

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**  
**MESTRADO EM NEUROCIÊNCIAS E COMPORTAMENTO**

**MOBILIZAÇÃO DOS SUBSTRATOS ENERGÉTICOS  
INDUZIDA PELA INJEÇÃO  
INTRACEREBROVENTRICULAR DE NORADRENALINA E  
SEROTONINA EM POMBOS**

**JANAINA DAS NEVES**

**FLORIANÓPOLIS, 1998**

JANAINA DAS NEVES

**Mobilização dos substratos energéticos induzida pela injeção intracerebroventricular de noradrenalina e serotonina em pombos**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Curso de pós-graduação em Neurociências e Comportamento, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Marta Aparecida Paschoalini.

FLORIANÓPOLIS

1998

“MOBILIZAÇÃO DOS SUBSTRATOS ENERGÉTICOS INDUZIDA PELA  
INJEÇÃO INTRACEREBROVENTRICULAR DE NORADRENALINA E  
SEROTONINA EM POMBOS”

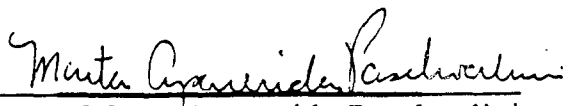
JANAINA DAS NEVES

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de

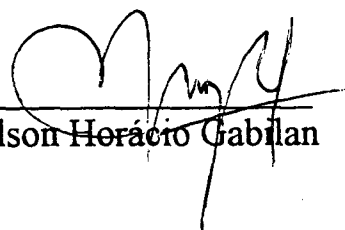
**MESTRE EM NEUROCIÊNCIAS E COMPORTAMENTO**

na área de Neurofisiologia e Comportamento Aprovada em sua forma final  
pelo Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento.

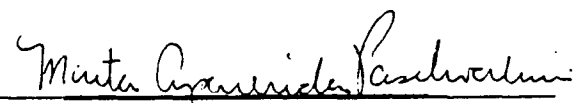
Orientador

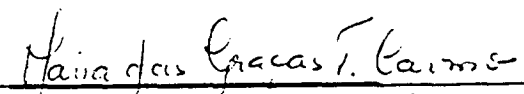
  
Marta Aparecida Paschoalini

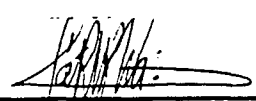
Coordenador do Curso

  
Nelson Horácio Gabilan

Banca Examinadora

  
Marta Aparecida Paschoalini (Presidente)

  
Mária das Graças Tavares do Carmo

  
Fátima Regina Menna Barreto e Silva

*Este trabalho é dedicado aos meus pais José  
Cassiano e Isabel, pelo apoio e incentivo que sempre  
me deram em todas as escolhas da minha vida.*

*Gostaria imensamente de agradecer:*

*À professora Marta, por ter acreditado em meu potencial, pela orientação, colaboração e pelo que me ensinou durante o desenvolvimento deste trabalho.*

*À Graça por ter despertado o gosto pela pesquisa e pelo estímulo a seguir em frente.*

*Ao professor Marino pelos auxílios e excelentes sugestões dadas durante todo estudo.*

*Aos meus pais por tudo que fizeram por mim.*

*À Bel que soube respeitar minhas angústias e repartir comigo as alegrias.*

*À Lela e ao Chady, que com suas experiências, contribuições e carinho fizeram deste um caminho mais fácil de trilhar.*

*Ao Guto, por ser quem é, pelo constante incentivo, dedicação e cumplicidade.*

*À Amanda pela colaboração e fundamental entusiasmo dados durante a fase fina deste estudo.*

*À Pandra pela amizade e por ter me inspirado a ser uma pessoa melhor.*

*Ao Sérgio pelo companheirismo e bons momentos compartilhados.*

*À Lú, D. Vilma e Eliane pela amizade, ensinamentos, colaboração e excelente convívio que sempre proporcionaram.*

*Aos servidores, professores e colegas da Fisiologia e Neurociências que colaboraram para a consolidação deste trabalho.*

