopressina, um importante papel fisiológico foi reconhecido apenas para as ligadas ao  $V_2$ . A identificação do gene que codifica este receptor permitiu testar a hipótese de que uma mutação

<sup>1</sup> A Vasopressina apresenta muitas semelhanças com a Oxitocina, mas enquanto a Vasopressina se origina principalmente no núcleo supra-óptico, a Oxitocina origina-se principalmente no núcleo paraventricular. Para além disso os genes que orientam a síntese da pré-pró-hormona respectiva são extremamente semelhantes e têm uma localização próxima, estando localizados no mesmo cromossoma.

neste gene era responsável por uma doença X-recessiva: "*diabetes insípida nefrogénica*". Os pacientes afectados são incapazes de concentrar a sua urina e como consequência disso correm um grave risco de desidratação, que pode levar à morte (particularmente na infância).

Os receptores  $V_{1A}$  e  $V_{1B}$  actuam através da hidrólise do fosfatidilinositol para aumentar a concentração de cálcio intracelular (possibilitando a contracção muscular, vasoconstricção). O  $V_2$  actua através da proteína G para aumentar os níveis de AMP cíclico.

Estes receptores podem ser encontrados nos mais diversos locais. Os receptores  $V_{1A}$  são encontrados, por exemplo, no fígado (causando a glicogenólise e, portanto, a libertação de glicose para o sangue) e no cérebro, onde actua como neurotransmissor em diversos processos. Ao contrário destes, os receptores  $V_{1B}$  aparecem unicamente na glândula pituitária, onde medeiam o aumento da secreção de ACTH.

A Vasopressina, tal como já foi referido, tem um importante papel na regulação da concentração da urina, regulação essa que visa manter a homeostasia dos fluidos corporais. O ducto colector, bem como a porção grossa do ramo ascendente da ansa de Henle (neste local pensa-se que a Vasopressina actua indirectamente na reabsorção de água, pois promove a reabsorção de  $Na^+$ , actuando desta forma em paralelo com a aldosterona) são os principais locais da acção da Vasopressina (Inoue e col., 2001).

A sua acção antidiurética é mediada pelos receptores  $V_2$  ao nível da membrana apical do ducto colector. A associação da Vasopressina aos receptores  $V_2$  conduz à activação da adenilciclase e à síntese de AMP cíclico. A Vasopressina regula assim o transporte de água e iões através de canais e transportadores mediados pelos receptores  $V_2$ . Estes receptores são também responsáveis pelos reflexos barorreceptores na área postrema. Em contrapartida, os receptores  $V_{1A}$  presentes sobretudo na membrana apical (dirigida para o lúmen), regulam o transporte de água e iões para o interior da célula, através da activação de proteínas G e do fosfatidilinositol.

Não nos alongamos mais na descrição dos receptores já que não é este o objectivo deste trabalho.

## DA SÍNTESE À SECREÇÃO...

### Hipotálamo

O hipotálamo é uma divisão do diencefalo, que se relaciona com *funções viscerais, autónomas e endócrinas*, estando todas essas funções intimamente associadas com o *comportamento afectivo e emocional*. É responsável pelo controlo da homeostasia, ou seja, o controlo das condições do meio interno, que permitem a sobrevivência das células e portanto dos seres.

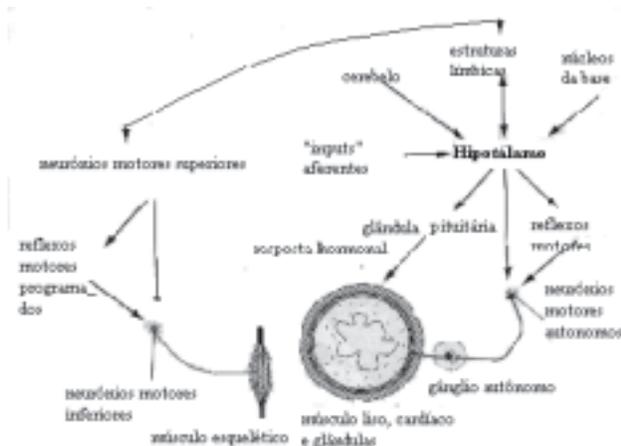
Pela estimulação de áreas apropriadas do hipotálamo é possível descrever e analisar as suas complexas relações; e complexas é mesmo a palavra certa, podendo-se talvez acrescentar o termo – diversas, já que essa estimulação causa efeitos tão variados que vão, por exemplo, da vasoconstricção a alterações da função hipofisária; bem como dos sentimentos de raiva e fúria até ao carinho e ao amor.

Deste modo podem descrever-se várias relações (Fig. 2):

1. Relações com vários componentes do sistema límbico;
2. "Outputs" que influenciam a glândula pituitária;
3. Relação com diversos núcleos viscerais e somáticos, quer do tronco cerebral quer da espinhal medula.

O hipotálamo é dividido em diversos núcleos, apresentando cada um deles funções e relações mais ou menos distintas. No quadro abaixo referido (Quadro 1) são apresentados os diversos núcleos e as suas principais funções e relações. Contudo, antes disso é importante dizer que o hipotálamo pode ser subdividido longitudinalmente em:

- Região anterior (região superior ao quiasma óptico).
- Região tuberal ou tubero-infundibular (parte acima e que inclui o túber cinéreo).
- Região posterior (parte acima e que inclui os corpos mamilares).
- Existe ainda a região pré-óptica, tradicionalmente considerada como sendo parte do telencefalo, pode ser incluída nos núcleos hipotalâmicos, nomeadamente na região anterior.



