

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

VANESSA PEREIRA DA SILVA

**EFEITO DA CARBAMAZEPINA SOBRE A LIBERAÇÃO DE
VASOPRESSINA, OCITOCINA E PEPTÍDEO NATRIURÉTICO
ATRIAL**

Recife
2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**EFEITO DA CARBAMAZEPINA SOBRE A LIBERAÇÃO DE
VASOPRESSINA, OCITOCINA E PEPTÍDEO NATRIURÉTICO
ATRIAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas.

Mestranda: VANESSA PEREIRA DA SILVA

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Rita de Cássia Moura do Nascimento

Recife
2014

Catálogo na fonte
Elaine Barroso
CRB 1728

Silva, Vanessa Pereira da

Efeito da carbamazepina sobre a liberação de vasopressina, ocitocina e peptídeo natriurético atrial/ Recife: O Autor, 2014.

53 folhas : il., fig., tab.

Orientador: Marcelo Moraes Valença

Coorientadora: Rita de Cássia Moura do Nascimento

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas, Ciências Biológicas, 2014.

Inclui bibliografia

- 1. Farmacologia 2. Ocitocina I. Marcelo Moraes Valença (orientador) II. Nascimento, Rita de Cássia Moura do (coorientadora) III. Título**

615.1

CDD (22.ed.)

UFPE/CCB- 2014- 176

EFEITO DA CARBAMAZEPINA SOBRE A LIBERAÇÃO DE VASOPRESSINA, OCITOCINA E PEPTÍDEO NATRIURÉTICO ATRIAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas.

Mestranda: Vanessa Pereira da Silva

APROVADA
25/02/2014

Banca Examinadora

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Prof^a. Dr^a. Daniella Araújo de Oliveira

Prof^o. Dr^a. Maria Teresa Jansem de Almeida Catanho

Dedico este trabalho a minha mãe, Severina Pereira da Silva.

Muito obrigada por sempre me apoiar e ser meu exemplo de vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente ao meu orientador o Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença, pela confiança depositada e pelos ensinamentos.

A minha co-orientadora Profa. Dra. Rita de Cássia Moura do Nascimento, por suas contribuições a este estudo.

Ao Prof. Dr. José Antunes Rodrigues, por me receber no Laboratório de Neuroendocrinologia do Departamento de Fisiologia da FMRP-USP e por sua importante contribuição no experimento.

A pós-doutoranda Silvia Rugiski, pela sua indispensável ajuda no experimento. Obrigada pelas ideias e por dar um incentivo especial ao meu trabalho.

A funcionária Valci A. dos Santos Silva, pela sua generosa ajuda e competência.

A funcionária Milene pela dosagem dos hormônios.

A mestranda Larissa Almeida, por estar sempre disponível a me ajudar.

A CAPES, pela bolsa concedida.

Ao meu namorado Daniel Victor Miranda, pela sua paciência, compreensão e apoio.

Aos meus amigos da graduação e do mestrado, pelos conselhos e pelos ouvidos sempre prontos para me escutar.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente neste trabalho.

RESUMO

Introdução: A carbamazepina é uma dos principais fármacos, utilizado no tratamento de epilepsia, transtorno bipolar e várias formas de neuropatias. Também atua como antidiurético interferindo na liberação do hormônio antidiurético. A vasopressina e a ocitocina são hormônios antidiuréticos sintetizados no hipotálamo e armazenados na neurohipófise. Esses hormônios são liberados em resposta à hiperosmolaridade e à hipovolemia, atuam aumentando o volume sanguíneo e diminuindo a concentração do sódio extracelular. O peptídeo natriurético atrial é um hormônio antidiurético sintetizado no átrio direito e liberado em resposta a expansão do volume sanguíneo, possui efeito natriurético. A liberação desses hormônios pode causar um desequilíbrio na osmolalidade de fluidos corporais fundamentais para a sobrevivência, já que uma expansão do volume hídrico pode levar a crises epiléticas. O objetivo deste estudo foi investigar *in vitro* vasopressina, ocitocina e peptídeo natriurético atrial na presença da droga carbamazepina. Já que até o momento não existe estudos sobre a ação deste fármaco sobre o sistema neuroendócrino *in vitro* e estudos *in vivo* são controversos

Método: No experimento foi empregado um total de 28 ratos, sacrificados por decapitação. Hipotálamo, neurohipófise e coração foram removidos cirurgicamente e incubados em Krebs contendo carbamazepina nas concentrações 10^{-4} M, 10^{-6} M e 10^{-8} M. O meio de incubação foi extraído para dosagem de vasopressina, ocitocina e peptídeo natriurético atrial, sendo utilizado radioimunoensaio.

Resultado: No hipotálamo, os níveis de vasopressina, ocitocina e peptídeo natriurético atrial no meio de incubação contendo carbamazepina diminuíram significativamente ($p < 0,05$); no coração, diminuiu significativamente ($p < 0,05$) a liberação de peptídeo natriurético atrial; e na neurohipófise, os níveis de vasopressina e ocitocina não tiveram diferença significativa.

Conclusão: A presença da carbamazepina diminuiu os níveis de hormônios liberados *in vitro*.

Palavras-chave: Vasopressina, Ocitocina, Peptídeo Natriurético Atrial, Carbamazepina.

ABSTRACT

Introduction: Carbamazepine is one of the main drugs used to treat epilepsy, bipolar disorder and various forms of neuropathy. Also acts as antidiuretic interfering in the release of antidiuretic hormone. Vasopressin and oxytocin are antidiuretic hormone synthesized in the hypothalamus and stored in the neurohypophysis. These hormones are released by hyperosmolarity and hypovolemia response, work by increasing blood volume and decreasing the concentration of extracellular sodium. The atrial natriuretic peptide is a antidiuretic hormone synthesized in the right atrium and released in response to expansion of blood volume, has natriuretic effect . The release of these hormones can cause an imbalance in the body fluid osmolality fundamental to the survival, since a volume expansion of water may lead to seizures. The aim of this study was to investigate *in vitro* vasopressin, oxytocin and atrial natriuretic peptide in the presence of the drug carbamazepine . Since so far there are no studies on the action of this drug on the neuroendocrine system *in vitro* and *in vivo* studies are controversial.

Methods: The experiment was employed a total of 28 mice were sacrificed by decapitation. Hypothalamus , neurohypophysis and heart were surgically removed and incubated in Krebs containing carbamazepine in concentrations of 10^{-4M} , 10^{-6M} and 10^{-8M} . The incubation medium was extracted for determination of vasopressin, oxytocin and atrial natriuretic peptide, being used radioimmunoassay.

Result: In the hypothalamus, the levels of vasopressin, oxytocin and atrial natriuretic peptide in the incubation medium containing carbamazepine decreased significantly ($p < 0,05$); in the heart , decreased significantly ($p < 0,05$) release of atrial natriuretic peptide ; neurohypophysis and the levels of oxytocin and vasopressin had no significant difference.

Conclusion: The presence of carbamazepine decreased levels of hormones released *in vitro*.

Keywords: Vasopressin, Oxytocin, Atrial Natriuretic Peptide, Carbamazepine.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Níveis de AVP em condição basal (Krebs 0,15M), na presença de CBZ 10^{-4} M, CBZ 10^{-6} M ou CBZ 10^{-8} M. AVP liberada pelo HMB na amostra 1 (A) e na amostra 2 com a adição de KCl (B); AVP liberada pela NH na amostra 1 (C) e na amostra 2 com a adição de KCl (D)..... 42
- Figura 2.** Níveis de OT em condição basal (Krebs 0,15M), na presença de CBZ 10^{-4} M, CBZ 10^{-6} M ou CBZ 10^{-8} M. OT liberada pelo HMB na amostra 1 (A) e na amostra 2 com a adição de KCl (B); OT liberada pela NH na amostra 1 (C) e na amostra 2 com a adição de KCl (D)..... 43
- Figura 3.** Níveis de ANP em condição basal (Krebs 0,15M), na presença de CBZ 10^{-4} M, CBZ 10^{-6} M ou CBZ 10^{-8} M. ANP liberado pelo HMB na amostra 1 (A) e na amostra 2 com a adição de KCl (B); e ANP liberado pelo AD na amostra 1 (C) e na amostra 2 com a adição de KCl (D)..... 45

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AD – Átrio direito

ADH – Hormônio antidiurético

AMP – Adenosina monofosfato

ANG II – Angiotensina 2

ANP – Peptídeo Natriurético Atrial

AV3V - Anteroventral do terceiro ventrículo

AVP – Vasopressina

cGMP – Guanosina monofosfato cíclico

CBZ – Carbamazepina

DBB - Banda diagonal da Broca

DP – Desvio padrão

GABA - Ácido gama-aminobutírico

HMB – Hipotálamo médio basal

MNPO - Núcleo pr-óptico mediano

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

NDR - Núcleos da rafe

NH – Neurohipófise

OT – Ocitocina

OVLT - rgo vascular da lâmina terminal

PCR – Reao em cadeia de polimerase

PVN – Núcleos paraventriculares

SFO - rgo subfornicial

SNC – Sistema nervoso central

SON – Núcleos supraópticos

USA – Estados Unidos da América

USP – Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1 Carbamazepina.....	12
2.2 Epilepsia.....	13
2.3 Controle do volume e osmolaridade dos fluidos corporais.....	15
2.4 Hiponatremia.....	15
2.5 Vasopressina.....	17
2.5.1 Receptores de vasopressina.....	19
2.6 Ocitocina.....	20
2.6.1 Receptores de ocitocina.....	21
2.7 Peptídeo natriurético atrial.....	21
3. REFERÊNCIAS.....	24
4. ARTIGO.....	34
5. CONCLUSÃO.....	52
ANEXO – Parecer favorável aos protocolos experimentais a serem realizados.....	53

1. INTRODUÇÃO

A carbamazepina (CBZ) é uma droga anticonvulsivante, sendo amplamente utilizada no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar e várias formas de neuropatias. Seu principal mecanismo de ação decorre de uma ação inibitória nos canais de sódio voltagem-dependentes, os quais transportam sódio para o interior da célula, sendo esse fluxo necessário para a geração de um potencial de ação. Alguns pacientes tratados com esse fármaco desenvolvem hiponatremia pois a CBZ possui ação antidiurética associada à liberação de hormônios antidiuréticos (ADH) como a vasopressina (AVP) e a ocitocina (OT) e até mesmo a liberação do peptídeo natriurético atrial (ANP). A AVP e a OT são sintetizados nos núcleos supraópticos (SON) e paraventriculares (PVN) do hipotálamo, sendo transportadas para a neurohipófise (NH) onde são estocadas. Esses hormônios são liberados na circulação devido a um estímulo hiperosmótico ou hipovolêmico. O ANP é um hormônio antidiurético sintetizado no átrio direito e liberado em resposta à expansão do volume sanguíneo, possuindo efeito natriurético.

Uma das funções da AVP é aumentar a reabsorção de água pelos rins enquanto a OT aumenta a excreção de eletrólitos. A principal função do ANP é inibir a absorção de sódio nos rins e inibir a ação da AVP fazendo assim que ocorra maior excreção de sódio e por osmose a água é excretada junto com o sódio. A liberação inadequada dos hormônios AVP, OT e ANP pode causar um desequilíbrio na osmolalidade de fluidos corporais fundamentais para a sobrevivência, já que uma expansão do volume hídrico pode levar a uma crise epilética.

Embora existam muitos estudos sobre anticonvulsivantes e sua interação com as diversas regiões do cérebro, alguns deles apresentam resultados conflitantes em relação à homeostase do fluido corporal, considerando que o aumento do volume hídrico é um fator que pode causar convulsões. Na literatura até o momento encontra-se apenas estudos *in vitro*, onde os mesmos apresentam resultados divergentes com relação à secreção de ADH em pacientes tratados com CBZ hiponatremicos ou não. Levando em consideração o aspecto exposto, este estudo foi desenvolvido com a finalidade de esclarecer o processo de neurosecreção do hipotálamo médio basal, neurohipófise e coração.

Este estudo teve como objetivo principal investigar *in vitro* AVP, OT e ANP na presença da carbamazepina em condições isotônicas, para assim ter um melhor entendimento sobre a ação da droga sobre o controle neuroendócrino.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Carbamazepina

A carbamazepina (CBZ) foi descoberta em 1953 pelo químico Walter Schindler, que procurava encontrar um composto tricíclico com propriedades antipsicóticas semelhantes à clorpromazina, dessa investigação surgiu a CBZ. Em 1962, a CBZ foi introduzida no mercado, sendo indicada como anticonvulsivante e para o tratamento da neuralgia. Foi apenas nos anos 70 que a CBZ foi aprovada como fármaco antiepilético, mostrando-se eficaz no tratamento de primeira linha das crises convulsivas parciais (POST & UHDE, 1985).

É um anticonvulsivante muito utilizado no tratamento de epilepsia e várias formas de neuropatias, é indicada no tratamento de crises epiléticas parciais com sintomatologia elementar motora, sensorial e autonômica (ARAÚJO et al., 2010; MEI et al., 2006). Também é indicada na neuralgia essencial do trigêmeo e na neuralgia trigeminal devido à esclerose múltipla, na neuralgia essencial glossofaríngeo, na neuropatia diabética dolorosa, além no diabetes *insipidus* central, poliúria e polidipsia de origem neuro-hormonal (MORENO, et al., 2005). A CBZ possui uso terapêutico em transtorno psiquiátrico, e tem sido utilizada como modulador do humor tanto para o tratamento dos episódios hipomaníacos, maníacos e depressivos como também na profilaxia do transtorno afetivo bipolar (OLIVEIRA et al., 2007; FORSGREN & NYSTRÖM, 1990). O tratamento com CBZ surge como alternativa a aqueles pacientes que não respondem ao lítio ou onde este se encontra contraindicado. Também é utilizada em combinação com antidepressivos em depressões refratárias e no tratamento do transtorno da abstinência alcoólica (GARCÍA & JARAMILLO, 2008). A CBZ (200 a 1200mg/dia) traz benefício sobre a ira, a violência física, a automutilação, o descontrole, as ameaças e as intenções suicidas (COWDRY et al., 1988).