## Sumário

Sumário .....	v
Resumo .....	vii
Abstract .....	x
Introdução .....	1
1. Utilização de substratos energéticos .....	2
2. Metabolismo de carboidratos .....	3
3. Metabolismo de lipídeos .....	7
4. Mobilização de substratos energéticos em aves .....	11
Material e Métodos .....	17
1. Animais .....	18
2. Implantação de cânulas intracerebroventricular .....	18
3. Injeção intracerebroventricular .....	19
4. Implantação de cânulas na artéria braquial .....	19
5. Coleta de amostras sanguíneas .....	20
6. Soluções administradas via intracerebroventricular .....	20
7. Soluções administradas por via intraperitoneal .....	21
8. Determinação dos AGL plasmáticos .....	21
9. Determinação da glicose plasmática .....	21
10. Reagentes .....	22
11. Histologia .....	22
12. Análise dos resultados .....	22
Resultados .....	23
1 Efeito da injeção <i>i.c.v.</i> de noradrenalina ou salina após pré-tratamento <i>i.p.</i> com salina sobre a concentração plasmática dos AGL e glicose em pombos saciados. 24	24

2. Efeito da injeção <i>i.c.v.</i> de noradrenalina ou salina após pré-tratamento via <i>i.p.</i> com hexametônio sobre a concentração plasmática dos AGL e glicose em pombos saciados. ....	26
3. Efeito da injeção <i>i.c.v.</i> de noradrenalina ou salina após pré-tratamento via <i>i.p.</i> com somatostatina sobre a concentração plasmática dos AGL e glicose em pombos saciados. ....	28
4. Efeito da injeção <i>i.c.v.</i> de serotonina ou ácido ascórbico sobre a concentração plasmática dos AGL e glicose no plasma em pombos saciados. ....	30
5. Efeito da injeção <i>i.c.v.</i> de 8-OH-DPAT ou ácido ascórbico sobre a concentração plasmática dos AGL e glicose em pombos saciados. ....	32
6. Efeito da injeção <i>i.c.v.</i> de glutamato ou líquor sobre a concentração plasmática dos AGL e glicose em pombos saciados. ....	34
Discussão.....	36
Referências Bibliográficas .....	49

**Resumo**



O presente estudo teve por objetivo investigar o efeito da injeção intracerebroventricular (*i.c.v.*) de noradrenalina (80 nmol) sobre a ativação da lipólise e regulação da glicemia em aves. Essa administração provocou um aumento na concentração plasmática dos AGL e manteve inalterado os níveis glicêmicos durante todo o período experimental. Para determinarmos a participação do sistema nervoso autônomo sobre a ativação da lipólise induzida pela noradrenalina foi injetado por via intraperitoneal (*i.p.*) um bloqueador ganglionar, o hexametônio (36,5  $\mu$ mol), 15 minutos antes da injeção *i.c.v.* de noradrenalina. O hexametônio não bloqueou a elevação na concentração plasmática dos AGL. Esse dado exclui o envolvimento do sistema nervoso autônomo na ativação da lipólise induzida pela injeção *i.c.v.* de noradrenalina. Para avaliar o possível envolvimento dos hormônios liberados pela hipófise na ativação da lipólise no tecido adiposo foi utilizado o pré-tratamento periférico com somatostatina (24 nmol) 15 minutos antes da injeção *i.c.v.* de noradrenalina. A somatostatina inibe a secreção do hormônio de crescimento, bem como de outros hormônios liberados pela hipófise (hormônios tireotrófico, hormônio adrenocorticotrófico e prolactina). O pré-tratamento com somatostatina resultou na abolição da lipomobilização induzida pelo tratamento central com noradrenalina durante o período experimental. Esse dado sugere que a liberação dos hormônios hipofisários expostos acima poderia provocar um aumento na mobilização dos AGL do tecido adiposo em resposta à injeção *i.c.v.* de noradrenalina. Consideráveis evidências na literatura apontam a participação do hormônio de crescimento na regulação da lipólise em aves e que esse hormônio pode ser liberado após ativação de neurônios adrenérgicos. Esse dado indica que o aumento na concentração plasmática dos AGL observado no presente trabalho poderia ser relacionado a uma elevação na liberação do hormônio de crescimento pela hipófise.