**Figura 2** – Relações do hipotálamo. O hipotálamo recebe sinais de quase todos os locais do SNC. Assim, quando uma pessoa é exposta à dor, uma porção deste sinal doloroso é transmitido ao hipotálamo, da mesma forma que pensamentos depressivos ou excitantes enviam parte deste sinal para o hipotálamo (por vezes via sistema límbico).

Para além desta divisão, cada uma dessas regiões pode ainda ser dividida em zonas medial e lateral, através de um plano parasagital formado pelo *fórnix* (principal eferência do sistema límbico

e que se dirige para os corpos mamilares); o *feixe mamilotalâmico* (que liga os corpos mamilares com o núcleo talâmico anterior); e ainda o *fascículo retroflexo* (ou habenu-lo-interpeduncular, que liga os núcleos habenu-lares do tálamo dorsal aos núcleos interpedun-culares, relacionados com o tronco cerebral).

Alguns autores consideram a existência de uma 3<sup>a</sup> zona – região periventricular – que está localizada na região medial, e é aí que ocorre a maior parte da produção de agentes que actuam na adenohipófise (Quadro 1).

Um dos principais eferentes do hipotálamo dirige-se para a hipófise (ou glândula pituitária). É através dessa projecção que se es-

tabelece parte do controlo que o hipotálamo exerce sobre a hipófise. Existem dois mecanismos:

- Projecção neural para a neuro-hipófise.
- Ligação vascular com a adeno-hipófise.

QUADRO 1

Região	Área medial	Funções e relações	Área lateral
<b>Anterior</b>	n. Pré-óptico medial	Rico em LHRH- hormona reguladora da actividade das gónadas	n. Pré-óptico lateral
	n. Supra-óptico	Produção de Oxitocina e Vasopressina	n. Lateral*
	n. Paraventricular	Produção de Oxitocina e Vasopressina	Supra-óptico
	n. Anterior	Regulação da temperatura (relacionado com o calor)	
	n. Supraquiasmático	Relacionado com os ritmos circadianos (relação com a retina)	
<b>Tuberal</b>	n. Dorsomedial	Relacionado com a amígdala (emoções) e córtex pré-frontal (aprendizagem)	n. Lateral*
	n. Ventromedial	Relacionado com a fome; núcleo da saciedade	n. Tuberal lateral
	n. Arqueado	Contém dopamina (libertada no sistema porta-hipofisário)	n. Tuberomamilar
<b>Posterior</b>	Corpos mamilares	Relacionados com a amígdala e tálamo	n. Lateral*
	n. Posterior		

\*relacionados com *apetite* ("appetitive behavior") e com a *sede*.

Os núcleos Supra-óptico e Paraventricular, como foi referido anteriormente (ver Quadro 1), contêm grandes células secretoras – parte magnocelular dos núcleos – que é responsável pela produção de Vasopressina e Oxitocina (é importante notar que uma dada célula dessa região apenas produz uma das duas hormonas).

O núcleo Paraventricular contém também numerosas células pequenas, a maioria das quais se projecta como eferentes hipotalâmicos para o núcleo motor dorsal do nervo vago, para a coluna celular intermédio-lateral da espinhal medular (neurónios do SN simpático); e para outros locais (esta informação parece ser supérflua mas veremos adiante que é importante, pois em muitos dos locais para onde o hipotálamo se projecta existem receptores para a Vasopressina).

Apesar de pensarmos na Vasopressina essencialmente como uma hormona, esta também tem um importante papel de neurotransmissor/neuromodulador. Esse papel vai ser fundamental para a compreensão do trabalho, já que é através desse papel que se consegue chegar a "estruturas" como o sistema límbico (relacionado com as emoções) e como o tálamo, circunvolução parahipocámpal e do cíngulo (relacionados com a aprendizagem e com a memória).

Para terminar, é então importante reter que o hipotálamo e as substâncias aí produzidas têm, fundamentalmente, dois modos de acção: como hormonas ou como neurotransmissores; e que a Vasopressina é produzida pelas células do sistema magnocelular dos núcleos paraventricular e supra-óptico (Fig. 2).

### Hipófise

A hipófise é uma glândula situada na sela turca, ao nível do osso esfenóide, separada da base do cérebro pelo diafragma da sela (expansão de dura-mater). A perfurar essa expansão está o infundíbulo (que liga o hipotálamo à hipófise) constituído por duas partes fundamentais, cada uma correspondendo a um dos lobos da hipófise:

- **Pedículo infundibular** – neurohipófise (transportando assim informação nervosa).
- **Parte tuberal** – extensão da adenohipófise (relacionada com informação endócrina).

Existem muitas outras características que distinguem as duas porções da hipófise as quais iremos resumir no Quadro 2.