A meia-vida média de eliminação da CBZ inalterada é de aproximadamente 36 horas após uma dose oral única, sendo que após a administração oral repetida, a média é de 16 a 24 horas, dependendo da duração do tratamento (KATZUNG, 2005). Após a administração de uma dose oral única de 400 mg de CBZ, 72% são excretados na urina e 28% nas fezes. Na urina, cerca de 2% da dose são recuperados como substância inalterada e cerca de 1% como metabólito 10,11-epóxido, farmacologicamente ativo (SEMAH et al., 1994). A enzima citocromo P450 (CYP3A4) é a principal enzima catalisadora da formação do metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido (MARCOLIN et al., 2004).

Embora a inibição dos canais de cálcio do tipo voltagem-dependente e dos receptores de glutamato esteja envolvida na ação de muitas drogas anticonvulsivantes, o principal mecanismo de ação da CBZ parece dever-se ao comprometimento da excitabilidade das membranas por meio de uma ação inibitória dos canais de sódio voltagem-dependentes, os quais são necessários para a geração do potencial de ação (KOHLING, 2002; SONG et al., 2014). Essa droga é um derivado de iminoestilbeno com uma estrutura tricíclica, com a forma de cristais, solúveis em álcool, acetona e propilenoglicol (GARCÍA & JARAMILLO, 2008). A CBZ e seu cetoanálogo, a oxcarbazepina, são drogas antiepilépticas potencialmente indutoras de hiponatremia, sendo este distúrbio mais frequente com o último. Estes medicamentos induzem hiponatremia porque estão associadas à modificação da AVP nos túbulos renais (PALMER, 2003; CHAN, 1997). Embora estudos iniciais tenham sugerido que a CBZ possa induzir a liberação de AVP e causar a síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético, há estudos que rejeitam este mecanismo (CHU, 1979; SACHDEO et al., 2002).

Algumas reações adversas observadas durante o tratamento com CBZ afetam o sistema endócrino. São frequentes edema, retenção hídrica, aumento do peso ponderal, hiponatremia e redução da osmolalidade plasmática devido a um efeito hormonal antidiurético levando em casos raros, a intoxicação hídrica acompanhada por letargia, vômitos, cefaleia, confusão mental e alterações neurológicas (ARAÚJO et al., 2010).

2.2 Epilepsia

A epilepsia é uma doença neurológica crônica, podendo ser progressiva em relação a distúrbios cognitivos, frequência e gravidade dos eventos críticos, caracterizada por crises epiléticas recorrentes (YACUBIAN, 2008; ARAÚJO FILHO et al., 2011). Tem prevalência estimada em torno de 1% a 2%, constituindo-se na doença neurológica grave mais prevalente na população geral (YACUBIAN, 2000; FERNANDO-DONGAS et al., 2000).

Nos países desenvolvidos, a curva de incidência da epilepsia por idade mostra predomínio em crianças e idosos, e nos países em desenvolvimento, revela maior incidência em adultos jovens, fato que provavelmente reflete diferenças etiológicas (YACUBIAN, 2008). Enquanto nos países desenvolvidos predominam os distúrbios do desenvolvimento e as epilepsias idiopáticas na infância (ou seja, epilepsias decorrentes de susceptibilidade genética), e os processos degenerativos e

vasculares da terceira idade, nos países em desenvolvimento as causas infecciosas, parasitárias e os traumatismos cranioencefálicos contribuem com percentual significativo dos casos (REN, 2009).

A doença é caracterizada por um estado de hiperatividade dos neurônios e circuitos cerebrais, capazes de gerar descargas elétricas sincrônicas (YACUBIAN, 2008). Pode manifestar-se de formas diversas, desde descargas interictais eletroencefalográficas até surtos prolongados cursando com crises epiléticas. Em casos mais graves, assume a forma de estado de mal epilético, condição caracterizada por crises epiléticas isoladas prolongadas ou por crises repetidas em intervalos curtos. A descarga interictal corresponde, no nível celular, a descargas paroxísticas sincronizadas de determinada população neuronal, representadas por surtos de potenciais de ação. Descargas neuronais excessivas e sincrônicas que caracterizam o fenômeno epilético podem ter origem em apenas um ponto do hemisfério cerebral (i.e. crises focais) ou uma área mais extensa envolvendo os dois hemisférios cerebrais (i.e. crises generalizadas). As crises focais podem, com a propagação da descarga, transformar-se em crises secundariamente generalizadas. Essas descargas neuronais excessivas e sincrônicas são provocadas por estímulo excitatório, mediado principalmente pelo glutamato (principal neurotransmissor excitatório) ou pela falta da inibição mediada pelo ácido gamaaminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório. As crises generalizadas envolvem circuitos talâmicos na geração de descargas difusas, bilaterais e sincrônicas, enquanto as crises focais envolvem parte de um ou de ambos os hemisférios cerebrais. A lesão celular e as consequências deletérias das crises generalizadas decorrem do influxo de íons cálcio durante a fase de despolarização e ativação dos receptores de aminoácidos excitatórios, promovendo necrose celular aguda e morte celular apoptótica de longo prazo, confirmando o dano celular excitotóxico (YACUBIAN, 2008).

Várias alterações comportamentais podem ocorrer em pacientes com epilepsia, variando desde quadros depressivos e ansiosos até quadros psicóticos potencialmente graves (ARAÚJO FILHO et al., 2011). Transtornos de humor, particularmente depressivos, são os mais frequentes (24-74%), seguidos por transtornos de ansiedade (10-25%), quadros psicóticos (2-7%) e transtornos de personalidade (1-2%) (ARAÚJO FILHO et al., 2008; GAITATZIS et al., 2004).

2.3 Controle do volume e osmolaridade dos fluidos corporais

A regulação exata do volume e osmolaridade de fluidos corporais são fundamentais para a sobrevivência. Cloreto de sódio representa um componente importante da matriz extracelular, e é o principal fator determinante da osmolaridade do plasma, bem como o volume de fluido extracelular. Todos os vertebrados mantêm a osmolaridade do plasma e de volume extracelular, principalmente através da regulação da ingestão e da excreção urinária de água e eletrólitos. Uma elevação na osmolaridade do plasma, e consequente desidratação celular, é o estímulo mais potente da sede. Nos mamíferos, um aumento mínimo na osmolaridade do plasma de 1-2% induz sede (ANTUNES-RODRIGUES et al., 2004).

VERNEY (1947) introduziu o conceito de osmolaridade eficaz, o qual consiste no aumento extracelular da osmolaridade, induzida por solutos que não cruzam a membrana da célula e a presença de osmorreceptores envolvidos na liberação AVP em resposta ao aumento osmolaridade. A manutenção da homeostase dos fluidos do corpo requer respostas autonômicas e endócrinas e ativação de comportamentos específicos. As variações de volume de sangue ou da pressão levam a alterações apropriadas no fluido renal e excreção de eletrólitos através das respostas neural e endócrina adaptativas. A hipovolemia induz a liberação de AVP dos neurônios magnocelulares, a qual atua pela reabsorção crescente de água no néfron distal, através da aquaporina-2. O limiar para estimular a liberação de AVP em hipovolemia é geralmente entre 10 e 20% do volume de sangue em várias espécies diferentes (SHARE, 1988). Por outro lado, expansão isotônica do volume resulta em uma redução da concentração plasmática de AVP (HAANWINCKEL et al., 1995; JOHNSON et al. 1970; LEDSOME et al., 1985; LENG et al., 1999; SHADE & SHARE, 1975).

2.4 Hiponatremia

O sódio é o principal íon do líquido extracelular e é fundamental na manutenção da osmolaridade e do volume sanguíneo e, conseqüentemente, da pressão arterial (FORMENTI & COLOMBARI, 2011). Perturbações na homeostase do sódio podem ter conseqüências graves, podendo inclusive levar a morte (RICHTER, 1936).

Hiponatremia pode ser definida como uma concentração de sódio sérico [Na⁺] abaixo do limite inferior da normalidade (135 mmol / L) e é associada com hiposmolaridade na maioria dos

casos (ADROGUE & MADIAS, 2000; ROCHA, 2011). Quando sintomático, esse distúrbio pode manifestar-se por disfunção do sistema nervoso central (SNC), caracterizado por cefaleia, náuseas, vômitos, letargia, desorientação, depressão de reflexos tendinosos, convulsões, disfunção neurológica permanente, morte por edema cerebral e herniação de tronco cerebral (ADROGUÉ & MADIAS, 2000).

O íon sódio é essencial à vida, sendo necessário que haver uma atuação integrada do sistema neuroendócrino e da função renal, para que a concentração plasmática de sódio seja mantida em níveis normais. Os barorreceptores e os receptores de volume monitoram constantemente o volume sanguíneo e, desde que reduções ou aumentos na concentração plasmática de sódio são frequentemente acompanhados por alterações no volume sanguíneo, pode-se dizer que esses receptores também contribuem com o controle do apetite ao sódio. Enquanto os barorreceptores monitoram indiretamente a mudanças no volume sanguíneo, os osmorreceptores centrais são responsáveis por monitorar a concentração de sódio no líquido cerebrospinal (FORMENTI & COLOMBARI, 2011). Um osmoreceptor que é sensor de sódio, localizado no cérebro em regiões no interior da barreira cérebro-sangue, pode estar envolvido no controle do apetite de sódio, bem como no controle da excreção de sódio em resposta a alterações da concentração de sódio no fluido extracelular (ANDERSSON, 1977; McCANN et al., 2003).

Na vigência de hiposmolaridade, cessa o estímulo da sede e a secreção de ADH. Na ausência de ADH, os túbulos coletores são impermeáveis a água, o que leva à excreção de grande quantidade de urina diluída e o excesso de água é eliminado. Quando a AVP se liga aos seus receptores V2 nos túbulos coletores, ocorre síntese e fosforilação de aquaporinas, as quais são proteínas capazes de inserir poros na membrana plasmática da célula tubular, tornando-a permeável à água (PRESTON et al., 1992; NIELSEN et al., 1995). Já na hiperosmolaridade há um aumento de 1,5 a 2 vezes a expressão do mRNA para AVP (SHERMAN et al., 1988). Por outro lado, a longo prazo a hiposmolaridade reduz a expressão do mRNA para AVP no hipotálamo de apenas 10-15% do nível de controle (ROBINSON et al., 1990; VERBALIS, 1993). Com o uso de técnicas de histoquímica de hibridização *in situ* (GLASGOW et al., 2000) foi evidenciado um aumento mRNA para AVP, OT, e proteína AVP-ligada (neurofisina) durante hipernatremia, bem como uma diminuição do mRNA durante a hiponatremia. Além disso, foi demonstrado que neurônios magnocelulares do SON responderam a hipernatremia com um aumento na expressão de uma variedade de genes incluindo citocromo oxidase, tubulina, Na⁺-K⁺-ATPase, espectrina, PEP-19, calmodulina, GTPase, DnaJ-like, e glicoproteína sináptica, um regulador de ativação GTPase. Essa

análise sugere que haja adaptação crônica resultante do estresse osmótico em mudanças globais na expressão de genes nos neurônios magnocelulares do SON.

Neurônios osmoreceptores são altamente especializados, capazes de alterações na transdução de pressão osmótica externa em sinais elétricos que ativam SNC em áreas envolvidas no controle da excreção de água e sal, e pela liberação de acetilcolina ou de angiotensina em sinapses no SON (BISSET & CHOWDREY, 1988). Estudos com *patch-clamp* utilizando células magnocelulares neurosecretoras do SON isolado de rato têm demonstrado que esses neurônios são, respectivamente, despolarizados e hiperpolarizados por aumentos e diminuições na osmolaridade extracelular, e que estas respostas resultam de alterações na atividade de canais de cátion mecanossensíveis (BOURQUE et al., 1994).

Os mamíferos controlam o volume e osmolaridade de seus fluidos corporais, em resposta aos estímulos que surgem de ambos os compartimentos de fluidos intracelulares e extracelulares. Estes estímulos são detectados por dois tipos de receptores: receptores osmoreceptor- Na^+ (a osmolaridade do plasma ou a concentração de sódio) e receptores de volume ou pressão. Esta informação é transmitida para as áreas específicas do SNC, responsáveis por uma resposta integrada, a qual é dependente da integridade da porção anteroventral do terceiro ventrículo (AV3V), órgão vascular da lâmina terminal (OVLT), núcleo pré-óptico mediano (MNPO) e órgão subfornicial (SFO). Além disso, PVN, SON, locus coeruleus, núcleos da rafe (NDR) e os núcleos parabraquial lateral, entre outros, também representam importantes estruturas envolvidas no equilíbrio hidromineral. Tais estruturas, uma vez estimuladas, podem determinar as respostas que envolvem: 1) a indução de sede, o apetite de sal, ou ambos; 2) mudanças na atividade simpática, 3) a ativação do sistema renina-angiotensina- aldosterona, ou 4) a secreção de AVP e OT a partir da NH e ANP a partir do coração (ANTUNES-RODRIGUES et al., 2004).

