

# **Resposta neuronal ao stresse**

P. Morgado<sup>1</sup>, J. J. Cerqueira<sup>1</sup> e N. Sousa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho

## **1. Sumário**

Em termos biológicos, o stresse representa qualquer estímulo percebido pelo organismo como uma ameaça (potencial ou real) para o seu equilíbrio. Quando confrontados com estímulos stressantes, os organismos vivos iniciam uma série de respostas com vista à manutenção da homeostasia e à formação de memórias que permitam respostas proporcionadas em situações idênticas futuras. Contudo, quando activados contínua ou excessivamente, os sistemas de resposta ao stresse podem tornar-se prejudiciais, condicionando défices funcionais importantes.

**Palavras-chave:** Stresse; Hipocampo; Hipotálamo; Hipófise; Córtex Pré-Frontal; Amígdala; Glândulas Supra-Renais; Decisão; Memória.

## **2. Introdução**

O termo “stresse” foi utilizado pela primeira vez em 1936 numa carta dirigida à *Nature* pelo neuro-endocrinologista Hans Selye para descrever a resposta fisiológica (e adaptativa) do organismo a qualquer estímulo percebido como ameaçador ou exigente. Já nesse artigo, Hans Selye reconhece que as alterações comportamentais se constituem como um importante componente da resposta ao stresse.

Três anos antes, o neurocirurgião Harvey Cushing havia descrito uma síndrome de produção e libertação excessiva de esteróides adrenais em cujos sintomas característicos se incluíam alterações do humor e do comportamento. Contudo, a relação entre estes dois fenómenos – stresse e síndrome de Cushing – permaneceu obscura até ao

reconhecimento da libertação de corticosteróides pelas glândulas supra-renais, também designadas por glândulas adrenais do termo anglo-saxónico “*adrenal glands*”, como um componente fundamental da resposta ao stresse.

Classicamente, os eventos físicos ou psicológicos que são percebidos como potencialmente ameaçadores para o equilíbrio dinâmico do organismo são reconhecidos como agentes indutores de stresse, desencadeando um conjunto de acções fisiológicas (e adaptativas) essenciais para a manutenção da homeostasia e, como tal, essenciais para a sobrevivência. Contudo, quando o recrutamento dos mecanismos adaptativos falha, verifica-se uma activação excessiva das ‘respostas de emergência’ do organismo que provoca efeitos prejudiciais que incluem a supressão imunitária, osteoporose, problemas reprodutivos, diabetes e outros distúrbios metabólicos bem como aumento da susceptibilidade para o desenvolvimento de doenças mentais.

### **3. Resposta Hormonal ao Stresse**

Quando um estímulo é percebido como agente indutor de stresse desencadeia-se uma resposta rápida de tipo *flight-or-fight*, mediada pela activação do sistema nervoso simpático que resulta na secreção de grandes quantidades de catecolaminas adrenomedulares.

Paralelamente, inicia-se uma resposta sustentada, mais lenta, mediada pela secreção de glucocorticóides pelo córtex supra-renal, que é responsável pelo restabelecimento das condições normo-fisiológicas do organismo. Importa referir que os efeitos desta resposta, aguda, são potencialmente positivos em termos de funcionamento cerebral, nomeadamente no que respeita à função cognitiva. Contudo, quando excessiva ou prolongada esta segunda fase da resposta pode condicionar efeitos negativos. A intensidade desta é proporcional ao ‘potencial de ameaça’ do agente indutor de stresse,

avaliado a partir da informação sensorial emergente, em combinação com memórias de contactos prévios com estímulos de idêntica natureza, numa interface composta por múltiplas áreas do sistema límbico que incluem o hipotálamo, o hipocampo, o córtex pré-frontal e a amígdala. A activação (ou inibição) destas áreas provoca a secreção da Hormona de Libertação da Corticotropina (CRH) e da Vasopressina (AVP), produzidas pelos neurónios parvocelulares do Núcleo Paraventricular (PVN) do Hipotálamo e libertada no sistema de vasos portais hipofisários. Quando a CRH actua nos receptores CRH tipo 1 (CRHR1), constitutivamente expressos na pituitária anterior, promove a produção de opiomelanocortina que é processada em corticotropina (ACTH) e subsequentemente libertada na corrente sanguínea, estimulando a secreção de glucocorticóides (cortisol e corticosterona) pelo córtex das glândulas adrenais. A activação desta cascata constitui o eixo hipotálamo-pituitária-adrenais (HPA) (Fig. 1) e leva ao aumento dos níveis sanguíneos de glucocorticóides, agentes envolvidos na mobilização de substratos para o metabolismo energético bem como na atenuação das respostas imunológica, inflamatória e endocrinológica ao stresse (esta última por retroacção negativa ao nível do hipotálamo e da hipófise).