QUADRO 2

	<i>Adenohipófise ou lobo anterior</i>	<i>Neurohipófise ou lobo posterior</i>
<b>Embriologia</b>	Bolsa de Ratke (invaginação da membrana bucofaringea, que se desloca em direcção ao infundíbulo)	Extensão descendente do diencéfalo
<b>Substâncias produzidas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hormona de crescimento</li> <li>· Adenocorticotropina (ACTH)</li> <li>· Hormona tiro-estimulante (TSH)</li> <li>· Prolactina</li> <li>· H. Folículo-estimulante (FSH)</li> <li>· H. Luteinizante (LH)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Vasopressina</li> <li>· Oxitocina</li> </ul>
<b>Controlo via hipotálamo</b>	Via endócrina (através de hormonas que utilizam vasos diminutos que contribuem para o sistema porta-hipofisário)	Composta sobretudo por células gliais chamadas pituícitos. Estes não produzem hormonas, actuam como células que recebem terminais nervosos dos feixes que provêm dos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo

Relativamente à hipófise, haveria muito mais a dizer, nomeadamente ao nível do sistema porta-hipofisário, no entanto, como não se trata do tema deste trabalho, não nos iremos alongar mais. Ficam apenas como ideias principais que a neurohipófise é responsável pela secreção da Vasopressina, produzida ao nível do hipotálamo; e que a hipófise pode ser controlada por duas vias:

1. Através de hormonas;
2. Através de neurotransmissores.

Seria importante reter ainda que a hipófise produz um grande número de hormonas e que muitas dessas hormonas vão participar nos comportamentos e processos de aprendizagem e memória que descreveremos adiante.

## FUNÇÕES DA VASOPRESSINA

### Funções clássicas da vasopressina

As funções clássicas da Vasopressina estão relacionadas com acções periféricas. Esta é responsável pelo aumento da pressão sanguínea, exercendo também diversos efeitos ao nível da função cardiovascular, nomeadamente através da vasoconstrição.

As alterações da função cardíaca, que colocam em risco o fluxo sanguíneo cerebral e de outros órgãos vitais como o coração, são detectados pelos receptores sensoriais localizados no coração e grandes vasos. Esses receptores normalmente enviam impulsos para o SNC inibindo dois vasoconstritores: o SN simpático e a Vasopressina. Estes são estimulados pela queda do débito cardíaco ou da pressão arterial sistémica, actuando, no caso concreto da Vasopressina, como vasoconstritores, no sentido de aumentar a osmolaridade plasmática.

Para além disso a Vasopressina neurohipofisária actua ao nível do rim, conduzindo à retenção de água, sendo por isso chamada de hormona antidiurética (ADH).

A regulação da osmolaridade dos fluidos corporais é controlada por um mecanismo homeostático complexo que actua ajustando a ingestão e a excreção de água livre pelo rim.

A reabsorção pelo rim da água filtrada co-

meça já no túbulo proximal onde cerca de 2/3 são reabsorvidos juntamente com solutos. Neste segmento e no ramo descendente da ansa de Henle a permeabilidade à água é alta, ao contrário do tubo colector, onde a permeabilidade é aumentada por acção da ADH.

Esta, tal como já referimos anteriormente, leva ao aumento do AMP cíclico. Esta elevação de AMP cíclico intracelular estimula a inserção de vesículas intracelulares contendo canais de água na membrana apical da célula, o que possibilita a entrada de água.

Estes canais de água, que fazem parte da família das aquaporinas – aquaporinas 2, voltam à sua posição inicial após a redução dos valores de ADH, tornando a membrana apical novamente impermeável à água.

É através destes mecanismos que a ADH actua, exercendo a sua principal função periférica, contribuindo de forma decisiva para o controlo homeostático.

### Vasopressina: relação com a aprendizagem, a memória e os diferentes comportamentos

Raramente nos apercebemos das coisas de um modo neutro. O ver e o ouvir pode-nos tornar felizes ou tristes, certos odores podem levar-nos ao êxtase ou à náusea. Há uma conexão bidireccional entre aspectos emocionais e recordações. *Logo, a emotividade está ligada à aprendizagem e à memória.* Tendo em linha de conta que o pensar é neocortical, o substracto anatómico do sentir e das emoções está também relacionado com o córtex. Da mesma maneira, o sistema tem de estar relacionado com o diencéfalo (onde pertence o hipotálamo) porque as emoções acompanham-se de respostas autónomas (salivação, deglutição, alteração do ritmo cardíaco, etc.).

É a partir destas ideias básicas que tentaremos verificar o papel da Vasopressina em cada um destes fenómenos: aprendizagem; memória; comportamentos.

Ao longo dos anos, foram feitas diversas investigações no sentido de determinar o papel da Vasopressina e a sua relação com os receptores.

Surgiram, assim, diversos argumentos que sustentam a noção de que se trata de um peptí-

deo que funciona não só como hormona mas também como neurotransmissor/neuromodulador. E são eles:

- A Vasopressina é sintetizada não só ao nível dos núcleos supra-óptico e paraventricular como também em outras áreas hipotalâmicas e extrahipotalâmicas, cujos axónios projectam para o sistema límbico, tronco cerebral e espinhal medula.
- Pode também ser produzida no próprio sistema límbico (o que vai ser importante ao nível dos comportamentos e emoções).
- A existência de receptores específicos ao nível no SNC confirmam a sua acção como neurotransmissores.

Estes foram encontrados em locais tão diversos como o sistema olfactivo, no neocórtex (nomeadamente no córtex pré-frontal), nos núcleos da base, no sistema límbico, no hipotálamo, no tálamo, nos órgãos circumventriculares (nomeadamente a eminência mediana – ao nível da ligação hipotálamo-hipofisária), no tronco cerebral e na espinhal medula. É de referir que estes receptores são identificados quer por estudos autoradiográficos quer por hibridização *in situ*.