2.5 Vasopressina

A vasopressina (AVP) é um peptídeo sintetizado nos SON e PVN do hipotálamo, sendo transportado à pituitária posterior onde é estocado. Este hormônio é liberado na circulação devido ao aumento da osmolaridade plasmática ou como uma resposta barorreflexa ao aumento do volume sanguíneo ou pressão arterial (SCHRIER et al., 1979). Tem sido postulado que o aumento na concentração plasmática do AVP é o fator determinante do aumento no índice de resistência vascular sistêmica (WALDER et al., 1997; JORIS et al., 1998).

A mais importante regulação fisiológica da liberação AVP tem lugar no SNC nas regiões PVN, MNPO, OVLT, eminência mediana hipotalâmica, SFO e SON, embora tenha sido sugerido que osmoreceptores periféricos do fígado, do estômago e da boca detectem o impacto inicial osmótico de ingestão de alimentos e de líquidos (BISLEY et al., 1996; HOSOMI & MORITA, 1996; ROBERTSON et al., 1976).

Os aumentos da osmolaridade plasmática, as trações de vísceras abdominais e a diminuição no gradiente de pressão transmural de átrio constituem estímulos potentes para liberação da AVP e, conseqüente, aumentos na sua concentração plasmática (LENTSCHENER et al., 2001). Outros estímulos para a liberação de AVP são: a hipotensão arterial sistêmica, a ventilação com pressão positiva, as alterações posturais, a hipóxia, a hipercarbia, a acidose, as drogas e o estresse cirúrgico (ALMEIDA et al., 2003).

O efeito vasoconstrictor da AVP foi demonstrado *in vitro*, ao nível renal, aórtico, mesentérico, esplênico, músculo esquelético, artérias carótidas e arteríolas (ALTURA & ALTURA, 1977; ALTURA & ALTURA, 1984). A AVP tem um papel importante na regulação do equilíbrio hídrico corporal através de sua ação antidiurética. Esta ação é mediada pelos receptores renais V2 ligados à adenilciclase, gerando AMP cíclico. A AVP também é capaz de causar vasoconstrição e aumentar a pressão arterial. Esta ação é mediada pelos receptores V1 que, diferentemente dos V2, são ligados à fosforilase C, aumentando a concentração intracelular do Ca^{++} (MARTINI et al., 1984). Quando a AVP se liga aos seus receptores V2 nos túbulos coletores, ocorre síntese e fosforilação de aquaporinas, as quais são proteínas capazes de inserir poros na membrana plasmática da célula tubular, tornando-a permeável à água (PRESTON et al., 1992).

Osmoreceptores estão localizados no OVLT e SFO, estruturas que se encontram no exterior da barreira sangue-cérebro e, por conseguinte, estão em contato com as concentrações plasmáticas iônicas e hormonas, tais como ANP e II angiotensina (ANG II) (JOHNSON & GROSS, 1993; MCKINLEY et al., 1999). Pequenas alterações na osmolaridade do plasma pode rapidamente estimular a transcrição AVP no SON e PVN, sugerindo que a AVP armazenada e liberada na circulação sanguínea seja rapidamente substituída por síntese de novo, processamento e transporte de AVP (ARIMA et al., 1999).

A liberação de AVP dos terminais neurohipofisiais de neurônios magnocelulares no hipotálamo é regulada por barorreceptores periféricos e receptores de volume cardiopulmonares (THRASHER, 1994). Informações dessas fontes são transmitidas através de vias aferentes com efeito diferencial sobre a excitabilidade das células secretoras de AVP (RENAUD, 1996). Um breve

aumento da pressão arterial, suficiente para ativar barorreceptores, está associado a um transiente e seletiva inibição GABAérgica desses neurônios neurosecretores, conseguida através de uma via que envolve projeções catecolaminérgicas ascendente multisináptica de neurônios da banda diagonal da Broca (DBB). Ativação dos barorreceptores induz um aumento consistente no disparo de neurônios DBB, que projeta para neurônios do hipotálamo supraóptico, indicando que barorreceptor induz a inibição dos neurônios vasopressinérgicos do hipotálamo (CHIODERA et al., 1996; JHAMANDAS & RENAUD, 1986; KIMURA et al., 1994).

A diminuição da pressão arterial ativa os receptores periféricos de baixo volume nas grandes veias, átrios e os pulmões, que dão origem a impulsos nervosos que resultam em um aumento da excitabilidade de neurônio secretores de AVP, obtidos através de caminhos que incluem diretas projeções de neurônios da medula caudal ventrolateral A1. A resposta AVP para uma redução aguda no centro do volume de sangue, tal como a produzida por hemorragia, depende da projeção A1 apenas se o estímulo é de intensidade moderada. Estímulos graves parecem envolver a ativação de ambas as projeções da A1 e uma via adicional de estimulação AVP que contorna a região A1 (SMITH & JOHNSON, 1995).

2.5.1 Receptores de Vasopressina

As ações de AVP são mediadas pelos receptores da membrana plasmática, acoplado à proteína G, que pertencem à família de receptores que se caracterizam pela presença de sete hélices transmembranares ligadas por três extracelulares e três laços intracelulares. Três subtipos diferentes de receptores para AVP V1a, V1b e V2, foram clonados (LOLAIT et al., 1992; MOREL et al., 1992, SUGIMOTO et al., 1994). A expressão do receptor V1a foi descrito no músculo e fígado, o receptor V1b na pituitária anterior e o receptor V2 no rim (KEYZER et al., 1994; LOLAIT et al., 1995; IZUMI et al., 2014). Receptores V1a estão envolvidos no controle da pressão arterial e em todas as outras funções conhecidas de AVP, exceto para a estimulação da secreção de corticotropina pela adenohipófise, que é mediada através do receptor V1b. A presença de receptores V1a foi descrito em estruturas do sistema límbico, no supraquiasmático e região dorsal tuberal do hipotálamo, e na área do núcleo do trato solitário, o que sugere que é o receptor V1o principal responsável pelos efeitos centrais da AVP (TRIBOLLET et al., 1988).

Receptores V2 de AVP são responsáveis pelo efeito antidiurético de AVP. A expressão dos receptores V2 foi descrita em alguns dos principais membros grossos ascendentes e todos os dutos

internos coletores de célula medular renal, não só na membrana basolateral, mas também na membrana luminal (NONOGUCHI et al., 1995; NIELSEN et al., 1995). AVP regula a transcrição do gene da aquaporina-2 através de um campo regulamentar localizado na região 5' (MARUMO & SARUTA, 1994, MATSUMURA et al., 1997).

Receptores V1a e V1b são acoplados as proteínas G da família Gq/11, que mediam o colapso de fosfatidilinositol (BRILEY et al., 1994; THIBONNIER et al., 1994), enquanto que os receptores V2 são acoplados à proteína G, que ativa a adenilato ciclase (BIRNBAUMER et al., 1992). Diferentes domínios simples intracelulares determinam o perfil de seletividade do acoplamento da proteína G com os diferentes subtipos de receptores de AVP.

2.6 Ocitocina

A ocitocina (OT), assim como a AVP, é sintetizada no hipotálamo e armazenada na neurohipófise. Há muito tempo se reconheceu que a OT aumenta a excreção renal de eletrólitos em várias espécies (VENTURA et al., 2002). A síntese de OT é feita pelos neurônios magnocelulares do núcleo paraventricular e do núcleo supraóptico do hipotálamo e é liberada para a circulação pela hipófise posterior (FITZSIMONS, 1998). A OT e a AVP são secretadas simultaneamente em resposta à hiperosmolaridade e à hipovolemia e, quando administradas sistemicamente, induzem a natriurese. Evidências sugerem que a OT mantenha o apetite ao sódio inibido em circunstâncias nas quais o consumo de água seja mais urgente, como é o caso da desidratação celular ou na hipovolemia severa (FITZSIMONS, 1998). Sendo assim, após o consumo de água, a diluição osmótica no líquido extracelular inibe a secreção pituitária de OT, o que culmina com o surgimento do apetite ao sódio. A secreção de OT tem relação inversa ao apetite do sódio (STRICKER, 1987).

A ativação de neurônio secretores de OT requer um estímulo hipovolêmico maior do que para AVP, havendo uma heterogeneidade funcional entre neurônios magnocelulares (ROBERTS et al., 1993). Além de regular a homeostase fisiológica, a AVP e OT têm sido associadas ao controle do ritmo circadiano e à modulação do comportamento social (GROZHIK et al., 2013; ROOD & BECK, 2014).

2.6.1 Receptores de Ocitocina

Os receptores de OT são altamente conservados entre as espécies e foram encontrados em uma variedade de tecidos, particularmente no útero, mas também na glândula mamária, pituitária, cérebro, rins, timo, vasos de ovário, testículos, coração e sangue. A densidade do receptor de OT no útero aumenta durante a gravidez (SHOJO & KANEKO, 2000, VERBALIS, 1999). No cérebro, TRIBOLLET et al. (1988) mostraram que a localização anatômica dos receptores de OT no tubérculo olfativo, no núcleo ventromedial do hipotálamo, no núcleo central da amígdala, hipocampo ventral.

A OT provoca um rápido aumento em cálcio intracelular livre, ativa por mitógeno ativado proteína quinase, e estimula a síntese prostaglandina E2 por ativação ciclooxygenase (MOORE et al., 1988). Além disso, um aumento no Ca^{2+} calmodulina ligado conduz à ativação de uma quinase, a principal responsável pela fosforilação da cadeia leve de miosina, a qual regula a contratilidade miometrial (SOMLYO & SOMLYO, 1994).

Sítio de ligação de OT na mácula malha densa e fina de Henle, detectado no rim de rato, pode representar dois subtipos de receptores de OT que poderiam mediar efeitos distintos de OT na função renal (ARPIN-BOTT et al., 1997). Por outro lado, deve ser salientado que as altas concentrações de OT podem interagir com receptores V1 e V2 de AVP, uma vez que estes estão intimamente relacionados com o receptor OT (THIBONNIER et al., 1999). PCR e na análise de *Southern* em vários tecidos conhecidos, não foi identificado um gene que codifica um segundo receptor de OT, tornando a existência de subtipos receptores de OT improváveis (KIMURA & SAJI, 1995).

2.7 Peptídeo Natriurético Atrial

Mais recentemente, novas tecnologias, tais como imunocitoquímica, técnicas de radioimunoensaio, e radiorreceptores, permitiram a demonstração da presença da ANP de neurônios secretores e receptores da ANP em estruturas do SNC relacionadas com o controle de água e eletrólito, e no sistema cardiovascular (PALKOVITS et al., 1987; QUIRION et al., 1986, ZAMIR et al., 1986). O ANP é um hormônio que é secretado na circulação sanguínea durante a expansão de volume e também está envolvido na inibição do apetite ao sódio. A administração de infusão intracerebroventricular de ANP inibe a ingestão de sódio em ratos depletados (ANTUNES-RODRIGUES et al., 1986). Além disso, também apresenta importante ação natriurética, inibe a

ingestão de água e reduz a liberação de AVP, tendo, portanto, ação diurética (FORMENTI & COLOMBARI, 2011).

O efeito de injeção intravenosa de salina hipertônica já é conhecido por aumentar o ANP no plasma com concomitante natriurese. ANTUNES-RODRIGUES et al. (1991) fizeram experimento em ratos, o qual microinjeção de solução hipertônica salina na porção AV3V causou uma elevação nos níveis de ANP no plasma, após 20 min. O estudo feito por McCANN et al. (2003) relata que após a expansão do volume sanguíneo, há liberação de OT que age sobre seus receptores no coração para promover a secreção de ANP. ANP ativa adenilato ciclase que converte guanosina trifosfato em monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). A cGMP ativa a proteína quinase G, que reduz a frequência cardíaca e a força de contração, diminuindo o débito cardíaco. ANP atua de forma semelhante para induzir vasodilatação. O sistema intrínseco OT no coração e sistema vascular aumentam os efeitos da OT na circulação para causar uma redução rápida do volume de sangue circulante efetivo. Além disso, a natriurese é rapidamente induzida pela ação da ANP nos receptores tubular guanilato ciclase, resultando na produção de cGMP, que fecha os canais de sódio. A OT lançada pela expansão de volume também age sobre seus receptores tubulares para ativar óxido nítrico sintase. O óxido nítrico liberado ativa guanilato ciclase levando à produção de cGMP, que também fecha canais de sódio aumentando assim o efeito natriurético da ANP.

ANP liberado do coração pode atingir os centros do cérebro em concentrações suficientes para regular sua própria secreção através de um mecanismo de *feedback* negativo putativo. Tem sido relatado que o ANP ou peptídeo natriurético tipo C injetado na região AV3V diminui a concentração plasmática de ANP no volume de sangue expandido em ratos, sem qualquer alteração na pressão arterial média e do ritmo do coração (PUYO et al., 2000). Além disso, a injeção intracerebroventricular de ANP induz uma diminuição da natriurese (ELIAS et al., 2001).

Neurônios do PVN, MNPO, núcleos periventricular pré-óptico e eminência mediana hipotalâmica, e OVLT também contém ANP, conforme determinado por imunocitoquímica (JACOBOWITZ et al., 1985; KAWATA et al., 1985; MORII et al., 1985; PHILLIPS, 1987), o que sugere que os neurônios ANP podem ser um dos efetores envolvidos no controle de água e sal. Também foi mostrado que a SFO e OVLT enviam fibras ANP imunorreativas ao PVN e SON (MA et al., 1991).