Embora os níveis elevados de corticosteróides caracterizem a resposta do organismo ao stresse e sejam considerados fundamentais para o desenvolvimento dos efeitos inadaptativos do stresse crónico [1, 2], é importante salientar que a elevação dos níveis de corticosteróides (por administração exógena, por exemplo) não mimetiza *per se* os efeitos do stresse crónico dado que muitos outros factores têm sido implicados nos mecanismos de resposta ao stresse.

Sabe-se hoje que a CRH, descrita em 1981 como elemento fundamental do eixo HPA, bem como os seus peptídeos relacionados (Urocortina, Urocortina II e Urocortina III) desempenham funções importantes na resposta central ao stresse. Além da hipófise e do

PVN do hipotálamo, a CRH e as urocortinas podem encontrar-se em várias áreas, onde interagem com os receptores CRHR1 (CRH e Urocortina) e CRHR2 (Urocortina, Urocortina II e Urocortina III). O receptor CRHR1 encontra-se em todo o córtex cerebral, cerebelo, bulbo olfactivo, septo medial, hipocampo, amígdala e pituitária, enquanto o receptor CRHR2, mais localizado, parece ter uma distribuição mais confinada ao septo lateral, hipotálamo e plexo coróide [3].

Estudos realizados em ratos demonstraram que a injeção intracerebroventricular de dose única de CRH, que activa preferencialmente os receptores CRHR1, mimetiza as fases iniciais da resposta endócrina, comportamental e autonómica ao stresse, conduzindo ao desenvolvimento de um comportamento de tipo ansioso. No mesmo sentido, foi descrito que animais com inactivação da expressão do receptor CRHR1 são menos ansiosos que aqueles que produzem este tipo de receptor, sendo esta resposta independente da suplementação com corticosterona (para revisão ver [4]). Resultados semelhantes foram observados em animais cuja função dos receptores CRHR1 foi inactivada no cérebro anterior e nas estruturas límbicas, mantendo-se intacta na hipófise [5]. Todos estes resultados parecem demonstrar que os mecanismos de acção central do CRH, por via dos receptores CRHR1, modulam os efeitos ansiogénicos da resposta aos estímulos adversos e que esta resposta é independente da activação do eixo HPA.

As Urocortina II e Urocortina III ligam-se aos receptores CRHR2, promovendo a readaptação e a recuperação do equilíbrio alterado pelo mecanismo indutor de stresse e pela resposta corporal subsequente [6] e participando na terminação da activação do eixo HPA. Contudo, não existe consenso relativamente à sua função específica, havendo estudos que implicam a activação dos receptores CRHR2 na ansiogénese e outros que sugerem que medeia efeitos ansiolíticos [3].

#### 4. Efeitos Celulares e Moleculares do Stresse

Ao contrário do que sucede com a activação do Sistema Nervoso Simpático, cujas acções estão confinadas à periferia, a activação do eixo HPA resulta na libertação de glucocorticóides que conseguem ultrapassar a barreira hemato-encefálica devido às suas características químicas (moléculas lipofílicas sintetizadas a partir do colesterol). Estas hormonas actuam em regiões específicas do Sistema Nervoso Central através da ligação a dois tipos de receptores bioquimicamente distintos – receptor mineralocorticóide (MR), também denominado receptor corticosteróide tipo I, e receptor glucocorticóide (GR), também denominado receptor corticosteróide tipo II. Estes receptores têm uma afinidade distinta para o cortisol (corticosteróide endógeno nos humanos) e para a corticosterona (roedores) bem como uma distribuição específica no cérebro, o que lhes confere a possibilidade de promoverem acções distintas.