No Quadro 3 tentam-se resumir os locais de existência dos receptores de Vasopressina, para posteriormente se tentarem inferir algumas relações com os diversos aspectos do comportamentos em estudo.

De uma forma muito genérica podemos referir que as suas acções vão desde:

- A excitação directa, através da regulação da actividade dos canais iónicos das membranas, nomeadamente os canais de cálcio;
- Activação de segundos mensageiros – a nível central não estão ainda identificados os segundos mensageiros. No entanto, a nível periférico sabe-se que são, por exemplo, produtos gerados pela fosfolipase-C, adenilciclase, entre outros;
- Acção ao nível dos terminais pré- e pós-sinápticos.

Todos estes dados apontam para a existência de uma forte relação entre a Vasopressina e diversos locais onde actua, nomeadamente ao nível do SNC (Quadro 4).

## Amor e comportamento social

O amor é uma emoção muito complexa, carregada de aspectos subjectivos que provavelmente só existe na espécie humana. Afinal ninguém explica porque ama, tendo Pascal referido a este respeito que "*le coeur a des raisons que la raison ne connaît pas*". Se formos procurar a definição de amor encontramos um vasto leque de definições que vão desde um forte e apaixonante sentimento de afeição por uma pessoa até um tipo de comportamento social que funciona como facilitador da reprodução, providencia segurança e reduz a ansiedade ou o *stress*. Esta segunda definição é mais precisa porque se trata de uma emoção associada a actividade sexual ou o desejo de a praticar.

O amor envolve união ou acasalamento, intimidade, paixão, dor após separação, ciúme, etc.. Daí estar muito pouco estudado cientificamente e manter-se no domínio dos poetas, dos artistas e dos namorados.

As interacções sociais e o "attachment" (união) envolvem o sistema endócrino, nomeadamente o eixo HPA (hipotálamo – hipófise – suprarrenal), envolvendo, entre outros neuro-peptídeos, a Vasopressina. A relação entre estas estruturas é facilmente identificada se pensarmos nas frases populares que referem que quando se está apaixonado se sentem suores frios, palpitações, uma energia dobrada, para além de a nível social nos tornarmos pessoas mais "sociáveis" (isto é, mais alegres, mais disponíveis...). Ou seja, tomamos contacto com uma realidade (córtex) e respondemos através de processos endócrinos e somáticos.

Não se sabe, contudo, qual o papel da Vasopressina ao nível do córtex, mas sabe-se que pode participar nas respostas, pois actua nos centros cardiovasculares, onde se inclui o núcleo do tracto solitário que regula a frequência cardíaca e a pressão arterial, promove a gluconeogénese e a glicogenólise, etc..

Uma experiência interessante foi realizada, a este respeito, por cientistas norte-americanos, em ratos. Eles conseguiram provocar uma modificação genética no cérebro dos animais, fazendo com que ficassem mais fiéis às fêmeas que já conheciam e mais amigáveis com os outros ma-

## QUADRO 3

"Estrutura" principal	Localização dos receptores
<i>Sistema Límbico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Subpopulação de neurónios localizados no CA1 (corno de Ammon).</li> <li>· Cerca de metade dos neurónios septais laterais<sup>1</sup>.</li> <li>· Centros nucleares amigdalóides (que tem um papel fundamental nas experiências emocionais).</li> </ul>
<i>Hipotálamo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Neurónios magnocelulares dos núcleos paraventricular e supra-óptico; controlados eles próprios pela Vasopressina e Oxitocina.</li> <li>· Outras áreas dos núcleos referidos anteriormente.</li> <li>· Núcleo supraquiasmático (uma acção excitatória pode ser assim exercida sobre o ritmos circadianos).</li> </ul>
<i>Tronco Cerebral</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Complexo vago<sup>2</sup>.</li> <li>· Neurónios sensitivos do núcleo do tracto solitário (podem ser o destino da inervação vasopressinérgica originada na divisão parvocelular do núcleo paraventricular – Ranggenbass, 2001; e podem participar na regulação de parâmetros cardiorespiratórios e/ou percepção gustativa).</li> <li>· Neurónios localizados no núcleo reticular rostroventrolateral (contribuem para um "tonic drive" excitatório para os neurónios pré-ganglionares simpáticos; para além de serem responsáveis pela produção de serotonina (Ver <i>Agressividade</i>)).</li> <li>· Neurónios ao nível da Área Postrema (modela a sensibilidade dos reflexos barorreceptores – Ranggenbass, 2001).</li> <li>· Núcleo parabraquial (localizado na protuberância).</li> </ul>
<i>Espinal medula<sup>3</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Neurónios da coluna intermédio-lateral da espinal medula – a Vasopressina induz a despolarização destes neurónios, aumentando a resistência à condutância do potássio. Estes neurónios estão relacionados com a informação simpática – daí que se localizem principalmente ao nível da coluna cervicotorácica, nos segmentos de C8 e T1 até L3-L5 – Tribillet e col., 1997.</li> <li>· Substância cinzenta da espinal medula (o que sugere que participe em grande parte das funções espinais) – Tribillet e col., 1997.</li> </ul>

<sup>1</sup> Importante referir que estes neurónios são densamente inervados por axónios vasopressinérgicos, originados na maioria dos casos nos "bed núcleos" da estria terminal e na amígdala (responsável pelas emoções).