Os efeitos da ANP sobre a atividade elétrica nos neurônios da SON foram demonstrados por uma diminuição no ritmo de disparo e hiperpolarização da membrana celular de neurônios AVP após a aplicação da ANP ou peptídeo natriurético cerebral em fatias hipotalâmicas de rato. Estes

efeitos foram imitados por um análogo de cGMP, bem como pelo inibidor específico de cGMP fosfodiesterase. Isto sugere que os efeitos inibitórios dos peptídeos natriuréticos sobre neurônios secretores de AVP são mediados por cGMP (AKAMATSU et al., 1993). Curiosamente, as aplicações da ANP sobre o SON não afetam a resposta despolarizante a hipertonidade local, mas reversivelmente aboliu a excitação sináptica de neurônios magnocelulares após estimulação hipertônica do OVLT (RICHARD & BOURQUE, 1996).

REFERÊNCIAS:

- AKAMATSU, N.; INENAGA, K.; YAMASHITA, H. Inhibitory effects of natriuretic peptides on vasopressin neurons mediated through cGMP- and cGMP-dependent protein kinase in vitro. *J Neuroendocrinol*, v. 5, p. 517–522, 1993.
- ANDERSSON, B. Regulation of body fluids. *Annu Rev Physiol*, v.39, p.185–200, 1977.
- ADROGUÉ, H. J.; MADIAS, N. E. Hyponatremia. *N Eng J Med*, v. 342, p. 1581-1589, 2000.
- ALMEIDA, A. V.; GANEM, E. M.; CARRARETTO, A. R., VIANNA, P. T. G. Alterações Hemodinâmicas durante o Pneumoperitônio em Cães Ventilados com Volume e Pressão Controlados. *Rev Bras Anesthesiol* v. 53, n. 6, p. 756-766, 2003.
- ALTURA, B.; ALTURA, B. Vascular smooth muscle and neurohypophyseal hormones. *Federation proceedings*, v. 36, p. 1853-1860, 1977.
- ALTURA, B.; ALTURA, B. Actions of vasopressin, oxytocin and synthetic analogues in vascular smooth muscle. *Federation proceedings*, v. 43, p. 80-86, 1984.
- ANTUNES-RODRIGUES, J.; CATRO, M.; ELIAS, L. L. K.; VALENÇA, M. M.; MCCANN, S. M. Neuroendocrine Control of Body Fluid Metabolism. *Physiol Rev.*, v. 84, p. 169–208, 2004.
- ANTUNES-RODRIGUES, J.; MCCANN, S. M.; SAMSON, W. K. Central administration of atrial natriuretic factor inhibits saline preference in rats. *Endocrinol*, v. 118, p. 1726-1728, 1986
- ANTUNES-RODRIGUES, J.; RAMALHO, M. J.; REIS, L. C.; MENANI, J. V.; TURRIN, Q.; GUTKOWSKA, J.; MCCANN, S. M. Lesions of the hypothalamus and pituitary inhibit volume-expansion-induced release of atrial natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 88, p. 2956–2960, 1991.
- ARAÚJO, D. S.; SILVA, H. R. R.; FREITAS, R. M. Carbamazepina: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 7, n. 4, p. 30-45, 2010.
- ARAÚJO FILHO, G. M.; ROSA, V. P.; YACUBIAN, E. M. T. Transtornos psiquiátricos na epilepsia: uma proposta de classificação elaborada pela Comissão de Neuropsiquiatria da ILAE. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*, v. 14, p.119-123, 2008.

- ARAÚJO FILHO, G. M.; MAZETTO, L.; YACUBIAN, E. M. T. Efeitos psiquiátricos e comportamentais das drogas antiepilépticas e sua ação como moduladores de humor. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*, v. 17, n. 2, p. 65-69, 2011.
- ARIMA, H.; KONDO, K.; KAKIYA, S.; NAGASAKI, H.; YOKOI, H.; YAMBE, Y.; MURASE, T.; IWASAKI, Y.; OISO, Y. Rapid and sensitive vasopressin heteronuclear RNA responses to changes in plasma osmolality. *J Neuroendocrinol*, v. 11, p. 337–341, 1999.
- ARPIN-BOTT, M. P.; WALTISPERGER, E.; FREUND-MERCIER, M. J.; STOECKEL, M. E. Two oxytocin-binding site subtypes in rat kidney: pharmacological characterization, ontogeny and localization by in vitro and in vivo autoradiography. *J Endocrinol*, v. 153, p. 49–59, 1997.
- BIRNBAUMER, M.; SEIBOLD, A.; GILBERT, S.; ISHIDO, M.; BARBERIS, C.; ANTARAMIAN, A.; BRABET, P.; ROSENTHAL, W. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. *Nature*, v. 357, p. 333–335, 1992.
- BISLEY, J. W.; REES, S. M.; MCKINLEY, M. J.; HARDS, D. K.; OLDFIELD, B. J. Identification of osmoreponsive neurons in the forebrain of the rat: a Fos study at the ultrastructural level. *Brain Res*, v. 720, p. 25–34, 1996.
- BISSET, G. W.; CHOWDREY, H. S. Control of release of vasopressin by neuroendocrine reflexes. *Q J Exp Physiol*, v. 73, p. 811–872, 1988.
- BOURQUE, C. W.; OLIET, S. H.; RICHARD, D. Osmorreceptors, osmoreception, and osmoregulation. *Front Neuroendocrinol*, v. 15, p. 231–274, 1994.
- BRILEY EM, LOLAIT SJ, AXELROD J, AND FELDER CC. The cloned vasopressin V1a receptor stimulates phospholipase A2, phospholipase C, and phospholipase D through activation of receptoroperated calcium channels. *Neuropeptides*, v. 27, p. 63–74, 1994.
- CHAN, T. Y. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drugs Aging*, v. 11, p. 27-44, 1997.
- CHIODERA, P.; VOLPI, R.; CAPRETTI, L.; COIRO, V. Gamma-aminobutyric acid mediation of the inhibitory effect of nitric oxide on the arginine vasopressin and oxytocin responses to insulin-induced hypoglycemia. *Regul Pept*, v. 67, p. 21–25, 1996.

COWDRY, R. W.; GARDNER, D. L. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry*, v. 45, p. 111-119, 1988.

CHU, N. S. Carbamazepine: prevention of alcohol withdrawal seizures. *Neurology*, v. 29, p. 1379-1401, 1979.

ELIAS, L. L. K.; CASTRO, M.; BALDISSERA, S.; MCCANN, S. M.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Cholinergic stimulation of the antero-ventral region of third ventricle (AV3V) on sodium excretion: participation of atrial natriuretic peptide (ANP) and vasopressin (Abstract). *Proc Eur Congr Endocrinol 5th*, p. 99, Turin-Italy, 2001.

FERNANDO-DONGAS, M. C.; RADTKE RA, VANLANDINGHAM KE, HUSAIN AM. Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*, v. 9, p. 385-388, 2000.

FITZSIMONS, J. T. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiological Reviews*, v. 78, p. 583-686, 1998.

FORMENTI, S.; COLOMBARI, E. Mecanismos neuro-hormonais envolvidos na regulação do apetite ao sódio: alguns aspectos. *Arq. bras. Cienc. saude*, v.36, n. 3, p. 160-7, 2011.

FORSGREN, L.; NYSTRÖM, L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res*, v. 6, n. 1, p. 66-81, 1990.

GAITATZIS, A.; TRIMBLE, M. R.; SANDER, J. W. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand*, v. 110, p. 207-220, 2004.

GARCÍA, G. G.; JARAMILLO, M. P. Estandarización de un método analítico por cromatografía líquida de alta eficiencia para la cuantificación de carbamazepina en tabletas. *El Hombre y la Máquina*, n. 30, p. 130-137, 2008.

GLASGOW, E.; MURASE, T.; ZHANG, B.; VERBALIS, J. G.; GAINER, H. Gene expression in the rat supraoptic nucleus induced by chronic hyperosmolality versus hyposmolality. *Am J Physiol Renal Physiol*, v. 279, f. 1239–1250, 2000.

GROZHIK, A. V.; HOROSZKO, C. P.; HORTON, B. M.; HU, Y.; VOISIN, D. A.; MANEY, D. L. Hormonal Regulation of Vasotocin Receptor mRNA in a Seasonally Breeding Songbird. *Hormones and Behavior*, 2013.

HAANWINCKEL, M. A.; ELIAS, L. K.; FAVARETTO, A. L. V.; GUTKOWSKA, J.; MCCANN, S. M.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Oxytocin mediates atrial natriuretic peptide release and natriuresis after volume expansion in the rat. *Proc Natl Acad USA*, v. 92, p. 7902–7906, 1995.

HOSOMI, H.; MORITA, H. Hepatorenal and hepatointestinal reflexes in sodium homeostasis. *News Physiol Sci*, v. 11, p. 103–107, 1996.

IZUMI, Y.; MIURA, K.; IWAO, H. Therapeutic potential of vasopressin-receptor antagonists in heart failure. *J Pharmacol Sci*, v. 124, n. 1, p. 1-6, 2014.

JACOBOWITZ, D. M.; SKOFITSCH, G.; KEISER, H. R.; ESKAY, R. L.; ZAMIR, N. Evidence for the existence of atrial natriuretic factor-containing neurons in the rat brain. *Neuroendocrinology*, v. 40, p. 92–94, 1985.

JHAMANDAS, J. H.; RENAUD, L. P. Diagonal band neurons may mediate arterial baroreceptor input to hypothalamic vasopressinsecreting neurons. *Neurosci Lett*, v. 65, p. 214–248, 1986.

JOHNSON, A. K.; GROSS, P. M. Sensory circumventricular organs and brain homeostatic pathways. *FASEB J*, v. 7, p. 678–686, 1993.

JOHNSON, J. A.; ZEHR, J. E.; MOORE, W. W. Effects of separate and concurrent osmotic and volume stimuli on plasma ADH in sheep. *Am J Physiol*, v. 218, p. 1273–1280, 1970.

JORIS, J. L.; CHICHE, J. D.; CANIVET, J. L. et al. Hemodynamic changes induced by laparoscopy and their endocrine correlates: effects of clonidine. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 32, p. 1389-1396, 1998.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia: Básica & Clínica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

KAWATA, M.; NAKAO, K.; MORII, N.; KISO, Y.; YAMASHITA, H.; IMURA, H.; SANO, Y. Atrial natriuretic polypeptide: topographical distribution in the rat brain by radioimmunoassay and immunohistochemistry. *Neuroscience*, v. 16, p. 521–546, 1985.

KEYZER, Y. D.; AUZAN, C.; LENNE, F.; BELDJORD, C.; THIBONNIER, M.; BERTAGNA, X.; CLAUSER, E. Cloning and characterization of the human V3 pituitary vasopressin receptor. *FEBS Lett*, v. 356, p. 215–220, 1994.

KIMURA, T.; FUNYU, T.; OHTA, M.; YAMAMOTO, T.; OTA, K.; SHOJI, M.; INOUE, M.; SATO, K.; ABE, K. The role of GABA in the central regulation of AVP and ANP release and blood pressure due to angiotensin and carbachol, and central GABA release due to blood pressure changes. *J Auton Nerv Syst*, v. 50, p. 21–29, 1994.

KIMURA, T.; SAJI, F. Molecular endocrinology of the oxytocin receptor. *Endocrinol J*, v. 42, p. 607–615, 1995.

KOHLING, R. Voltage-gated sodium channels in epilepsy. *Epilepsia*, v. 43, p. 1278-1295, 2002.

LEDSOME, J. R.; WILSON, N.; COURNEYA, C. A. Plasma vasopressin during increases and decreases in blood volume in anaesthetized dogs. *Can J Physiol Pharmacol*, v. 63, p. 224–229, 1985.

LENG, G.; BROWN, C. H.; RUSSELL, J. A. Physiological pathways regulating the activity of magnocellular neurosecretory cells. *Prog Neurobiol*, v. 57, p. 625–655, 1999.

LENTSCHENER, C.; AXLER, O; FERNANDEZ, H. et al – Haemodynamic changes and vasopressin release are not consistently associated with carbon dioxide pneumoperitoneum in humans. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, v. 45, p. 527-535, 2001.

LOLAIT, S. J.; O'CARROLL, A. M.; BROWNSTEIN, M. J. Molecular biology of vasopressin receptors. *Ann NY Acad Sci*, v. 771, p. 273–292, 1995.

LOLAIT, S. J.; O'CARROLL, A. M.; MCBRIDE, O. W.; KONIG, M.; MOREL, A.; BROWNSTEIN, M. J. Cloning and characterization of a vasopressin V2 receptor and possible link to nephrogenic diabetes insipidus. *Nature*, v. 357, p. 336–339, 1992.

MA, L. Y.; ZHANG, M. L.; YANG, X. D.; TIAN, D. R.; QI, J. S.; ZANG, D. M. Neuroendocrinology of atrial natriuretic polypeptide in the brain. *Neuroendocrinology*, v. 53, p. 12–27, 1991.

MARCOLIN, M. A.; CANTARELLI, M. G.; GARCIA JUNIOR, M. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. *Rev. Psiq. Clín.*, v. 31, p. 70-81, 2004.