A participação central da serotonina e do glutamato monossódico sobre a mobilização dos AGL do tecido adiposo e a regulação da glicemia, também foram

avaliados no presente trabalho. A serotonina (155 nmol) administrada por via *i.c.v.* provocou uma resposta hiperglicêmica sem alterar a concentração plasmática dos AGL. Por outro lado, a injeção *i.c.v.* de 8-OH-DPAT (30,5 nmol), um agonista de receptores 5-HT<sub>1A</sub>, não induziu alteração nos níveis glicêmicos, porém provocou uma lipomobilização nos 30 primeiros minutos do período experimental. Esses resultados sugerem que a interação da serotonina com receptores pós-sinápticos pode desencadear a hiperglicemia, e que receptores pré-sinápticos serotoninérgicos parecem ser importantes na regulação da lipólise. As concentrações plasmáticas dos AGL e glicose não alteraram após a administração por via *i.c.v.* de glutamato monossódico (300 nmol).

Esses dados podem indicar que os mecanismos de regulação central da atividade lipolítica em pombos inclui a participação de circuitos noredrenérgicos e serotoninérgicos. Além disso, os mecanismos serotoninérgicos centrais podem estar envolvidos na regulação da glicemia nesta espécie de ave.

**Abstract**

In the present study the effects of intracerebroventricular (*i.c.v.*) injections of noradrenaline (Nor - 80 nmol) on lipolysis activation and blood glucose regulation were investigated in the pigeon. This treatment provoked an increase in plasmatic FFA concentration, while maintaining unaltered blood glucose levels. To examine the role of the autonomic nervous system (ANS) in the lipolysis induced by noradrenaline, intraperitoneal (*i.p.*) injections of a ganglionic blocker (hexamethonium - 36,5  $\mu$ mol), were carried out 15 minutes before *i.c.v.* administration of Nor. Hexamethonium did not block the plasmatic FFA concentration increase. These data exclude the participation of ANS on lipolysis activation induced by *i.c.v.* injection of Nor. The possible involvement of pituitary hormone release on lipolysis activation was evaluated through systemic pre-treatment with somatostatin (24 nmol) 15 minutes before *i.c.v.* injection of Nor. Somatostatin inhibits the growth hormone secretion, as well as the release of other hormones by anterior pituitary (thyrotrophic hormone, adrenocorticotrophic hormone and prolactin). The somatostatin pre-treatment abolished Nor-induced FFA mobilization during the experimental period. These data suggest that pituitary hormone release should be involved in Nor-induced FFA mobilization. Considerable evidence exists for a major role of growth hormone in lipolysis regulation in avian species and that this hormone could be released after activation of adrenergic neurons. Present data indicate that Nor-induced increase in the plasmatic FFA concentration could be related to an increase in growth hormone release by the pituitary.

Serotonin and glutamate participation on FFA mobilization and glycaemic regulation also were examined in the present study. The *i.c.v.* administration of serotonin (155 nmol) provoked hyperglycemia without changing plasmatic FFA concentration. On the other hand *i.c.v.* injection of 8-OH-DPAT (30,5 nmol), a 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, did not change blood sugar but induced a lipid mobilization in the first 30 minutes of the experimental periods. These data suggest that the interaction of serotonin with

postsynaptic receptors can elicit hyperglycaemia, and that presynaptic serotonergic receptors appears to be important in lipolysis regulation. Plasmatic FFA and glucose concentration remain unchanged after *i.c.v.* glutamate (300 nmol) injection.

Present data can indicate that mechanisms of central regulation of lipolytic activity in the pigeon includes the participation of both serotonergic and noradrenergic circuits. Furthermore, central serotonergic mechanisms may be involved in blood sugar regulation in this avian species.

## **Introdução**

## 1. Utilização de substratos energéticos

Para manter o balanço energético os humanos ingerem alimentos. A energia dos alimentos é consumida na forma de carboidratos, lipídeos e proteínas que formam os macronutrientes de nossa dieta (Westerterp-Plantenga e cols., 1994). Contudo, a alimentação não é um processo contínuo, o corpo dispõe de estoques energéticos para serem degradados entre as refeições, durante um jejum mais prolongado ou quando é necessário um gasto energético extra (Newsholme, 1993). Nos mamíferos os combustíveis mais importantes são glicose, ácidos graxos livres (AGL) e aminoácidos (Steffens & Strubbe, 1983).

As duas principais fontes de energia no corpo humano são: glicogênio (estoque de carboidrato encontrado no fígado e músculo) e gordura (estocada na forma de triacilglicerol no tecido adiposo). Nem o glicogênio nem o triacilglicerol podem atravessar a membrana da célula na qual eles são estocados, devem então ser degradados em partículas menores antes do transporte; o glicogênio em glicose e o triacilglicerol em glicerol e ácidos graxos. O tecido adiposo é o reservatório de ácidos graxos usados como substrato de energia em situações de balanço energético negativo (ingestão calórica menor do que o gasto energético corporal) (Hollenberg & Douglas, 1962). A utilização dos ácidos graxos, estocados na forma de triacilglicerol, ocorre após a mobilização das células adiposas através da lipólise (Raclot e cols., 1995).