<sup>2</sup> Esta é ainda hoje uma informação controversa pois, em alguns dos trabalhos efectuados, não se obteve nenhuma evidência da presença de receptores  $V_{1A}$  neste núcleo; supõe-se por sua vez que essa presença se deva à proximidade do núcleo do tracto solitário – noção que pode ser confirmada por microscopia de luz autoradiográfica (Ranggenbass, 2001); não esquecendo que este núcleo recebe projecções directas do hipotálamo.

<sup>3</sup> Na espinal medula estes receptores estão localizados ao nível de toda a substância cinzenta, podendo, virtualmente, afectar a actividade de todos os neurónios espinais, apresentando nomeadamente uma acção excitatória sobre os neurónios do corno/coluna lateral. Este é talvez o aspecto sobre o qual se tem mais certezas, porque de resto todas as informações são um pouco controversas. Existem informações que apontam, por exemplo, que as principais projecções para a espinal medula não são vasopressinérgicas, mas sim oxitocinérgicas. Existem, contudo, provas que demonstram que estes receptores para a Vasopressina estão presentes em grande número ao nível dos neurónios motores, o que é uma variação relativamente aos núcleos motores dos nervos cranianos (onde estes quase não existem, à excepção dos núcleos do hipoglossos e do núcleo do facial).

## QUADRO 4

**Papel da Vasopressina**

- Regulação cardiovascular e patogénese da hipertensão
- Promove o crescimento axonal
- Modula a sensibilidade dos reflexos barorreceptores, tentando aumentar a pressão sanguínea (Ranggenbass, 2001)
- Regulação da temperatura e febre
- É responsável pela secreção da hormona luteinizante (esta é segregada regularmente em períodos de quatro ou cinco dias, sendo regulada pelos ritmos circadianos)
- A Vasopressina é também um componente central do SN simpático, podendo também regular o SN parassimpático.
- Glicogenólise e gluconeogénese
- Processos neuroadaptativos: Aprendizagem e Memória e Comportamentos

**Estruturas onde actua\***

- Núcleo parabraquial
- Detectado ao nível da espinhal medula (Tribillet e col., 1997)
- Neurónios ao nível da Área Postrema
- Actua ao nível do núcleo pré-óptico, responsável pela produção de LH, chega até aí através de projecções do núcleo supraquiasmático, (actua como neurotransmissor); está relacionado com os ritmos circadianos
- Actua sobre os receptores localizados na espinhal medula, nomeadamente na coluna intermédia-lateral
- Actua no fígado

\*ver também quadro da localização dos receptores da Vasopressina



**Nota:** Muitos dos comportamentos e processos que iremos analisar de seguida serão baseados em estudos feitos em pequenos roedores: um pequeno ratinho silvestre do género *Microtus*. Trata-se de um roedor em que as características dimórficas sexuais e comportamentos sociais e sexuais variam conforme vivam em ambientes de abundância (*prairie vole*) ou de escassez (*mountain vole*). Os do primeiro grupo são monógamos e com grande responsabilidade parental. Os do segundo grupo são polígamos, promíscuos, sem ligação aos filhos e agressivos.



chos. Para isso usaram um vírus para levar material genético até ao pálido ventral das cobaias, que controla recompensas e vícios e perpetua comportamentos agradáveis. Esses genes fizeram com que o cérebro ficasse mais receptivo à Vasopressina. O estudo indica que ter mais receptores de Vasopressina no cérebro torna os animais mais sociáveis.

Durante a experiência, cada macho foi colocado com uma fêmea numa gaiola por 17 horas. Depois, outra fêmea foi posta junto ao casal. Os machos que receberam o gene preferiram aquela que já conheciam, ao passo que os que não receberam não mostraram preferência. Longe de

se estudar o amor nos homens (dada a sua complexidade), sugere-se que a Vasopressina pode reactivar a memória, e por isso o rato prefira determinada fêmea porque já a conhece.

### Comportamento sexual

A Vasopressina é, como já vimos, um peptídeo neurotransmissor que actua ao nível do sistema límbico; pode chegar até aí por duas vias: através dos neurónios que se projectam do hipotálamo; ou ser sintetizado ao nível do núcleo amigdalóide medial (que faz parte do próprio sistema límbico), na presença de esteróides

sexuais (nomeadamente a testosterona). É transportada depois para outras estruturas límbicas, nomeadamente para o hipocampo e os núcleos septais, onde é segregada por um mecanismo cálcio-dependente (Smock e col., 1998).

No hipocampo, a Vasopressina actua através de microvasos cerebrais e/ou através de circuitos locais de interneurónios. Este facto é importante, pois demonstra a versatilidade deste peptídeo que, tal como já acontecia ao nível do eixo hipotálamo-hipofisário, actua quer como hormona quer como neurotransmissor.

Aí exerce um papel excitatório sobre os interneurónios inibitórios das células piramidais (os neurónios de projecção do hipocampo).

Segundo alguns estudos, a Vasopressina está relacionada com os estados iniciais do comportamento sexual, especialmente o "apetite sexual" que antecipa o coito.

A Vasopressina, tal como a Oxitocina, pode facilitar o processo da escolha do parceiro ideal.

A estimulação das células através da Vasopressina produz alterações no comportamento sexual, nomeadamente ao nível dos machos, cujos elevados valores de Vasopressina conduzem a uma promiscuidade no acasalamento (*ver agressividade*). Para além disso, estímulos prolongados de Vasopressina (em níveis mais baixos, mas contínuos) podem provocar "sentimentos" de marcação territorial e favorecer desta forma o *pair bonding* (acasalamento).