Os receptores de corticosteróides integram um complexo citoplasmático multi-proteico que consiste numa molécula receptora e várias proteínas de choque térmico, as hsp (do termo anglosaxónico *heat shock*) (Fig. 2). Após a acoplagem do ligando ao receptor, desencadeia-se uma cascata de fosforilações que resulta no aumento da afinidade do conjunto ligando-receptor para locais de ligação específica ao DNA onde regulam a transcrição génica (em conjunto com vários “co-activadores” e “co-repressores”) através de: (1) activação ou repressão da expressão de genes através da ligação dos receptores esteróides a elementos que respondem a glucocorticóides (GREs) simples, múltiplos ou compostos que estão presentes nas regiões promotoras dos genes responsivos aos glucocorticóides; (2) repressão da transcrição de genes activados por outros factores de transcrição; (3) mecanismos de “*cross-talk*” com outros receptores nucleares e factores de transcrição [2]. Mais recentemente, têm sido descritas vias alternativas não-genómicas através das quais, de forma mais rápida, os corticosteróides

podem afectar a função cerebral [7, 8]. Em termos globais, a activação dos receptores MR e GR altera a expressão de várias dezenas de genes, promovendo o aumento da sua expressão cerca de metade das vezes [9]. Entre os genes afectados pela activação dos receptores GR destacam-se enzimas e receptores para aminas e neuropeptídeos, factores de crescimento e factores de adesão celular [6].

A topografia da distribuição destes receptores é igualmente relevante para se compreenderem as suas acções no SNC. Ambos os receptores estão largamente expressos nas regiões do sistema límbico, embora os receptores MR se distribuam de forma mais escassa e irregular quando comparados com os receptores GR. Estudos efectuados em ratos demonstraram que os receptores MR eram particularmente abundantes no hipocampo e no hipotálamo, estando também presentes na amígdala, septo e córtex cerebral [10]. Os receptores GR estão distribuídos abundante e uniformemente pelo hipocampo, hipotálamo, amígdala, núcleo da estria terminal, núcleo *accumbens*, córtex cerebral e regiões inferiores do tronco cerebral [10], áreas críticas envolvidas na resposta do organismo ao stresse.

Quando comparados com os receptores GR, os receptores MR têm maior afinidade para os corticosteróides pelo que se encontram mais ocupados em condições basais (*stress-free*), estando envolvidos no processo de avaliação do agente indutor de stresse e nos mecanismos de início da resposta ao stresse. Em sentido inverso, os receptores GR tornam-se progressivamente ocupados quando os níveis circulantes de corticosteróides aumentam, contribuindo para mobilização de substratos energéticos e para a indução de mudanças comportamentais influenciadas pelo stresse.

Na fase inicial da resposta ao stresse agudo, essencialmente mediada pelas catecolaminas, CRH, AVP e pela activação dos receptores MR, os neurónios monoaminérgicos são activados, libertando os seus neurotransmissores nas áreas de

projecção, o que promove um estado de vigília, excitação, alerta e atenção focada secundários à activação dos neurónios em várias regiões cerebrais (em particular no sistema límbico). Inicia-se de seguida a resposta genómica, mais tardia, dependente dos receptores GR, essencialmente supressora (nomeadamente ao nível das regiões CA1 e CA3 do hipocampo e no córtex pré-frontal) que vai frenar a actividade do eixo HPA. Este efeito supressor constitui parte do feedback negativo central (associado aos mecanismos de retroacção negativa promovidos pelos glucocorticóides no hipotálamo e hipófise) que contribui decisivamente para a redução da secreção de glucocorticóides, um ponto considerado crítico no que diz respeito à inadaptação dos organismos ao stresse.

O distúrbio do feedback negativo, causado pelo stresse crónico e agravado pela idade, tem sido apontado há mais de duas décadas como um dos principais responsáveis por uma regulação menos eficiente da secreção de glucocorticóides que está na base de respostas exageradas ao stresse e de níveis aumentados de secreção de corticosteróides em condições basais [11].