- MARTINI, F.; GANONG, W. F. *Frontiers in neuroendocrinology. New York: Raven Press*, p. 171-197, 1984.
- MARUMO, F.; SARUTA, T. Expression and distribution of aquaporin of collecting duct are regulated by vasopressin V2 receptor in rat kidney. *J Clin Invest*, v. 94, p. 1778–1783, 1994.
- MATSUMURA, Y.; UCHIDA, S.; RAI, T.; SASAKI, S.; MARUMO, F. Transcriptional regulation of aquaporin-2 water channel gene by cAMP. *J Am Soc Nephrol*, v. 8, p. 861–867, 1997.
- MCCANN, S. M.; GUTKOWSKA, J.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Neuroendocrine control of body fluid homeostasis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 36, p. 165-181, 2003.
- MCKINLEY, M. J.; GERSTBERGER, R.; MATHAI, M. L.; OLDFIELD, B. J.; SCHMID, H. The lamina terminalis and its role in fluid and electrolyte homeostasis. *J Clin Neurosci*, v. 6, p. 289–301, 1999.
- MEI, P. A.; MONTENEGRO, M. A.; GUERREIRO, M. M.; GUERREIRO, C. A. M. Pharmacovigilance in epileptic patients using antiepileptic drugs. *Arquivo Neuropsiquiatria*, v. 64, p. 198-201, 2006.
- MOORE, J. J.; DUBYAK, G. R.; MOORE, R. M.; VANDER KOOY, D. Oxytocin activates the inositol-phospholipid-protein kinase-C system and stimulates prostaglandin production in human amnion cells. *Endocrinology*, v. 123, p. 1771–1777, 1988.
- MOREL, A.; O’CARROLL, A. M.; BROWNSTEIN, M. J.; LOLAIT, S. J. Molecular cloning and expression of a rat V1a arginine vasopressin receptor. *Nature*, v. 356, p. 523–526, 1992.
- MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; RATZKE, R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. *Rev. Pisiq. Clin.*, v. 32, p. 39-48, 2005.
- MORII, N.; NAKAD, K.; SUGAWARA, A.; SAKAMOTO, M.; SUDA, M.; SHIMOKURA, M.; KISO, Y.; KLHARA, M.; YAMORI, Y.; IMURA, H. Occurrence of atrial natriuretic polypeptide in brain. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 127, p. 413–419, 1985.
- NIELSEN, S.; CHOU, C. L.; MARPLES, D.; CHRISTENSEN, E. I.; KISHORE, B. K.; KNEPPER, M. A. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing

translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 92, p. 1013–1017, 1995.

NONOGUCHI, H.; OWADA, A.; KOBAYASHI, N.; TAKAYAMA, M.; TERADA, Y.; KOIKE, J.; UJIIE, K.; MARUMO, F.; SAKAI, T.; TOMITA, K. Immunohistochemical localization of V2 vasopressin receptor along the nephron and functional role of luminal V2 receptor in terminal inner medullary collecting ducts. *J Clin Invest*, v. 96, p. 1768–1778, 1995.

OLIVEIRA, B. L. M. B.; PARREIRAS, M. S.; DORETTO, M. C. Epilepsia e depressão: falta diálogo entre a Neurologia e a Psiquiatria? *J Epilepsy Clin Neurophysiol*, v. 13, p. 109-113, 2007.

PALKOVITS, M.; ESKAY, R. L.; ANTONI, F. A. Atrial natriuretic peptide in the median eminence is of paraventricular nucleus origin. *Neuroendocrinology*, v. 46, p. 542–544, 1987.

PALMER, B. F. Causes and management of hyponatremia. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 37, p. 1694-1702, 2003.

PHILLIPS, M. I. Functions of angiotensin in the central nervous system. *Annu Rev Physiol*, v. 49, p. 413–435, 1987.

POST, R. M.; UHDE, T. W. Are the psychotropic effects of carbamazepine in manic-depressive illness mediated through the limbic system?. *Psychiatr. J. Univ. Ottawa*, v. 10, p. 205-219, 1985.

PRESTON, G. M.; CARROLL, T. P.; GUGGINO, W. B.; AGRE, P. Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science*, v. 256, p. 385-387, 1992.

PUYO, A. M.; VATTA, M. S.; DONOSO, A. S.; BIANCIOTTI, L. G.; FERNANDEZ, B. E. Central natriuretic peptides regulation of peripheral atrial natriuretic factor release. *Regul Pept*, v. 90, p. 93–99, 2000.

QUIRION, R.; DALPE, M.; DAM, T. V. Characterization and distribution of receptors for the atrial natriuretic peptides in mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 83, p. 174–178, 1986.

REN, W. H. P. Anesthetic management of epileptic pediatric patients. *Int Anesthesiol Clin*, v. 47, p. 101-116, 2009.

RENAUD, L. P. CNS pathways mediating cardiovascular regulation of vasopressin. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. 23, p. 157–160, 1996.

- RICHARD, D.; BOURQUE, C. W. Atrial natriuretic peptide modulates synaptic transmission from osmoreceptor afferents to the supraoptic nucleus. *J Neurosci*, v. 16, p. 7526–7532, 1996.
- RICHTER, C. P. Increased salt appetite in adrenalectomized rats. *Am J Physiol*, v. 115, p. 155-161, 1936.
- ROBERTS, M. M.; ROBINSON, A. G.; FITZSIMMONS, M. D.; GRANT, F.; LEE, W. S.; HOFFMAN, G. E. c-fos expression in vasopressin and oxytocin neurons reveals functional heterogeneity within magnocellular neurons. *Neuroendocrinology*, v. 57, p. 388–400, 1993.
- ROBERTSON, G. L.; SHELTON, R. L.; ATHAR, S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int*, v. 10, p. 25–37, 1976.
- ROBINSON, A. G.; ROBERTS, M. M.; EVRON, W. A.; VERBALIS, J. G.; SHERMAN, T. G. Hyponatremia in rats induces downregulation of vasopressin synthesis. *J Clin Invest*, v. 86, p. 1023–1029, 1990.
- ROCHA, P. N. Hiponatremia: conceitos básicos e abordagem prática. *J Bras Nefrol*, v.33, n. 2, p. 248-260, 2011.
- ROOD, B. D. ; BECK, S. G. Vasopressin indirectly excites dorsal raphe serotonin neurons through activation of the vasopressin1a receptor. *Neuroscience*, v. 260, p. 205–216, 2014.
- SACHDEO, R.; WASSERSTEIN, A.; MESENBRINK, J.; D'SOUZA J. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Annals of Neurology*, v. 51, p. 613-620, 2002.
- SCHRIER, R. N.; BERL, T.; ANDERSEN, R. J. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *American Journal of Physiology*, v. 236, p. 321-332, 1979.
- SEMAH, F.; GIMENEZ, F.; LONGER, E.; LAPLANE, D.; THUILLIER, A.; BAULAC, M. Carbamazepine and its epoxide. An open study of efficacy and side effects after carbamazepine dose increment in refractory partial epilepsy. *Ther. Drug Monit.*, v. 16, p. 537-540, 1994.
- SHADE, R. E.; SHARE, L. Volume control of plasma antidiuretic hormone concentration following acute blood volume expansion in the anesthetized dog. *Endocrinology*, v. 97, p. 1048–1057, 1975.

- SHARE, L. Role of vasopressin in cardiovascular regulation. *Physiol Rev*, v. 68, p. 1248–1284, 1988.
- SHERMAN, T. G.; DAY, R.; CIVELLI, O.; DOUGLASS, J.; HERBERT, E.; AKIL, H.; WATSON, S. J. Regulation of hypothalamic magnocellular neuropeptides and their mRNAs in the Brattleboro rat: coordinate responses to further osmotic challenge. *J Neurosci*, v. 8, p. 3785–3796, 1988.
- SHOJO, H.; KANEKO, Y. Characterization and expression of oxytocin and the oxytocin receptor. *Mol Genet Metab*, v. 71, p. 552–558, 2000.
- SMITH, A. M. Z.; JOHNSON, A. K. Chemical topography of efferent projections from the median preoptic nucleus to pontine monoaminergic cell groups in the rat. *Neurosci Lett*, v. 199, p. 215–219, 1995.
- SOMLYO, A. P.; SOMLYO, A. V. Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature*, v. 372, p. 231–236, 1994.
- SONG, Z.; LEVIN, B. E.; STEVENS, W.; SLADEK, C. D. Supraoptic Oxytocin and Vasopressin Neurons Function as Glucose and Metabolic Sensors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014.
- STRICKER, E. M. & VERBALIS, J. G. Central inhibitory control of sodium appetite in rats: correlation with pituitary oxytocin secretion. *Behavioral Neuroscience*, v. 101, p. 560-567, 1987
- SUGIMOTO, T.; SAITO, M.; MOCHIZUKI, S.; WATANABE, Y.; HASHIMOTO, S.; KAWASHIMA, H. Molecular cloning and functional expression of a cDNA encoding the human V1b vasopressin receptor. *J Biol Chem*, v. 269, p. 27088–27092, 1994.
- THIBONNIER, M.; AUZAN, C.; MADHUN, Z.; WILKINS, P.; BERTI-MATTERA, L.; CLAUSER, E. Molecular cloning, sequencing, and functional expression of a cDNA encoding the human V1a vasopressin receptor. *J Biol Chem*, v. 269, p. 3304–3310, 1994.
- THIBONNIER, M.; CONARTY, D. M.; PRESTON, J. A.; PLESNICHER, C. L.; DWEIK, R. A.; ERZURUM, S. C. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology*, v. 140, p. 1301–1309, 1999.

- THRASHER, T. N. Baroreceptor regulation of vasopressin and renin secretion: low-pressure versus high-pressure receptors. *Front Neuroendocrinol*, v. 15, p. 157–196, 1994.
- TRIBOLLET, E.; BARBERIS, C.; JARD, S.; DUBOIS-DAUPHIN, M.; DREIFUSS, J. J. Localization and pharmacological characterization of high affinity binding sites for vasopressin and oxytocin in the rat brain by light microscopic autoradiography. *Brain Res*, v. 442, p. 105–118, 1988.
- VENTURA, R. R.; GOMES, D. A.; REIS, W. L.; ELIAS, L. L. K.; CASTRO, M.; VALENÇA, M. M.; CARNIO, E. C.; RETTORI, V. MCCANN, S. M.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Nitregic modulation of vasopressin, oxytocin and atrial natriuretic peptide secretion in response to sodium intake and hypertonic blood volume expansion. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 35 p. 1101-1109, 2002.
- VERBALIS, J. G. Osmotic inhibition of neurohypophysial secretion. *Ann NY Acad Sci*, p. 146–160, 1993.
- VERBALIS, J. G. The brain oxytocin receptor(s)? *Front Neuroendocrinol*, v. 20, p. 146–156, 1999.
- VERNEY, E. B. The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc Soc Lond B Biol*, v. 135, p. 25–105, 1947.
- WALDER, A. D.; AITKENHEAD, A. R. Role of vasopressin in the haemodynamic response to laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia*, v. 78, p. 264-266, 1997.
- YACUBIAN, E. M. T. Epilepsia Mioclônica Juvenil. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I (Eds.). *Epilepsia*. São Paulo: Lemos; 2000. p. 215-22.
- YACUBIAN, E. M. T – Epilepsias, em: Nitrine R, Bacheschi LA – *A Neurologia que Todo Médico Deve Saber*. 2a Ed, São Paulo, Atheneu, 2008;235-256.
- ZAMIR, N.; SKOFITSCH, G.; ESKAY, R. L.; JACOBOWITZ, D. M. Distribution of immunoreactive atrial natriuretic peptides in the central nervous system of the rat. *Brain Res*, v. 365, p. 105–111, 1986.

3. ARTIGO

Efeito da carbamazepina sobre a liberação de vasopressina, ocitocina e peptídeo natriurético atrial *in vitro*.

Vanessa Pereira da Silva¹, Marcelo Moraes Valença¹, Rita de Cássia Moura do Nascimento², Silvia Graciela Ruginsk³, José Antunes Rodrigues³

1. Departamento de Neuropsiquiatria, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-Brasil
2. Departamento de Biofísica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco, Recife-Brasil
3. Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, Ribeirão Preto-Brasil

Correspondência:

Av. Boa Viagem, 3892. Boa Viagem, Recife-PE, Brasil.

CEP: 51021-000

e-mail: vps180@gmail.com

Efeito da CBZ sobre a liberação de AVP, OT e ANP.

Palavras-chave: Vasopressina, Ocitocina, Peptídeo Natriurético Atrial, Carbamazepina.

Artigo Original

RESUMO

Introdução: A carbamazepina é uma dos principais fármacos, utilizado no tratamento de epilepsia, transtorno bipolar e várias formas de neuropatias. Também atua como antidiurético interferindo na liberação do hormônio antidiurético. A vasopressina e a ocitocina são hormônios antidiuréticos sintetizados no hipotálamo e armazenados na neurohipófise. Esses hormônios são liberados em resposta à hiperosmolaridade e à hipovolemia, atuam aumentando o volume sanguíneo e diminuindo a concentração do sódio extracelular. O peptídeo natriurético atrial é um hormônio antidiurético sintetizado no átrio direito e liberado em resposta a expansão do volume sanguíneo, possui efeito natriurético. A liberação desses hormônios pode causar um desequilíbrio na osmolalidade de fluidos corporais fundamentais para a sobrevivência, já que uma expansão do volume hídrico pode levar a crises epiléticas. O objetivo deste estudo foi investigar *in vitro* vasopressina, ocitocina e peptídeo natriurético atrial na presença da droga carbamazepina. Já que até o momento não existe estudos sobre a ação deste fármaco sobre o sistema neuroendócrino *in vitro* e estudos *in vivo* são controversos

Método: No experimento foi empregado um total de 28 ratos, sacrificados por decapitação. Hipotálamo, neurohipófise e coração foram removidos cirurgicamente e incubados em Krebs contendo carbamazepina nas concentrações 10^{-4} M, 10^{-6} M e 10^{-8} M. O meio de incubação foi extraído para dosagem de vasopressina, ocitocina e peptídeo natriurético atrial, sendo utilizado radioensaio.

Resultado: No hipotálamo, os níveis de vasopressina, ocitocina e peptídeo natriurético atrial no meio de incubação contendo carbamazepina diminuíram significativamente ($p < 0,05$); no coração, diminuiu significativamente ($p < 0,05$) a liberação de peptídeo natriurético atrial; e na neurohipófise, os níveis de vasopressina e ocitocina não tiveram diferença significativa.