Desempenha também um importante papel na aprendizagem dos aspectos do comportamento sexual.

Nos humanos e outros primatas desencadeia aquilo a que se chama "concealed ovulation", que pode ter um papel de destaque na evolução das estruturas de relação social (Carter, 1998).

A Vasopressina influencia o comportamento reprodutivo e sexual dos machos através da sua acção nos receptores  $V_{1A}$ , no cérebro. Análises moleculares indicam que a duplicação genética e/ou mudanças na estrutura promotora dos receptores genéticos do *praire vole* podem contribuir para as diferenças entre espécies da expressão dos receptores da Vasopressina. Assim, o estudo da estrutura/função de genes e supressões genéticas específicas pode ajudar a compreender os mecanismos de regulação da expressão

genética e secreção dos produtos péptidos. É o caso dos polimorfismos nas regiões promotoras que afectam a expressão de genes envolvidos na regulação do comportamento.

A instabilidade nos microsátélites de DNA localizados nas regiões de regulação de genes pode ser um dos maiores factores na produção de diversas regiões específicas que são expressas e de onde resultam os diferentes fenótipos.

### Comportamento maternal

Tal como a Oxitocina, que é mais importante nas fêmeas, também a Vasopressina pode facilitar o comportamento maternal. No entanto actua de forma mais lenta, para além de ter um papel muito mais activo nos machos. A Vasopressina necessita de aproximadamente mais 1 hora do que a Oxitocina para influenciar o comportamento maternal. Essa acção lenta pode sugerir que os resultados obtidos podem não ser pela acção da Vasopressina mas sim por processos intermediários (Carter, 1998).

No entanto a ideia de que a Vasopressina participa no comportamento maternal pode ser de certa forma confirmada através:

1. Da injeção de antagonistas dos receptores da Vasopressina, que quando presentes podem inibir o comportamento maternal.
2. Da existência de baixos níveis de Vasopressina que induzem a falta de cuidado parental.

### Agressividade

A agressividade pode ser definida como um comportamento com disposição para agredir; comportamento caracterizado pelo ataque; como uma tendência para manifestar actos de hostilidade e agressão.

Há um consenso quanto ao facto da agressividade ser consequência da desregulação de circuitos muito específicos e que envolvem a amígdala e as projecções directas e indirectas da sua divisão basolateral para o córtex pré-frontal, que por sua vez inibe a amígdala. Conhece-se também a importância de uma projecção serotoninérgica proveniente dos núcleos da rafe que, se lesada ou desregulada, inibe o córtex pré-frontal

e, conseqüentemente, desinibe a amígdala. Esta desinibição parece ser a causa da agressividade porque deixam de ter lugar respostas do tipo "punishers" – punitivo. A serotonina, um peptídeo muito abundante no córtex pré-frontal, é o mediador envolvido. Assim o demonstram os baixos níveis de serotonina presentes no cérebro de indivíduos violentos e agressivos. Mas porquê falar deste comportamento se o trabalho é sobre a Vasopressina?

Se por um lado existem evidências que estes baixos níveis de serotonina são acompanhados por altos níveis de Vasopressina (que pode ser a responsável pela própria inibição dos núcleos da rafe) por outro existem projecções directas do hipotálamo para esses núcleos. Tal como já se tinha referido, ao nível do tronco cerebral uma das "estruturas" que apresentavam receptores para a Vasopressina eram os núcleos reticulares, ou seja, da formação reticular, e cuja coluna medial contém neurónios responsáveis pela produção de serotonina (Gray's Anatomy, 1995).

Em experiências realizadas no arganaz, verificou-se que quer os machos quer as fêmeas se tornam muito agressivos depois da experiência sexual; no entanto, nas fêmeas essa agressão pós-cópula é menos evidente e muito mais lenta. O mesmo se passa em relação aos machos *praire vole*, onde essa agressividade já não é também evidente.

Constatou-se que essa agressividade estava relacionada com os níveis de Vasopressina, sendo que os altos níveis desse peptídeo conduziam à agressividade.

### Medo e *stress*

O medo e o *stress* estão relativamente próximos, nomeadamente nos animais irracionais (como os que são usados no laboratório). Assim, se por um lado o *stress* pode estar associado a situações de carácter negativo, aproximando-se do medo, por outro lado pode estar apenas relacionado com situações de duração excessiva, não sendo obrigatoriamente estímulos negativos, como é o caso do trabalho.

A Vasopressina está também presente em áreas cerebrais relacionadas com o medo. Dentro dessas destaca-se o complexo amigdalóide,

nomeadamente a sua subdivisão basolateral. A amígdala é essencial para associar estímulos com carga punitiva, "punishers", ou recompensadora, "rewarders". A nível neuroimagiológico só é activada por estímulos negativos, sendo muito sensível aos estímulos baseados no medo. Esta tem assim um papel fulcral no reconhecimento do medo através da expressão facial. Esta conclusão foi retirada, de uma forma muito subtil, com recurso à moderna imagiologia e ao estudo de uma situação rara, o síndrome de Urbach-Wiethe, doença autossómica recessiva que em homozigóticos leva à calcificação da amígdala. Nestes doentes verificou-se a incapacidade de escalonar a intensidade das emoções patentes nas expressões faciais (Damásio, 1999).