Em resumo, os receptores MR encontram-se muito activados em condições basais, enquanto os receptores GR se encontram pouco activados. A activação do eixo HPA, seja no pico circadiano de corticosteróides, na resposta fisiológica ao stress ou em condições patológicas, provoca a ocupação de ambos os receptores, amplificando as acções dos receptores GR [12]. Importa notar, por último, que a extensão da activação dos receptores GR pode também ser controlada localmente pela quantidade de corticoesteróides disponível no cérebro, acção mediada por enzimas activadoras e inactivadoras, como as 11  $\beta$ -hidroxiesteróide tipo 1 e 11  $\beta$ -hidroxiesteróide tipo 2, respectivamente [13].

## 5. Efeitos do Stresse no Hipocampo

Conforme referido anteriormente, os efeitos do stresse e da hipercortisolemia são paradoxais. Enquanto elevações sustentadas das concentrações de hormonas do stresse condicionam défices comportamentais, a secreção aguda correlaciona-se com benefícios no que respeita ao desempenho comportamental. Em situações de stresse para o qual o sujeito é capaz de desencadear uma resposta adequada (eficaz e limitada no tempo) – eustresse – os corticosteróides influenciam o processamento de informação e a função cognitiva, criando condições para uma melhor adaptação do organismo ao stresse.

O conhecimento dos efeitos do stresse mediados pelos receptores MR e GR nas áreas cerebrais constitui-se como um roteiro para a compreensão da forma como o stresse e os corticosteróides actuam sobre os comportamentos cognitivos e comportamentais quando os organismos estão sujeitos a stresse crónico. A elevada concentração de receptores de corticosteróides no hipocampo e a evidência de que tanto o stresse crónico como a exposição repetida a níveis elevados de corticosteróides condicionam défices, ainda que transitórios [14], na memória de referência espacial (em roedores) e na memória declarativa (em humanos) – funções altamente dependentes da integridade daquela região cerebral [15] – levou a que o hipocampo fosse amplamente estudado no que diz respeito às respostas do organismo ao stresse (Fig. 3).

Sabe-se que o stresse crónico reduz a expressão de receptores MR e GR em várias regiões cerebrais, incluindo no hipocampo e no córtex pré-frontal, áreas que desempenham um papel fundamental na regulação do eixo HPA e das respostas ao stresse. Na tentativa de explicar os mecanismos pelos quais o stresse induz *downregulation* dos receptores de corticosteróides, Sapolsky e colaboradores [11] consideraram que níveis de glucocorticóides acima de um determinado limiar (temporal ou de concentração) tornam os neurónios do hipocampo mais vulneráveis a agentes



neurotóxicos; considerou também que os corticosteróides exerciam efeitos neurodegenerativos directos sobre os neurónios do hipocampo, conduzindo à redução do número de células. Se a primeira hipótese foi corroborada por estudos mais recentes que apontam os efeitos neurotóxicos do glutamato [16] e da  $\beta$ -amilóide [17], a verdade é que a hipótese dos efeitos neurodegenerativos directos dos corticosteróides tem sido alvo de profunda controvérsia.

Os primeiros estudos defenderam a existência de morte neuronal no hipocampo após stresse/níveis elevados de glucocorticóides [18]. Estudos posteriores usando métodos mais precisos demonstraram que nem a exposição ao stresse crónico nem a administração de corticosterona (agonista dos receptores MR e GR) conduz a perdas neuronais significativas no hipocampo [19, 20]. Em sentido inverso, a administração de dexametasona, um agonista dos receptores GR, ou a remoção das glândulas supra-renais (adrenalectomia) induz, no contexto de desocupação dos receptores MR, apoptose das células piramidais do giro denteado [20, 21]. Estes dados, para além de reforçarem a importância do balanço da activação dos receptores GR e MR na resposta ao stresse, levantam uma série de novas questões relativamente aos mecanismos que condicionam disfunção do feedback negativo do eixo HPA.

Tendo em consideração que a formação do hipocampo é uma das poucas áreas do cérebro que apresenta neurogénese pós-natal, importa saber quais os efeitos do stresse e dos glucocorticóides neste fenómeno que também regula o número de células do hipocampo. Com efeito, os novos neurónios podem integrar os circuitos do hipocampo [22] e parecem contribuir para a formação de novas memórias. A redução da proliferação das células progenitoras na região sub-granular do hipocampo por acção da idade e do stresse crónico [23], a demonstração de que a reversão dos sintomas de tipo depressivo podia depender de um fenómeno de neurogénese [24] associada à evidência

de que os antidepressivos têm efeitos positivos na estimulação da neurogênese são dados que reforçaram a importância da neurogênese nos mecanismos internos de *coping* com o stresse. Contudo, dados mais recentes demonstraram que, mesmo quando a neurogênese é bloqueada farmacologicamente, os anti-depressivos podem actuar no sentido de reverter índices de comportamento de tipo depressivo consequentes da exposição crónica a modelos de stresse [25].