Conclusão: A presença da carbamazepina diminuiu os níveis de hormônios liberados *in vitro*.

Palavras-chave: Vasopressina, Ocitocina, Peptídeo Natriurético Atrial, Carbamazepina.

INTRODUÇÃO

A carbamazepina (CBZ) foi descoberta em 1953 pelo químico Walter Schindler, que procurava encontrar um composto tricíclico com propriedades antipsicóticas semelhantes à clorpromazina, dessa investigação surgiu a CBZ. Em 1962, a CBZ foi introduzida no mercado, sendo indicada como anticonvulsivante e para o tratamento da neuralgia. Foi apenas nos anos 70 que a CBZ foi aprovada como fármaco antiepiléptico, mostrando-se eficaz no tratamento de primeira linha das crises convulsivas parciais (POST & UHDE, 1985). É uma droga anticonvulsivante, sendo amplamente utilizada no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar e várias formas de neuropatias (ARAÚJO et al., 2010; MEI et al., 2006). Também é indicada na neuralgia essencial do trigêmeo e na neuralgia trigeminal devido à esclerose múltipla, na neuralgia essencial glossofaríngeo, na neuropatia diabética dolorosa, além no diabetes *insipidus* central, poliúria e polidipsia de origem neuro-hormonal (MORENO, et al., 2005).

Embora a inibição dos canais de cálcio do tipo voltagem-dependente e dos receptores de glutamato esteja envolvida na ação de muitas drogas anticonvulsivantes, o principal mecanismo de ação da CBZ parece dever-se ao comprometimento da excitabilidade das membranas por meio de uma ação inibitória dos canais de sódio voltagem-dependentes, os quais são necessários para a geração do potencial de ação (KOHLING, 2002; SONG et al., 2014). Alguns pacientes tratados com esse fármaco desenvolvem hiponatremia, pois a CBZ possui ação antidiurética associada a liberação de hormônios antidiuréticos (ADH) como a vasopressina (AVP) e a ocitocina (OT) e até mesmo a liberação do peptídeo natriurético atrial (ANP) (PALMER, 2003; CHAN, 1997). Hiponatremia pode ser definida como uma concentração de sódio sérico $[Na^+]$ abaixo do limite inferior da normalidade (135 mmol / L) e é associada com hiposmolaridade na maioria dos casos (ADROGUE & MADIAS, 2000; ROCHA, 2011). Quando sintomático esse distúrbio pode manifestar-se por disfunção do sistema nervoso central (SNC), caracterizado por cefaleia, náuseas, vômitos, letargia, desorientação, depressão de reflexos tendinosos, convulsões, disfunção neurológica permanente, morte por edema cerebral e herniação de tronco cerebral (ADROGUÉ & MADIAS, 2000).

Os mamíferos controlam o volume e osmolaridade de seus fluidos corporais, em resposta aos estímulos que surgem de fluidos intracelulares e extracelulares. Esta informação é transmitida para as áreas específicas do sistema nervoso central, responsável por uma resposta integrada, a qual é dependente da integridade da porção anteroventral do terceiro ventrículo, órgão vascular da lâmina terminal, núcleo pré-óptico mediano, e órgão subfornicial. Além disso, núcleo paraventricular, núcleo supra-óptico, *locus coeruleus*, núcleos da rafe e os núcleos parabraquial

lateral, entre outros, também representam importantes estruturas envolvidas no equilíbrio hidromineral. Tais estruturas, uma vez estimuladas, podem determinar respostas que envolvem: i) a indução de sede, o apetite de sal, ou ambos; ii) mudanças na atividade simpática, iii) a ativação do sistema renina-angiotensina- aldosterona, ou iv) a secreção de AVP e OT a partir da neurohipófise (NH), e de ANP a partir do coração (ANTUNES-RODRIGUES et al., 2004).

A AVP e a OT são sintetizados nos núcleos supraópticos (SON) e paraventriculares (PVN) do hipotálamo, sendo transportadas para a NH onde são estocadas (Schrier et al., 1979; IZUMI et al., 2014; VENTURA et al., 2002). Esses hormônios são liberados na circulação devido a um estímulo hiperosmótico ou hipovolêmico. Uma das funções da AVP é aumentar a reabsorção de água pelos rins enquanto a OT aumenta a excreção de eletrólitos. Quando a AVP se liga aos seus receptores V2 nos túbulos coletores, ocorre síntese e fosforilação de aquaporinas, as quais são proteínas capazes de inserir poros na membrana plasmática da célula tubular, tornando-a permeável à água (PRESTON et al., 1992). Evidências sugerem que a OT mantenha o apetite ao sódio inibido em circunstâncias nas quais o consumo de água seja mais urgente, como é o caso da desidratação celular ou na hipovolemia severa (FITZSIMONS et al., 1998).

Mais recentemente, novas tecnologias, tais como imunocitoquímica, técnicas de radioimunoensaio, e radiorreceptores, permitiram a demonstração da presença da ANP de neurônios secretores e receptores do ANP em estruturas do sistema nervoso central, relacionadas com o controle de água e eletrólito, e no sistema cardiovascular (PALKOVITS et al., 1987; QUIRION et al., 1986; ZAMIR et al., 1986). O ANP é um hormônio antidiurético sintetizado no átrio cardíaco direito e liberado em resposta a expansão do volume sanguíneo, possuindo efeito natriurético. A principal função do ANP é inibir a absorção de sódio nos rins e inibir a ação da AVP fazendo assim que ocorra maior excreção de sódio e por osmose a água é excretada junto com o sódio (ANTUNES-RODRIGUES et al., 1986; FORMENTI & COLOMBARI, 2011). O estudo feito por McCANN e colaboradores (2003) relata que após a expansão do volume sanguíneo, barorreceptores entram para o tronco cerebral, induzindo a liberação de ANP dentro do hipotálamo, liberando OT que age sobre seus receptores no coração promovendo o lançamento do ANP.

A liberação inadequada dos hormônios AVP, OT e ANP pode causar um desequilíbrio na osmolalidade de fluidos corporais fundamentais para a sobrevivência, já que uma expansão do volume hídrico pode levar a uma crise epilética.

Embora existam muitos estudos sobre anticonvulsivantes e sua interação com as diversas regiões do cérebro, alguns deles apresentam resultados conflitantes em relação à homeostase do fluido corporal, considerando que o aumento do volume hídrico é um fator que pode causar convulsões. Na literatura até o momento encontra-se apenas estudos *in vitro*, onde os mesmos apresentam resultados divergentes com relação a secreção de ADH em pacientes tratados com CBZ hiponatrêmicos ou não. Levando em consideração o aspecto exposto, este estudo foi desenvolvido com a finalidade de esclarecer o processo de neurosecreção do hipotálamo médio basal, neurohipófise e coração.

Este estudo teve como objetivo principal investigar *in vitro* AVP, OT e ANP na presença da carbamazepina em condições isotônicas, para assim ter um melhor entendimento sobre a ação da droga sobre o controle neuroendócrino.

MÉTODO

Animais

Trata-se de um estudo experimental *in vitro* com ratos *Wistar* machos adultos jovens, pesando de 250 a 300g. Os ratos foram mantidos em gaiolas, em temperatura e iluminação controlada (12 horas em ambiente claro e 12 horas em ambiente escuro), e receberam água e ração *ad libitum*. Neste estudo foi necessário um total de 28 ratos. Os animais foram divididos em quatro grupos, cada grupo com sete animais. Um grupo foi analisado em condição basal e três foram analisados em distintas concentrações de CBZ.

Drogas e soluções

A droga utilizada no experimento foi CBZ pura em concentrações de 10^{-4} , 10^{-6} e 10^{-8} M. Solução de Krebs a 0,15M (condição basal) foi utilizada como meio de incubação e solução de KCl 56mM como controle positivo. Preparação da solução de Krebs (100mL):

1	NaCl 0,9% (3,6g em 400 mL)	77 mL
2	KCl 5,75% (2,875g em 50 mL)	0,61 mL
3	KH ₂ PO ₄ 10,55% (5,27g em 50 mL)	0,154 mL
4	MgSO ₄ 9,27% (4,64g em 50 mL)	0,154 mL
5	DDW (água miliQ)	5,44 mL
6	NaHCO ₃ 1,3% (1,3 g em 100mL)	16,17 mL
7	CaCl ₂ 6,1% (3,05 g em 50 mL)	0,46 mL
8	Dextrose 500 mg em 500 mL	100 mg

Procedimentos experimentais

Os animais foram sacrificados por decapitação e o hipotálamo médio basal (HMB), NH e o átrio direito (AD) foram removidos cirurgicamente íntegros com exceção do AD que foi utilizado no experimento apenas a metade, dissecados e incubados em Krebs, pH 7,4 a 37°C, durante 60 minutos. Este meio foi descartado e o HMB, NH e AD foram novamente incubados com o Krebs mais a CBZ em suas distintas concentrações em três grupos, sendo incubado por 30 minutos. Do meio de incubação foi extraída a amostra 1. Na mesma estrutura foi adicionado KCl 56mM por 15 minutos para se ter um controle positivo, e então foi extraída a amostra 2. Para cada um dos 4 grupos, no HMB foi analisado os níveis de AVP, OT e ANP liberados, na NH foi analisado os

níveis de AVP e OT liberados, e no AD foi analisado o nível de ANP liberado. Nas amostras 1 e 2 foi realizada a dosagem hormonal sendo utilizado radioimunoensaio.

Radioimunoensaio

Todas as dosagens hormonais foram realizadas por radioimunoensaios específicos, realizados no Laboratório de Neuroendocrinologia do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Para cada um dos hormônios, as amostras foram analisadas em um único ensaio e em duplicata. Nos ensaios foi utilizado anti-soro de coelho (anti-AVP ou anti-OT ou anti-ANP), peptídeo utilizado como padrão e também para marcação (^{125}I), e anti-soro de cabra anti-IgG de coelho.

Em todas as amostras do meio de incubação foi feita uma previa diluição: do hipotálamo médio basal de 1:100; neurohipófise de 1:1000; e do átrio direito de 1:50. A radioatividade no precipitado foi determinada com o auxílio de um contador gama (*Auto-gama Counting System cobra II da Instrument Company Packard, USA*).

Análise estatística

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP) para cada grupo. A determinação das diferenças significativas entre os grupos foi realizada através de análise da variância (ANOVA). Diferenças com valor de $P < 0,05$ foram consideradas como significativas. Para cálculos estatísticos e gráficos foi utilizado o programa *Graphpad Prism 5*.

Aspectos éticos

Todos os procedimentos experimentais foram de acordo com os princípios éticos na experimentação animal. Este estudo foi autorizado pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco. Processo número: 23076.051102/2013-38.

RESULTADOS

No meio com a NH houve maior liberação de hormônio que os outros órgãos, e por este motivo os valores da média do nível de hormônio liberado foi dado em pg/ μ g de proteína enquanto os níveis de hormônio liberados do meio de incubação com HMB e AD os valores das médias são dados em pg/mg de proteína.

O nível de AVP liberada pelo HBM nos meios contendo CBZ foi significativamente ($P < 0,05$) menor que no meio basal (Figura 1A), onde se observa que os meios contendo CBZ 10^{-4} M e CBZ 10^{-8} M obtiveram uma diferença mais significativa com um valor de $p < 0,01$; com adição de KCl, na amostra 2 não houve diferença significativa nos níveis de AVP (Figura 1B).

Na NH, o nível de AVP liberada no meio com CBZ na concentração 10^{-4} M foi maior que no meio basal (Figura 1C), porém não houve uma significância estatística. Na amostra 2, obtida após adição de KCl no meio de incubação, foi evidenciado que houve a liberação do dobro do hormônio AVP da NH no meio com CBZ na concentração 10^{-4} M em relação a condição basal (Figura 1D), porém estatisticamente não houve significância, enquanto o meio com CBZ a 10^{-6} M liberou níveis de AVP semelhante ao meio sem CBZ (Krebs 0,15M) e liberou menos AVP que os meios com CBZ 10^{-4} M e 10^{-8} M.