Esses combustíveis são utilizados sob diferentes condições, e além disso também estão sujeitos a uma regulação integrada. Durante o jejum o músculo esquelético, coração e fígado usam preferencialmente AGL como fonte energética. Em contraste, após a ingestão dos carboidratos, a utilização dos AGL será suprimida e a captação e utilização de glicose serão aumentadas (Saloranta & Groop, 1996). A supressão da oxidação da glicose com aumentada oxidação de lipídios tem sido confirmada *in vivo*

(Saloranta e cols., 1993; Wolfe e cols., 1988), e numerosos estudos tem mostrado que elevados níveis dos AGL plasmáticos diminuem a captação de glicose estimulada pela insulina (Kelley e cols., 1983; Nuutila e cols., 1992; Saloranta e cols., 1993).

Uma regulação segura e fina da glicose e AGL disponíveis pode ser considerado um pré-requisito para um organismo com um balanço energético que altera constantemente entre suprimento de substrato e necessidades metabólicas das células corporais. Fatores hormonais e neurais funcionam frequentemente interrelacionados e agem de uma maneira coordenada formando a base para um mecanismo sensível e muito específico regulando a mobilização, estoque e utilização de diferentes substratos energéticos. O sistema nervoso central (SNC) desempenha um papel chave no mecanismo de controle que regula a liberação desses fatores neurais e hormonais (Westerterp-Plantenga e cols., 1994).

## **2. Metabolismo de carboidratos**

A glicose é o combustível absoluto para o cérebro, sendo que mais de 90% da energia necessária para as funções cerebrais é derivada da sua oxidação (Robinson & Rapaport, 1986). Assim, a glicose é o principal nutriente para o cérebro e a vida das células nervosas dependentes de quantidades vantajosas deste substrato energético (Hevor, 1994).

A glicose é o combustível utilizado preferencialmente pelo cérebro por causa dos seguintes fatores: baixa concentração circulante de possíveis substratos alternativos, como corpos cetônicos, ou limitação do transporte através da barreira hematoencefálica, por exemplo dos AGL (Siesjo, 1988). O cérebro não produz glicose e pode estocar somente um suplemento para poucos minutos. O glicogênio cerebral suporta



continua queda, envolvendo aproximadamente 6 % do fluxo total de glicose no cérebro (Strang & Bachelard, 1971; Watanabe & Passonneau, 1973).

A homeostasia da glicose é mantida por mecanismos de controle neuroendócrino complexos, envolvendo três órgãos periféricos: fígado, pâncreas e glândula adrenal, que estão sob controle do sistema nervoso autônomo (SNA). O fígado e o pâncreas possuem dupla inervação autonômica, simpática e parassimpática, e a medula adrenal recebe somente inervação simpática, a partir de ramificações que trafegam pelo nervo esplênico (Yamaguchi, 1992).

O fígado é a única fonte de glicose circulante exceto após um período de jejum prolongado, quando o rim pode prover mais de 10 % desse substrato energético (Owen e cols., 1969). Esses órgãos contêm uma quantidade significativa da enzima glicose-6-fosfatase; assim somente esses tecidos podem liberar glicose na circulação. O fígado fornece glicose para a circulação via glicogenólise (quebra de glicogênio) e a neoglicogênese (formação de novas moléculas de glicose a partir de outros substratos) (Gerich, 1993).

Os sinais centrais e periféricos podem contribuir para o controle dos níveis de glicose sanguínea diretamente ou através do controle de secreção hormonal (Nijima, 1989). Sabe-se que a glicemia é mantida a um nível relativamente constante, e que catecolaminas liberadas da glândula adrenal; insulina e glucagon liberados pelo pâncreas desempenham um papel importante na regulação do nível de glicose sanguínea. O glucagon, a noradrenalina e a adrenalina causam liberação da glicose do fígado dentro da circulação sanguínea por estimular a glicogenólise e a neoglicogênese hepática (Nijima, 1986).