Todos estes dados parecem convergir na ideia de que o controlo do número de neurónios não é decisivo para a modulação da resposta ao stresse no hipocampo. No mesmo sentido, numerosas observações demonstraram que níveis elevados de glucocorticóides promovem atrofia dendrítica e perda sináptica nos neurónios do hipocampo [14], o que reforça a importância dos mecanismos de plasticidade estrutural destes neurónios nas respostas ao stresse crónico. Adicionalmente, a observação de que a ausência de stresse pode reverter a atrofia hipocampal, bem como os défices comportamentais dependentes do hipocampo, veio reforçar a importância dos mecanismos de plasticidade dendrítica e sináptica para a explicação de alguns dos efeitos patológicos do binómio stresse/glucocorticóides.

A degenerescência que se verifica nos terminais glutamérgicos que estabelecem sinapse com os neurónios da área CA3 ajuda a explicar a atrofia neuronal que se verifica nesta região após a exposição ao stresse crónico (Fig. 4). Se a esta observação juntarmos a evidência de que a administração de bloqueadores dos receptores NMDA previne a atrofia induzida em culturas de neurónios do hipocampo por níveis elevados de glucocorticóides [16], fica claro que as acções do glutamato mediadas pelos receptores de NMDA são cruciais em termos de resposta neuronal ao stresse na região do hipocampo. Importa salientar, que as acções do glutamato não são exclusivas à activação dos NMDA dado que várias evidências têm demonstrado um

aumento das respostas mediadas pelos receptores AMPA na formação do hipocampo, nomeadamente no giro denteado. Importa referir, ainda, que outros neurotransmissores, em particular a serotonina e a dopamina, estão implicados na resposta do organismo ao stress e nos efeitos na estrutura e função do hipocampo.

## **6. Efeitos Comportamentais do Stress**

Para além dos défices descritos em termos de memória declarativa (humanos) e de referência espacial (roedores), o stress atinge ainda outros domínios comportamentais. Vários estudos demonstram que o stress crónico está também associado a défices cognitivos em termos de memória de trabalho e flexibilidade comportamental. Se a memória de trabalho espacial depende da funcionalidade da interacção entre hipocampo e córtex pré-frontal, a flexibilidade comportamental está na dependência da integridade do próprio córtex pré-frontal.

O córtex pré-frontal (PFC), em particular a sua região medial, integra o chamado “circuito cerebral do stress”, estando envolvido nas funções cognitivas executivas e no controlo neuronal inibitório do eixo HPA. A disfunção sustentada das vias hipocampo-PFC foi recentemente implicada na redução volumétrica das camadas superiores do mPFC [26]. Tanto o stress crónico como a administração exógena de doses elevadas de corticosterona induziram reduções volumétricas do córtex pré-frontal medial, mas não associadas a redução do número de neurónios. Estas alterações ficaram a dever-se, sobretudo, à diminuição significativa do comprimento e número de espinhas das dendrites apicais dos neurónios piramidais das camadas II/III sem que se detectassem alterações a nível das dendrites basais. À semelhança do que sucede no hipocampo, as alterações morfológicas do PFC resultantes da exposição prolongada ao stress são reversíveis após um longo período sem stress.

Curiosamente, a administração de um agonista selectivo dos receptores GR (dexametasona), para além de ter condicionado redução volumétrica da mesma camada, causou também diminuição do número de neurónios. Estes dados corroboram a ideia de que os efeitos nefastos da activação sustentada dos receptores GR podem ser atenuados pela activação concomitante dos receptores MR. Do mesmo modo, a desocupação dos receptores MR, mesmo na ausência de níveis elevados de stresse crónico, tem sido implicada em défices funcionais relacionados com o córtex pré-frontal.