Existem diversas experiências realizadas em ratos que demonstram que a Vasopressina é um peptídeo com um papel activo a esse nível. Havendo uma "descarga" de Vasopressina sobre estruturas como as regiões ventral e mediolateral da área septal, surgem respostas associadas ao *stress* (por exemplo, a natação sob *stress*). Para além disso, estes estudos sugerem que a libertação de Vasopressina sobre diversas áreas cerebrais está relacionada com estratégias de comportamento quando se tem que enfrentar diversas situações desconhecidas, ou seja, uma situação nova e/ou diferente (Ebner K e col., 1999). Este efeito da Vasopressina pode ser parcialmente influenciado pela libertação de taurina nessas regiões da área septal.

A Vasopressina que actua a este nível pode ser derivada das próprias projecções do hipotálamo, que projecta directamente para a amígdala ou ser produzida a este nível.

### Aprendizagem e memória

A amígdala está inequivocamente envolvida na génese das emoções, que como já se disse, são sentimentos subjectivos associados a respostas autónomas e somáticas. Mas não se fique com a ideia das emoções serem um exclusivo da amígdala. De facto há um complexo circuito neuronal, que gera e regula as emoções e que consiste no córtex pré-frontal, córtex supra-orbitário, amígdala, porção anterior do cíngulo e muitas outras regiões todas elas interligadas.

Existem contribuições genéticas e ambientais para a estrutura e função deste circuito, e sabe-se que a falta de regulação do mesmo leva à agressão e à violência.

A amígdala no contexto deste circuito é fundamental para aprendizagem emocional. Através de mecanismos associativos, os factos recentes ou antigos são rotulados como "rewarding" ou "aversive". Por outro lado, este circuito neuronal da regulação das emoções pode amplificá-las ou atenuá-las mais ainda pode memorizá-las. São bem conhecidos os fenómenos de "Long term potentiation (LTP) que ocorrem nesta região, quer intrínsecos, entre os diversos núcleos amigdalóides, quer em circuitos formados com estruturas vizinhas (tálamo e *accumbens*).

O forte LTP que se pode observar na amígdala traduz a existência de plasticidade de circuitos neuronais estando na base da aprendizagem e memória, no caso vertente das emoções. No entanto estes fenómenos ocorrem também em outros locais, estando associados a processos não relacionados com emoções.

Foi Kandel (1997), Prémio Nobel da Medicina e Fisiologia no ano 2000, que demonstrou ser o LTP activador de genes que induzem a síntese de novas proteínas. Para tal, é relevante a entrada pós-sináptica de cálcio através de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) e a activação consequente de cinases, o que induz a *activação de factores de transcrição*.

São numerosos os estudos que mostram que a Vasopressina afecta muitos destes fenómenos, especialmente a aprendizagem e a memória. Por exemplo, pensa-se que a Vasopressina, administrada a nível sistémico ou central, facilita a consolidação e a recuperação de processos activos ou passivos que visam evitar diversas situações (por exemplo situações dolorosas), aumenta ou reforça a cognição (relacionada com as relações sociais – emoções) e facilita a retenção de uma tarefa de discriminação visual. Para além destas tarefas a Vasopressina parece ter também um papel importante na estimulação de um sistema de segundos mensageiros, na alteração da actividade dos canais de cálcio e na indução da expressão de factores de transcrição (actuando em paralelo com LTP). Apesar destas acções parecerem ser mediadas através dos diferentes subtipos de receptores

V<sub>1</sub>, os mecanismos exactos de acção da libertação central de Vasopressina na memória e aprendizagem são ainda desconhecidos. Isto deve-se ao facto da Vasopressina ser rapidamente degradada no cérebro, por aminopeptidases membranares, tendo um tempo de semivida inferior a 1 minuto. Para além disso, os fragmentos formados depois da sua degradação actuam de uma forma muito mais activa do que a própria Vasopressina, é o caso do fragmento [pGlu<sup>4</sup>,Cit<sup>6</sup>] AVP-(4-8) (De Wied e col., 1991), de onde podemos deduzir que esta actua a este nível através de alguns dos seus fragmentos, pequenas porções que fazem a diferença ao nível da memória e aprendizagem. O efeito dos metabolitos endógenos da Vasopressina no comportamento conduzem-nos à hipótese de que estes têm um papel muito mais activo do que a própria Vasopressina. Estes estão relacionados com a memória relacionada com o comportamento – "memory related behaviour" – e podem participar quer na consolidação da memória quer na recuperação da mesma. Os efeitos nos parâmetros autónomos e electrofisiológicos e a interação com outros sistemas neurotransmissores têm fornecido algumas informações que podem estar por detrás dos efeitos desses metabolitos. Existem evidências de que esses efeitos são mediados por receptores diferentes daqueles conhecidos para a Vasopressina. Estes metabolitos podem ser assim a ligação entre a Vasopressina e a memória. Não esquecer, no entanto, a existência dos receptores em locais como subpopulação de neurónios localizados no CA1 (Hipocampo) e neurónios septais laterais, extremamente relacionados com o processo de aprendizagem.

Poderíamos então ficar com a ideia de que a Vasopressina tem um papel importante na aprendizagem e memória, contudo os novos estudos que têm surgido colocam em causa muitas das teorias já criadas, sobretudo aquelas onde são feitas generalizações, as quais devem ser evitadas, já que a acção da Vasopressina tem efeitos muito específicos em cada uma das estruturas em que actua (Engelmann e col., 1996).