Relatos na literatura mostram que a regulação autonômica e hormonal da glicemia está subordinada ao controle exercido pelo SNC, possibilitando com isso a

elevação rápida, intensa e preventiva da glicemia em situações de emergência ou de demanda energética elevada (exercício físico e exposição aguda ao frio) e também durante alterações metabólicas que acompanham diferentes comportamentos emitidos.

Desde a observação original por Claude Bernad (1854), onde uma punção do assoalho do IV ventrículo causou hiperglicemia, estudos têm demonstrado o importante papel desempenhado pelo SNA no fígado, pâncreas endócrino e glândula adrenal para controlar a glicemia (Timo-Iara, 1990; Yamaguchi, 1992). Em 1941, Shimizu estimulou eletricamente o hipotálamo de coelhos e observou uma elevação da glicemia quando pontos ao longo da área hipotalâmica medial eram estimulados (Shimizu, *apud* Shimazu e cols., 1966). A partir desses estudos, inúmeros outros surgiram na literatura apontando o envolvimento do hipotálamo no controle do metabolismo de carboidrato (Benzo, 1982; Ieonusco e cols., 1989; Leibowitz, 1988; Steffens e cols., 1984; Timo-Iara, 1990).

Estudos realizados por Frohman e Bernardis em 1971, demonstraram que a estimulação da região ventromedial do hipotálamo em ratos é seguida por um rápido aumento nos níveis de glicose circulante. Além disso, mostraram o papel da adrenalina inibindo a resposta de insulina na presença de hiperglicemia, pois os resultados obtidos indicaram que a inibição da secreção de insulina pelo sistema nervoso simpático (SNS) é mediado pela medula adrenal.

A partir desses dados Frohman e Bernardis (1971) sugeriram um modelo de regulação da glicemia onde a estimulação de glicorreceptores do hipotálamo ventromedial provocariam a ativação de neurônios localizados na região do IV ventrículo, que por sua vez ativariam neurônios simpáticos localizados na medula espinhal. É sabido porém, que fibras simpáticas terminam sobre neurônios pós-ganglionares situados no gânglio celiaco. Por outro lado, alguns axônios não realizam sinapse nesse gânglio, mas se dirigem à medula adrenal. Assim sendo, a inervação direta

do fígado pelas fibras pós-ganglionares provenientes do gânglio celíaco controlariam a atividade de enzimas envolvidas no metabolismo do glicogênio e esse poderia ser o mecanismo mais rápido para a produção de hiperglicemia e talvez o mais usado para a regulação fina da glicemia.

Se a estimulação dos glicorreceptores se tornasse mais intensa (maior demanda de glicose pelo SNC) as terminações simpáticas dirigidas ao pâncreas estimulariam a secreção de glucagon, e as fibras que terminam na medula adrenal induziriam a secreção de adrenalina. O principal efeito do glucagon seria aumentar a resposta glicogenolítica e promover a neoglicogênese, enquanto a função da adrenalina seria de inibir a secreção de insulina na presença de hiperglicemia e antagonizar sua ação sobre a captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo, aumentando dessa forma a disponibilidade de glicose para o cérebro.

Esse tipo de controle é bem compatível com os padrões gerais de ajustes homeostáticos, em que conexões diretas são usadas para a regulação fina e imediata, enquanto a secreção hormonal é recrutada em situações nas quais respostas mais intensas e prolongadas são requeridas.

Outros estudos têm demonstrado também a presença de prováveis glicorreceptores periféricamente (fígado, pâncreas e intestino delgado) e centralmente (núcleo do trato solitário, hipotálamo lateral, núcleo paraventricular do hipotálamo medial) (Storlien e cols., 1975; Van Itallie, 1990).

A atividade neural dos neurônios quimiossensitivos na área hipotalâmica lateral e hipotálamo ventromedial afetada pelos metabólitos hepáticos como AGL, hormônios como insulina (Oomura, 1976) e glucagon (Oomura, 1981; Oomura & Ono, 1982) e outras substâncias caracterizadas com comportamentos intrínsecos relacionados com a alimentação (Oomura, 1973; Oomura, 1981). Os neurônios responsivos á glicose no

hipotálamo lateral e o hipotálamo ventromedial respondem especificamente às informações químicas tais como: glicose, insulina e AGL. Essas células responsivas à glicose podem obter informações sistêmicas deste substrato do sangue ou do III ventrículo (Oomura, 1983).