As alterações encontradas neste córtex não são surpreendentes na medida em que se sabe que o hipocampo enerva o PFC através de fibras glutamatérgicas do hipocampo que se originam nas células piramidais do subículo e nas regiões ventrais da área CA1, terminando no PFC onde estabelecem contactos sinápticos com células piramidais e interneurónios. Parece portanto possível que a resposta ao stresse se inicie nas estruturas do hipocampo, propagando-se posteriormente a outras regiões cerebrais [27]. O hipocampo parece funcionar então como um eixo central através do qual flui informação sobre os eventos stressantes para as respostas neuroendócrinas ao stresse, cognição, motivação e emoção.

As interações entre o hipocampo e a amígdala ou o núcleo *accumbens*, áreas envolvidas no controlo da emoção e motivação, respectivamente, são bem conhecidas. A “amígdala alargada”, que inclui a amígdala e o núcleo da estria terminal, desempenha um papel crucial na determinação das respostas emocionais apropriadas, acção em que interage com o córtex pré-frontal. Níveis elevados de stresse crónico promovem hipertrofia na amígdala [28] e activam uma via recíproca que aumenta a plasticidade sináptica excitatória no núcleo basolateral da amígdala, um fenómeno associado com aumento da codificação da memória do medo. Mais recentemente foi demonstrada ainda uma hipertrofia do núcleo da estria terminal em resposta à exposição a stresse crónico e que

parece estar subjacente ao comportamento de tipo ansioso que se verifica nos indivíduos stressados [29].

Uma referência final para a recente descoberta que o stress influencia os processos de decisão. A rede que se estabelece entre o córtex pré-frontal e o estriado é responsável pela modulação dos comportamentos executivos, estando implicada na alternância entre padrões de acção dirigida a objectivos e acções baseadas em hábitos. Estudos recentes demonstram que animais sujeitos a stress crónico se tornam insensíveis às mudanças no valor da recompensa e resistentes à mudança dos hábitos comportamentais adquiridos [30]. Estas alterações comportamentais são explicadas pelas mudanças estruturais induzidas pelo stress crónico nos circuitos cortico-estriatais associativo e sensoriomotor, com atrofia do córtex pré-frontal medial e do estriado associativo e com hipertrofia do estriado sensoriomotor. Esta “vantagem” dos circuitos sensoriomotores após stress crónico conduz a um viés comportamental no sentido de favorecer o hábito previamente adquirido.

## **7. Conclusão**

O stress, entendido como o conjunto dos estímulos percebidos como potencialmente desestabilizadores, é um forte activador de respostas neuroendócrinas por parte dos organismos. Estas respostas, altamente complexas e fortemente reguladas, promovem uma cascata de eventos que tem como objectivo último a promoção da melhor adaptação aos eventos ou agentes que lhe são apresentados como adversos.

Contudo, se o(s) mecanismo(s) interno(s) de controlo da resposta fisiológica falham, inicia-se uma resposta aberrante e auto-sustentada que provoca alterações neuronais, comportamentais e cerebrais potencialmente mal-adaptativas. Sabe-se hoje que a acção dos corticosteróides no hipocampo e na ligação entre este e o córtex pré-frontal

condicionam défices de memória, em particular de referência espacial e de trabalho, respectivamente. Verificam-se também défices graves de flexibilidade comportamental (córtex pré-frontal), níveis elevados de ansiedade (amígdala e núcleo da estria terminal), alterações motivacionais (núcleo accumbens) e distúrbio dos processos de tomada decisão (estriado). O conhecimento destas alterações comportamentais induzidas pelo stress e pelos corticosteróides bem como dos processos celulares e moleculares que lhe estão associados é decisivo para a compreensão das doenças que partilham múltiplos aspectos fenotípicos com a resposta do organismo ao stress crónico.

Fica demonstrado que o entendimento das respostas do organismo ao stress se constitui como um escopo de enorme potencial para a melhor compreensão de várias doenças neuropsiquiátricas bem como para o desenvolvimento de novas propostas terapêuticas, mas também para o melhor conhecimento dos mecanismos neurobiológicos fundamentais que regulam o nosso comportamento no dia-a-dia.