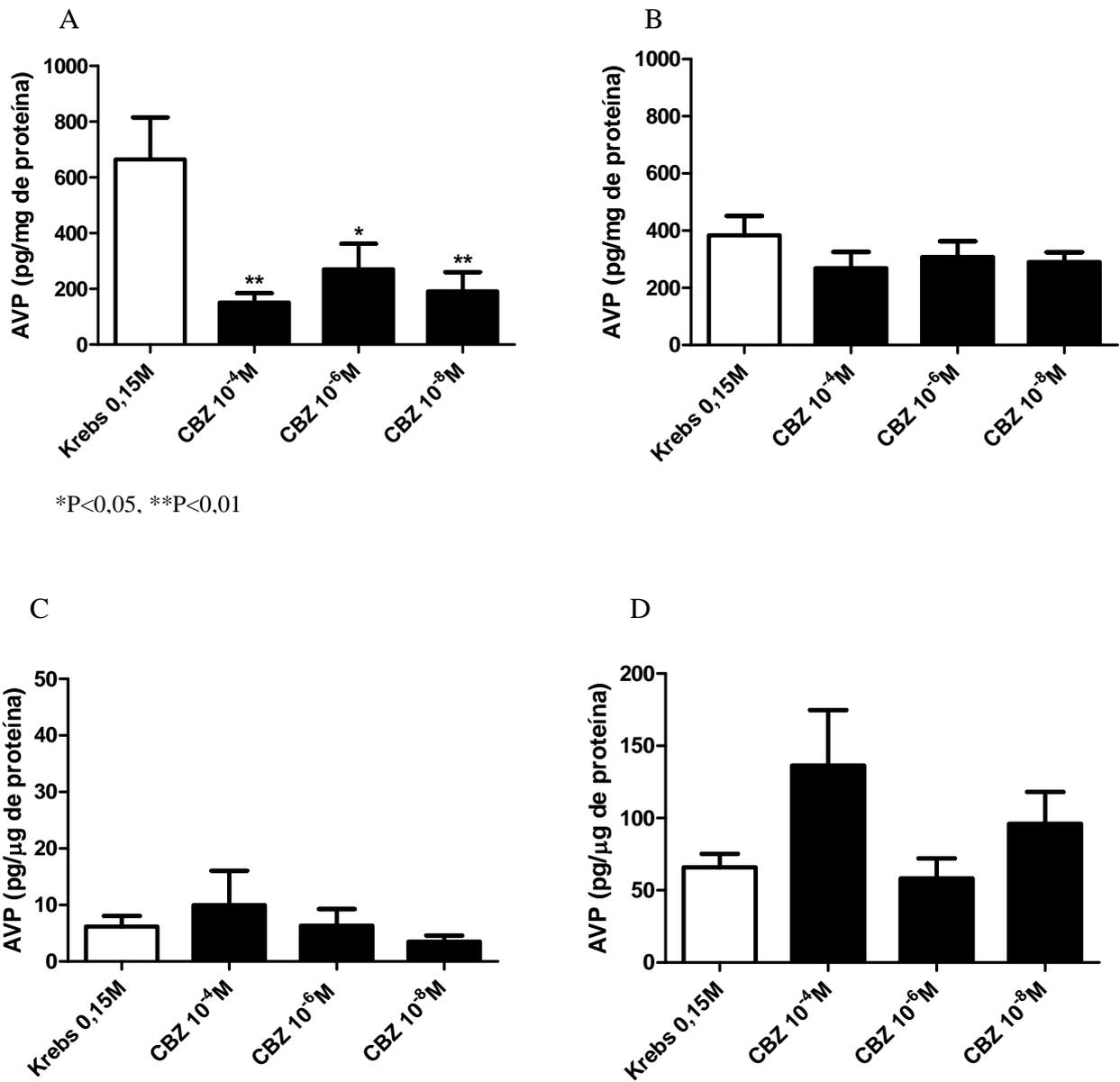


Figura 1. Níveis de AVP em condição basal (Krebs 0,15M), na presença de CBZ 10⁻⁴M, CBZ 10⁻⁶M ou CBZ 10⁻⁸M. AVP liberada pelo HMB na amostra 1 (A) e na amostra 2 com a adição de KCl (B); AVP liberada pela NH na amostra 1 (C) e na amostra 2 com a adição de KCl (D).

Houve uma diminuição significativa ($P < 0,05$) no nível de OT liberada pelo HMB quando incubado com a CBZ em relação ao meio sem a CBZ (Figura 2A). Contudo, entre os grupos, após a adição de KCl ao meio, não houve uma diferença significativa no nível liberado de OT pelo HMB (Figura 2B). Não houve uma diferença significativa na liberação de OT pela NH entre os grupos analisados (Figuras 2C e 2D).

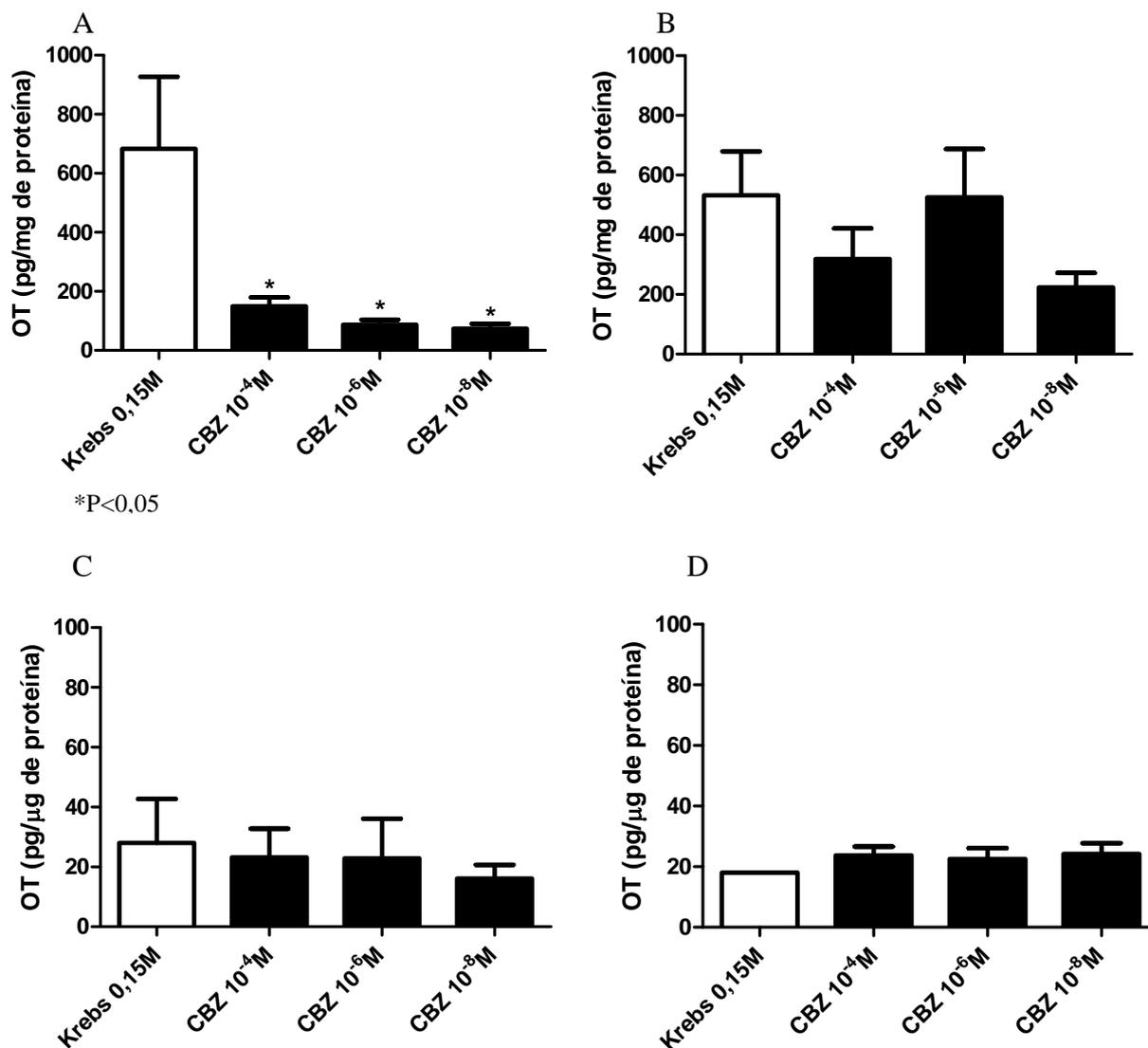


Figura 2. Níveis de OT em condição basal (Krebs 0,15M), na presença de CBZ 10⁻⁴M, CBZ 10⁻⁶M ou CBZ 10⁻⁸M. OT liberada pelo HMB na amostra 1 (A) e na amostra 2 com a adição de KCl (B); OT liberada pela NH na amostra 1 (C) e na amostra 2 com a adição de KCl (D).

O nível de ANP liberado pelo HMB no meio contendo CBZ 10^{-4} M foi significativamente menor ($P < 0,05$) que no meio basal enquanto os meios com CBZ 10^{-6} M e CBZ 10^{-8} M não houve diminuição estatisticamente significativa (Figura 3A). O nível de ANP liberado pelo HMB quando adicionado KCL ao meio diminuiu significativamente ($P < 0,05$) com relação ao meio basal nos grupos com CBZ 10^{-4} M e 10^{-6} M (Figura 3B).

Na amostra 1 o ANP liberado do AD diminuiu significativamente nos meios contendo CBZ em relação ao meio sem CBZ, os meios com CBZ 10^{-4} M e 10^{-6} M teve uma diminuição mais significativa ($p < 0,001$) do que o meio com CBZ 10^{-8} M que obteve valor de $p < 0,01$. Na amostra 2, obtida após adição de KCl no meio de incubação, houve uma diminuição significativa ($P < 0,01$) dos níveis de ANP liberado do AD nos meios que continham CBZ 10^{-4} M e 10^{-8} M enquanto o meio com CBZ 10^{-6} M obteve uma diminuição ainda mais significativa com um valor de $p < 0,001$ (Figura 3C e 3D).

Observou-se em algumas figuras que a relação da concentração de CBZ e a quantidade de hormônio liberado não permaneceu linear, aumentando a quantidade de hormônio na maior concentração do fármaco (CBZ 10^{-4} M), diminuindo na concentração intermediária (CBZ 10^{-6} M) e voltando a aumentar na concentração menor do fármaco (CBZ 10^{-8} M) ou pode ocorrer o inverso em que as concentrações de CBZ 10^{-4} M e CBZ 10^{-8} M apresentaram níveis de hormônios menores que no grupo com CBZ 10^{-6} M. Esse fato provavelmente se deve a reação dose resposta da CBZ.

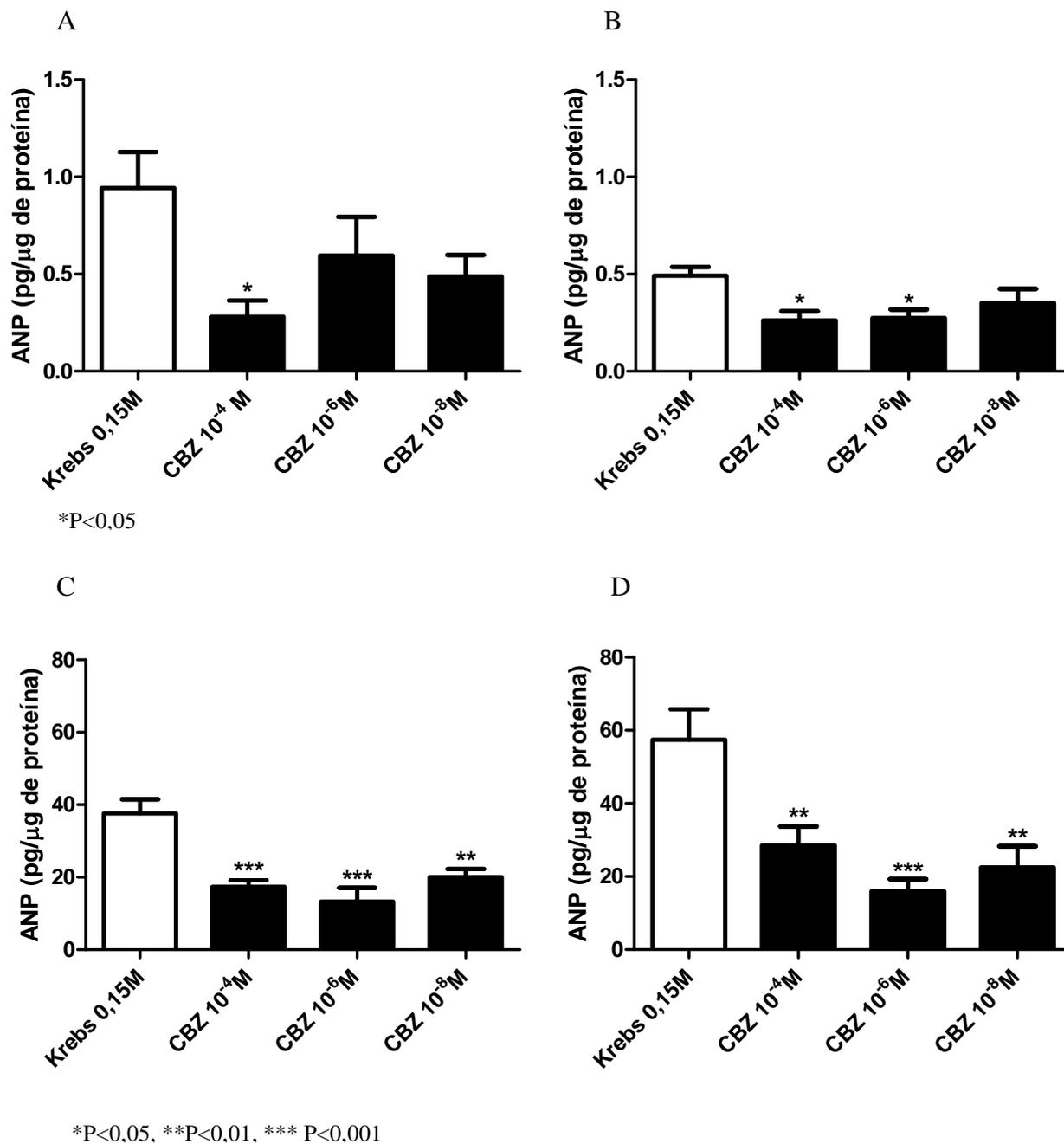


Figura 3. Níveis de ANP em condição basal (Krebs 0,15M), na presença de CBZ 10⁻⁴M, CBZ 10⁻⁶M ou CBZ 10⁻⁸M. ANP liberado pelo HMB na amostra 1 (A) e na amostra 2 com a adição de KCl (B); e ANP liberado pelo AD na amostra 1 (C) e na amostra 2 com a adição de KCl (D).