### Diferenças sexuais

Ao longo dos diferentes comportamentos já fomos referindo algumas das diferenças que

existem entre machos e fêmeas. Dentro dessas resta apenas realçar duas:

- Ao nível da espinhal medula as diferenças encontram-se apenas nos segmentos L5 e L6. A este nível estão presentes os núcleos pudendos dorsomedial, ventral e dorsolateral, núcleos esses que estão relacionados com a enervação dos órgãos sexuais. A extensão e intensidade de receptores para a Vasopressina a esse nível é muito maior nos machos do que nas fêmeas, o que reflecte a maior importância que este peptídeo assume nos machos.
- A Vasopressina assume um papel mais importante no comportamento "maternal" nos machos do que nas fêmeas, onde é a Oxitocina a principal hormona.

## CONCLUSÃO

Ao longo deste trabalho fomos tentando relacionar os locais onde existem receptores para a Vasopressina com a sua possível função nesses mesmos locais. Desta forma, pudemos tirar algumas conclusões que passaremos a citar de uma forma resumida, visto que os pormenores já foram descritos. Pelo menos, naqueles casos em que foi possível chegar a uma conclusão, já que nos deparamos com informações contraditórias ou até mesmo falta de informação, pois, tal como já referimos, o estudo dos comportamentos envolve muitas variáveis difíceis de isolar.

1. *Amor e comportamento social*: participa "apenas" nas respostas endócrinas, que não estão dependentes exclusivamente do amor, já que acontecem em outro tipo de estímulos, como seja a regulação do aparelho cardiovascular.
2. *Comportamento sexual*: actua no "apetite sexual" e os elevados níveis tornam os machos promíscuos.
3. *Agressividade*: inibe a síntese de serotonina, que quando presente em níveis baixos deixa de exercer o seu efeito regulador sobre o comportamento.
4. *Aprendizagem e memória*: facilita a consolidação de processos de "evitação", reforça a cognição e facilita a retenção de uma ta-

refa de discriminação visual. Actua em paralelo com LTP na indução da expressão de factores de transcrição.

Conclui-se assim que a Vasopressina actua muito para além do rim ou sistema vascular, exercendo um papel importante no sistema nervoso central, emoções, memorização e comportamentos para além do dípico.

### Abstract

*Vasopressine is a neuropeptide produced mainly in magnocellular section of paraventricular and supra-optic nucleus.*

*The actions of Vasopressine are more diverse than the classically described – vasoconstriction and hydroelectrolytic regulation. It has also important roles in central nervous system (CNS) mainly in sexual behaviour, aggressivity, panic and stress, and also in cognitive function and memorization. These actions are mediated by specific receptors localized in many loci of CNS and dependent on the number of these receptors.*

*The aim of these review is a correlation between the presence of receptors, sites of Vasopressine synthesis and its functions in those process.*

*We conclude this Vasopressine has an important role in behaviour – dipsic, sexual, maternal, and on aggressivity, fear and stress, as well as in the learning and memory process.*

**Key-words:** *Vasopressine; Behaviour; Memory; Cognitive functions; Emotions; Stress.*

## BIBLIOGRAFIA

- Berne RM, Levy MN. *Physiology*. St Louis: Mosby, 1998.
- Carter CS. Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23(8): 779-818.
- Ceremuga TE, Yao XL, MacCabe JT. Vasopressin-activated calcium-mobilizing (VACM-1)receptor mRNA is presente in peripheral organs and the central nervous system of the laboratory rat. *Endocr Res* 2001; 27(4): 433-445.
- Damásio AR. Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Res Rev* 1999; 26: 83-86.
- De Wiekld D, Elands J, Kovacs G. Interactive effects of neurohypophysial neuropeptides with receptor antagonists on passive avoidance behavior: mediation by a neurohipophysial hormone receptor? *Proc of the Natl Acad of Sci* 1991; 88: 1494-1498.
- Ebner K, Wotjak CT, Holsboer F, Landgraf R, Engelmann M. Vasopressin released within the septal brain area during swim stress modulates the behavioural stress response in rats. *European J of Neurosci* 1999; 11(3): 997-1002.
- Engelmann M, Wotjak CT, Neumann F, Landgraf R. Behavioural consequences of intracerebral Vasopressin and Oxytocin: focus on learning and memory. *Neurosci Biobehav Rev* 1996; 20(3): 341-358.
- *Gray's Anatomy*, 38ª edição, Williams and Warwick Churchill Livingstone, 1995. Capítulo 7 – Neurologia: pág. 932-938.

- Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. Saunders Company, 2000.
- Inoue T, Nonoguchi H, Tomita K. Physiological effects of Vasopressin and natriuretic peptide in the collecting duct. *Cardiovasc Rev* 2001; 51(3): 470-480.
- Nolte J. "Drives, Emotions and Memories" in *The Human Brain. A Introduction to Its Funcional Anatomy*. Mosby, 4<sup>th</sup> Edition, St. Louis, 1999.
- Raggenbass. Vasopressin- and oxytocin- induced activity in central nervous system: Electrophysiological studies using in-vitro systems. *Progress in Neurobiology* 2001; 64: 307-326.
- Smock T, Albeck D, Stark P. A peptidergic basic for sexual behavior in mammals. *Prog Brain Res* 1998; 119: 467-481.
- Tribillet C, Barberis Y. Arsenijevic. Distribution of Vasopressin and Oxytocin Receptors in the rat spinal cord: Sex-related differences and effect of castration in pudendal motor nuclei. *Neuroscience* 1997; 78: 499-509.