## **Glossário**

**Glândula supra-renal** – glândula endócrina de forma triangular, localizada superiormente ao rim, que é composta por duas zonas histológica e funcionalmente distinguíveis: a medula, parte interna, é responsável pela produção de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina) e o córtex, parte externa, é responsável pela produção de mineralocorticóides (p.ex. aldosterona), glucocorticóides (p.ex. cortisol nos humanos e corticosterona nos ratos) e androgénios (p.ex. testosterona).

**Hipocampo** – a formação do hipocampo localiza-se no lobo temporal do cérebro e é constituída pelo hipocampo (também conhecido como cornu ammonis, CA, devido à

sua forma de C), pelo giro denteado e pela maior parte do giro parahipocampal. No hipocampo distinguem-se três regiões anatómicas (CA1, adjacente ao subículo do giro parahipocampal; CA3, mais próxima do giro denteado; e CA2 intermédia) e três camadas histológicas (molecular, piramidal e polimórfica). No subículo, situado no giro parahipocampal, localiza-se a transição entre o neocórtex e o arquicórtex do hipocampo. O hipocampo é um componente fundamental dos circuitos cerebrais da memória, estando implicado nos processos de aquisição, consolidação e evocação das memórias explícita e implícita tanto de curto como de longo prazo.

**Receptores do Glutamato** – receptores sinápticos responsáveis pela excitação pós-sináptica dos neurónios; classificam-se de acordo com os mecanismos desencadeados pela sua activação em ionotrópicos (NMDA, AMPA e Kainato) ou metabotrópicos. Estão implicados na modulação da plasticidade sináptica, uma acção fundamental para os processos de memória e aprendizagem.

**Receptor dos Glucocorticóides (GR)** – receptor nuclear que se encontra no citoplasma celular e cuja activação pelo ligando leva à deslocação do complexo receptor-ligando para o núcleo onde regula a transcrição de genes. A sua activação favorece a gliconeogénese (hepática e extra-hepática), promove a expressão de proteínas anti-inflamatórias e inibe a expressão de proteínas pró-inflamatórias, entre outras funções.

**Receptor dos Mineralocorticóides (MR)** – receptor nuclear com elevada afinidade para os mineralocorticóides (também tem afinidade para os glucocorticóides) cuja activação, nos tecidos epiteliais, promove a reabsorção de sódio e a excreção de potássio através da regulação da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .

## **Índice Remissivo**

Hipocampo 8-11

Hipotálamo 3-4

Hipófise 3-4

Córtex Pré-Frontal 11

Amígdala 12-13

Glândulas Supra-Renais 1

Decisão 13

Memória de referência espacial 8

Memória de trabalho 11

Receptores dos Glucocorticóides 5-9

Receptores dos Mineralocorticóides 5-9

Receptores do Glutamato 10

Hormona de Libertação da Corticotropina (CRH) 3

Receptores CRHR1 3-4

Receptores CRHR2 3-4

## **Referências Bibliográficas**

1. Cerqueira JJ, Almeida OF, Sousa N. (2008). The stressed prefrontal cortex. Left? Right! *Brain Behav Immun* 22(5):630-8.
2. Sousa N, Cerqueira JJ, Almeida OF. (2007). Corticosteroid receptors and neuroplasticity. *Brain Res Rev* 57(2):561-70.
3. Bale T and Vale W. (2003). CRF and CRF Receptors: Role in Stress Responsivity and Other Behaviors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44: 525-57.
4. Todorovic C, Jahn O, Tezval H, Hippel C, Spiess J. (2005). The role of CRF receptors in anxiety and depression: Implications of the novel CRF1 agonist cortagine. *Neuroscience and Behavioral Reviews* 29: 1323-1233.