DISCUSSÃO

Até o presente momento não existe na literatura algum estudo sobre a liberação dos hormônios AVP, OT e ANP sob a ação da CBZ *in vitro*, sendo raros os estudos *in vivo* (GOLD et al., 1983; ISOJARVI et al., 2001; KALFF et al., 1984; KRYSIAK et al., 2007; SMITH et al., 1977; STEPHENS et al., 1978).

Esse estudo demonstrou que a CBZ atua no HMB diminuindo a liberação da AVP, da OT e do ANP, e no AD diminui a liberação de ANP. Por outro lado, na NH os níveis de AVP e OT não tiveram diferenças significativas. Em estudo realizado por STEPHENS et al (1978), com 12 pacientes que estavam fazendo uso de CBZ, foi observado que concentrações de AVP no plasma caíram enquanto o medicamento estava em uso pelos indivíduos, o que indica que é improvável que seja o aumento do mecanismo de secreção do hormônio antidiurético. Foi sugerido que a propriedade de retenção de água da CBZ é um efeito fisiológico da droga, mediada por aumento da sensibilidade renal para concentrações normais de AVP no plasma, e reajuste de osmorreceptores. Em outro estudo feito com pacientes epiléticos, hiponatremicos e normais, foi evidenciada a excreção do hormônio antidiurético subnormal (KALFF et al., 1984).

Vale salientar que a literatura a respeito dos níveis plasmáticos de AVP sob ação da CBZ é contraditória. Um relato de caso com um paciente que faz tratamento com CBZ foi diagnosticado com hiponatremia associada a concentrações inadequadamente altas de AVP no plasma (SMITH et al., 1977), e em outros estudos a concentração de hormônio permaneceu inalterada (GOLD et al., 1983; ANDRADE, 2012). Sendo assim, tais resultados fazem oposição aos resultados deste estudo, encontrados no experimento *in vitro*.

Com relação à secreção de OT sob ação da CBZ, foi achado na literatura apenas um estudo cujos pacientes que faziam tratamento com CBZ não apresentaram diferença significativa em relação ao controle (ANDRADE, 2012).

Os estudos sobre ANP e CBZ mostraram níveis plasmáticos normais sem diferenças significativas (ANDRADE, 2012; ISOJARVI et al., 2001), diferente do resultado encontrado neste estudo *in vitro*, que tanto no HMB e no AD apresentaram seus níveis diminuídos quando incubados com CBZ.

Através dos resultados obtidos nesse estudo pode-se considerar que a hiponatremia em paciente tratados com CBZ não está associada à liberação inadequada dos hormônios AVP, OT e ANP. Estudo *in vitro* feito com a medula do ducto coletor do rim de ratos adicionando CBZ à solução de banho, na ausência de ADH, mostrou que a CBZ tem capacidade para aumentar permeabilidade a água, e conseqüentemente, o aumento de absorção de água no ducto coletor, atuando diretamente sobre o receptor do complexo de proteína G ADH V2 e aumentando a

expressão de aquaporina 2 (BRAGANÇA et al., 2010). A partir destes dados é provável que a CBZ tenha um efeito tubular no rim, e esse mecanismo pode explicar a incidência de hiponatremia nos pacientes tratados com esta droga.

As causas dos níveis de hormônios diminuam quando adicionado CBZ não estão claros e ainda devem ser estudados. Oxido nítrico endógeno pode estar envolvido nessa reação já que ele regula as funções magnocelulares, especialmente quando o ambiente interno é perturbado (ANTUNES-RODRIGUES et al., 2004). Oxido nítrico inibe a liberação basal de AVP e OT em plasma (KADEKARO et al., 2000; LUCE et al., 2013). A deficiência na liberação de AVP pode causar poliúria e polidipsia (MELO et al., 2008; BATISTA et al., 2010). A diminuição dos níveis hormonais pode também estar relacionado a uma reação do organismo a hiponatremia.

Em função dos resultados obtidos concluímos que no HMB houve uma diminuição na liberação dos hormônios AVP, OT e ANP nos meios contendo CBZ; na NH os hormônios AVP e OT liberados no meio com CBZ permaneceram inalterados em relação ao meio sem CBZ; e no AD houve uma diminuição no nível de ANP liberado no meio contendo CBZ.

Através desse estudo vimos também que provavelmente a hiponatremia diagnosticada em pacientes epiléticos tratados com CBZ não é causada por aumento da secreção de ADH, porém são necessários estudos adicionais sobre o mecanismo da CBZ na secreção desses hormônios.

REFERÊNCIAS

- ADROGUÉ, H. J.; MADIAS, N. E. Hyponatremia. *N Eng J Med*, v. 342, p. 1581-1589, 2000.
- ANDRADE, E. J. L. Natremia, arginina vasopressina, ocitocina, peptídeo atrial natriurético, aldosterona e cortisol em epiléticos usando carbamazepina. Tese. Pernambuco: Universidade Federal de Pernambuco, 2012.
- ANTUNES-RODRIGUES, J.; CATRO, M.; ELIAS, L. L. K.; VALENÇA, M. M.; McCANN, S. M. Neuroendocrine Control of Body Fluid Metabolism. *Physiol Rev.*, v. 84, p. 169–208, 2004.
- ANTUNES-RODRIGUES, J.; MCCANN, S. M.; SAMSON, W. K. Central administration of atrial natriuretic factor inhibits saline preference in rats. *Endocrinol*, v. 118, p. 1726-1728, 1986
- ARAÚJO, D. S.; SILVA, H. R. R.; FREITAS, R. M. Carbamazepina: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 7, n. 4, p. 30-45, 2010.
- BATISTA, S. L.; MOREIRA, A. C.; ANTUNES-RODRIGUES, J.; CASTRO M.; ELIAS, L. L. K.; ELIAS, P. C. L. Apresentação clínica e análise molecular do gene da arginina-vasopressina neurofisina II de pacientes com diabetes insípido central idiopático com longo seguimento. *Arq Bras Endocrinol Metab [online]*, v. 54, n. 3, p. 269-273, 2010.
- BRAGANÇA, A. C.; MOYSES, Z. P.; MAGALDI, A. J. Carbamazepine can induce kidney water absorption by increasing aquaporin 2 expression. *Nephrol Dial Transplant*, v. 25, n. 3840-3845, 2010.
- CHAN, T. Y. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drugs Aging*, v. 11, p. 27-44, 1997.
- FITZSIMONS, J. T. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiological Reviews*, v. 78, p. 583-686, 1998.
- FORMENTI, S.; COLOMBARI, E. Mecanismos neuro-hormonais envolvidos na regulação do apetite ao sódio: alguns aspectos. *Arq. bras. Cienc. saude*, v.36, n. 3, p. 160-7, 2011.
- GOLD, P. W.; ROBERTSON, G. L.; BALLENGAR, J. C.; KAYE, W.; CHEN, J.; RUBINOW, D. R. et al. Carbamazepine diminishes the sensitivity of plasma arginine vasopressin response to osmotic stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 57, n. 5, p. 952-957, 1983.

ISOJARVI, J. I.; HUUSKONEM, U. J.; PAKARINEN, A. J.; VUOUTEONAHONEN, D.; MYLLYLÄ, V. V. The regulation of serum sodium after replacing carbamazepine with oscarbazepine. *Epilepsia*, v. 42, n. 6, p. 741-745, 2001.

IZUMI, Y.; MIURA, K.; IWAO, H. Therapeutic potential of vasopressin-receptor antagonists in heart failure. *J Pharmacol Sci*, v. 124, n. 1, p. 1-6, 2014.

KADEKARO, M.; SUMMY-LONG, J. Y. Centrally produced nitric oxide and the regulation of body fluid and blood pressure homeostasis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. 27, p. 450-459, 2000.

KALFF, R.; HOUTKOOPEL, M. A.; MEYER, J. W. A.; GOEDHART, D. M.; AUGUSTEIJN, R.; MEINARDI, H. Carbamazepine and serum sodium levels. *Epilepsia*, v. 24, n. 3, 1984.

KOHLING, R. Voltage-gated sodium channels in epilepsy. *Epilepsia*, v. 43, p. 1278-1295, 2002.

KRYSIAK, R.; OKOPIEŃ, B. Carbamazepine-induced hyponatremia. *Pol Arch Med Wewn*, v. 117, n. 4, p. 73-75, 2007.

LUCE, V.; FERNANDEZ SOLARI, J.; RETTORI, V.; DE LAURENTIIS, A. The inhibitory effect of anandamide on oxytocin and vasopressin secretion from neurohypophysis is mediated by nitric oxide. *Regul Pept*, v. 14, p. 31-39, 2013.

MCCANN, S. M.; GUTKOWSKA, J.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Neuroendocrine control of body fluid homeostasis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 36, p. 165-181, 2003.

MEI, P. A.; MONTENEGRO, M. A.; GUERREIRO, M. M.; GUERREIRO, C. A. M. Pharmacovigilance in epileptic patients using antiepileptic drugs. *Arquivo Neuropsiquiatria*, v. 64, p. 198-201, 2006.

MELO, M. E.; MAURUI, S.; BRITO, V. N.; MANCINI, M. C.; MENDONÇA, B. B.; KNOEPFELMACHER, M. Autosomal dominant familial neurohypophyseal diabetes insipidus caused by a novel mutation in arginine-vasopressin gene in a Brazilian family. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 52, n. 8, p. 1271-1276, 2008.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; RATZKE, R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. *Rev. Psiqu. Clin.*, v. 32, p. 39-48, 2005.

PALKOVITS, M.; ESKAY, R. L.; ANTONI, F. A. Atrial natriuretic peptide in the median eminence is of paraventricular nucleus origin. *Neuroendocrinology*, v. 46, p. 542–544, 1987.

PALMER, B. F. Causes and management of hyponatremia. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 37, p. 1694-1702, 2003.

POST, R. M.; UHDE, T. W. Are the psychotropic effects of carbamazepine in manic-depressive illness mediated through the limbic system?. *Psychiatr. J. Univ. Ottawa*, v. 10, p. 205-219, 1985.

PRESTON, G. M.; CARROLL, T. P.; GUGGINO, W. B.; AGRE, P. Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science*, v. 256, p. 385-387, 1992.

QUIRION, R.; DALPE, M.; DAM, T. V. Characterization and distribution of receptors for the atrial natriuretic peptides in mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 83, p. 174–178, 1986.

ROCHA, P. N. Hiponatremia: conceitos básicos e abordagem prática. *J Bras Nefrol*, v.33, n. 2, p. 248-260, 2011.

SCHRIER, R. N.; BERL, T.; ANDERSEN, R. J. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *American Journal of Physiology*, v. 236, p. 321-332, 1979.

SMITH, N. J.; ESPIR, M. L.; BAYLIS, P. H. Raised plasma arginine vasopressin concentration in carbamazepine-induced water intoxication. *Br Med J*, v. 22, n. 804, 1977.

SONG, Z.; LEVIN, B. E.; STEVENS, W.; SLADEK, C. D. Supraoptic Oxytocin and Vasopressin Neurons Function as Glucose and Metabolic Sensors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014.

STEPHENS, W. P.; COE, J. Y.; BAYLIS, P. H. Plasma arginine vasopressin concentrations and antidiuretic action of carbamazepine. *British Medical Journal*, v. 1, p. 1445-1447, 1978.

VENTURA, R. R.; GOMES, D. A.; REIS, W. L.; ELIAS, L. L. K.; CASTRO, M.; VALENÇA, M. M.; CARNIO, E. C.; RETTORI, V. MCCANN, S. M.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Nitrgic modulation of vasopressin, oxytocin and atrial natriuretic peptide secretion in response to sodium intake and hypertonic blood volume expansion. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 35 p. 1101-1109, 2002.

ZAMIR, N.; SKOFITSCH, G.; ESKAY, R. L.; JACOBOWITZ, D. M. Distribution of immunoreactive atrial natriuretic peptides in the central nervous system of the rat. *Brain Res*, v. 365, p. 105–111, 1986.

5.CONCLUSÃO

Em função dos resultados obtidos concluímos que no HMB houve uma diminuição na liberação dos hormônios AVP, OT e ANP nos meios contendo CBZ; na NH os hormônios AVP e OT liberados no meio com CBZ permaneceram inalterados em relação ao meio sem CBZ; e no AD houve uma diminuição no nível de ANP liberado no meio contendo CBZ.

Através desse estudo vimos também que provavelmente a hiponatremia diagnosticada em pacientes epiléticos tratados com CBZ não é causada por aumento da secreção de ADH, porém são necessários estudos adicionais sobre o mecanismo da CBZ na secreção desses hormônios.

ANEXO

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Biológicas
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
fones: (55 81) 2126 8840 | 2126 8351
fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br



Recife, 17 de dezembro de 2013.

Ofício nº 662/13

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Para: **Prof. Marcelo Moraes Valença**
Universidade Federal de Pernambuco
Departamento de Neuropsiquiatria
Processo nº 23076.051102/2013-38

Os membros da Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEUA-UFPE) avaliaram seu projeto de pesquisa intitulado, **“Efeito da Carbamazepina sobre a secreção e Ocitocina, Vasopressina e ANP”**.

Concluímos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEUA-UFPE.

Encontra-se de acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 11.794 de 08 de outubro de 2008, que trata da questão do uso de animais para fins científicos e didáticos.

Diante do exposto, emitimos **parecer favorável** aos protocolos experimentais a serem realizados.

Origem dos animais: Biotério do Departamento de Nutrição; Animal: ratos heterogênicos; Linhagem: Wistar; Idade: 60-90 dias; Peso: 250-350 g; Sexo: machos; N° Total de Animais: 30.


Prof^a Tania Rieger
Presidente do CEUA/CCB-UFPE
SIAPE 2306924

CCB: Integrar para desenvolver