5. Muller MB, Zimmermann S, Sillaber I, Hagemeyer TP, Deussing JM, Timpl P, Kormann MS, Droste SK, Kuhn R, Reul JM, Holsboer F, Wurst W. (2003). Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behaviour and hormonal adaptation to stress. *Nat Neurosci* (10): 1100-7.
6. de Kloet R, Joels M and Holsboer F. (2005). Stress and the Brain: From Adaptation to Disease. *Nature Reviews* 6: 463-75.
7. Karst H, Joëls M. (2007). Brief RU 38486 treatment normalizes the effects of chronic stress on calcium currents in rat hippocampal CA1 neurons. *Neuropsychopharmacology* 32(8):1830-9
8. Roozendaal B, Hernandez A, Cabrera SM, Hagewoud R, Malvaez M, Stefanko DP, Haettig J, Wood MA. (2010). Membrane-associated glucocorticoid activity is necessary for modulation of long-term memory via chromatin modification. *J Neurosci* 30(14):5037-46.
9. Datson NA, van der Perk J, de Kloet ER, Vreugdenhil E. (2001). Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression. *Eur J Neurosci* 14(4):675-89.
10. Kawata M, Yuri K, Ozawa H, Nishi M, Ito T, Hu Z, Lu H, Yoshida M. (1998). Steroid hormones and their receptors in the brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 65(1-6):273-80.
11. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. (1986). The adrenocortical axis in the aged rat: impaired sensitivity to both fast and delayed feedback inhibition. *Neurobiol Aging* 7(5):331-5.
12. Reul JM, de Kloet ER. (1985) Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117(6):2505-11.
13. Seckl JR, Walker BR. (2001). Minireview: 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1- a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. *Endocrinology* 142(4):1371-6.
14. Sousa N, Lukoyanov NV, Madeira MD, Almeida OF, Paula-Barbosa MM. (2000). Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience* 97(2):253-66.
15. McEwen BS, Sapolsky RM. (1995). Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 5(2):205-16.
16. Lu J, Goula D, Sousa N, Almeida OF. (2003). Ionotropic and metabotropic glutamate receptor mediation of glucocorticoid-induced apoptosis in hippocampal cells and the neuroprotective role of synaptic N-methyl-D-aspartate receptors. *Neuroscience* 121(1):123-31.
17. Catania C, Sotiropoulos I, Silva R, Onofri C, Breen KC, Sousa N, Almeida OF. (2007). The amyloidogenic potential and behavioral correlates of stress. *Mol Psychiatry* 14(1):95-105.
18. Sapolsky RM, Pulsinelli WA. (1985). Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications. *Science* 229(4720):1397-400.
19. Sousa N, Almeida OF, Holsboer F, Paula-Barbosa MM, Madeira MD. (1998) Maintenance of hippocampal cell numbers in young and aged rats submitted to chronic unpredictable stress. Comparison with the effects of corticosterone treatment. *Stress* 2(4):237-49.
20. Sousa N, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. (1999). Corticosterone replacement restores normal morphological features to hippocampal dendrites, axons and synapses of adrenalectomized rats. *J Neurocytol* 28: 541-558.

21. Almeida OF, Condé GL, Crochemore C, Demeneix BA, Fischer D, Hassan AH, Meyer M, Holsboer F, Michaelidis TM. (2000). Subtle shifts in the ratio between pro- and antiapoptotic molecules after activation of corticosteroid receptors decide neuronal fate. *FASEB J* 14(5):779-90.
22. Van Praag HM. (2002). Crossroads of corticotropin releasing hormone, corticosteroids and monoamines. About a biological interface between stress and depression. *Neurotox Res* 4(5-6):531-555.
23. Pham K, Nacher J, Hof PR, McEwen BS. (2003). Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 17(4):879-86.
24. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301(5634):805-9.
25. Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F, Cerqueira JJ, Palha JA, Almeida OF, Sousa N. (2009). The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry* 14(8):764-73, 739.
26. Cerqueira JJ, Pego JM, Taipa R, Bessa JM, Almeida OF, Sousa N. (2005). Morphological correlates of corticosteroid-induced changes in prefrontal cortex-dependent behaviors. *J Neurosci* 25: 7792-7800.
27. Cerqueira JJ, Mailliet F, Almeida OF, Jay TM, Sousa N. (2007). The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *J Neurosci* 27(11):2781-7.
28. Vyas A, Bernal S, Chattarji S. (2003). Effects of chronic stress on dendritic arborization in the central and extended amygdala. *Brain Res* 965(1-2):290-4.
29. Pego JM, Morgado P, Pinto LG, Cerqueira JJ, Almeida OFX, Sousa N (2008) Dissociation of the morphological correlates of stress-induced anxiety and fear. *European Journal of Neuroscience* 27:1503-151.
30. Dias-Ferreira E, Sousa JC, Melo I, Morgado P, Mesquita AR, Cerqueira JJ, Costa RM, Sousa N. (2009). Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science*. 325(5940):621-5.