Há dados também demonstrando que em ratos, o núcleo supraquiasmático do hipotálamo desempenha um papel crítico na homeostase da glicose (Nagai & Nakagawa, 1986). Existem ainda diversos neurotransmissores fazendo parte da via central envolvida na homeostasia da glicose, entre eles noradrenalina, adrenalina e acetilcolina; todos esses mediadores químicos, quando administrados centralmente, produzem uma rápida resposta hiperglicêmica (Barbosa & Migliorini, 1982; Brito, 1996; Ionescu e cols., 1989; Zaia e cols., 1997).

### **3. Metabolismo de lipídeos**

Em 1857, Virchow descreveu que as células adiposas eram simplesmente um tecido celular conectivo contendo gordura. Décadas mais tarde, Rosenfeld (1903) percebeu que a gordura acumulada no tecido adiposo de gansos com alimentação reforçada, era primeiro formada no fígado e depois era transportada para os outros tecidos através da corrente sanguínea. Sugeriu também, de forma inferencial, que a gordura poderia ser sintetizada pelo próprio tecido adiposo. Mas foi Von Gierke, em 1906, o primeiro a sugerir que o tecido adiposo é mais do que um depósito de gordura e a notar a existência de um outro estoque energético, o glicogênio.

Na década de 40, Wertheimer e colaboradores notaram a labilidade do glicogênio no tecido adiposo, como relatado anteriormente por Von Gierke, e também sugeriram que o tecido adiposo poderia estar sintetizando sua gordura a partir de seus precursores.

Dole (1956) e Gordon & Cherkas (1956, 1958) verificaram que os AGL eram transportados no plasma ligados à albumina e que suas concentrações plasmáticas diminuía após a ingestão de carboidratos e sofriam uma elevação durante o jejum ou após a manipulação por determinados hormônios.

Cahill e Renold, no início dos anos 80, afirmaram que o tecido adiposo branco é o maior depósito de triacilglicerol existente em mamíferos, e que este comunica-se com os centros hipotalâmicos para manter a homeostasia calórica total. Recentemente, foi atribuído ao tecido adiposo uma função endócrina, pois sintetiza leptina, uma proteína liberada no sangue que, atuando no hipotálamo pode regular a ingestão de alimento, o balanço energético e o peso corporal (Campfield e cols., 1996; Caro e cols, 1996).

Como o tecido adiposo é o principal local de armazenamento de ácidos graxos, eles são esterificados e depositados sob a forma de triacilglicerol neste tecido. A reesterificação depende da disponibilidade de  $\alpha$ -glicerosfosfato, produto do metabolismo da glicose no tecido adiposo, para formar o triacilglicerol (Shapiro e cols., 1957). Devido a glicerocinase ter pouca atividade no tecido adiposo, o glicerol não é utilizado neste tecido. Assim, a mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo requer a hidrólise do triacilglicerol, liberando AGL e glicerol para a corrente sanguínea (Hagen, 1961), sendo o glicerol utilizado exclusivamente pelo fígado (Shimazu, 1986).

Apesar de grande quantidade de ácidos graxos serem transportadas no plasma, seus níveis permanecem baixos, pois são captados rapidamente pelos tecidos. A vida média dos AGL no plasma é de 2 a 3 minutos e sua velocidade de renovação é cerca de 30 % a cada minuto (Bierman e cols., 1957; Fredrickson & Gordon, 1958; Havel & Fredrickson, 1956; Laurell, 1957).

A captação dos AGL pelos tecidos parece ser proporcional a sua concentração plasmática (Armstrong e cols., 1961; Fredrickson & Gordon, 1958; Issekutz e cols.,

1967), sendo o aumento dos AGL no plasma acompanhado pelo aumento da velocidade de renovação (Fredrickson & Gordon, 1958; Laurell, 1957). Dessa forma, a concentração plasmática dos AGL depende do grau de sua utilização. Por isso, o aumento dos AGL geralmente indica um aumento da lipomobilização e vice-versa (Carlson e cols., 1965).

A mobilização dos AGL pelo tecido adiposo tem importância fundamental para o fornecimento de energia durante as situações fisiológicas que exigem grandes demandas calóricas como: jejum, exposição ao frio e exercício físico. Então, a atividade simpática aumenta e, fibras simpáticas que inervam o tecido adiposo liberam de suas terminações nervosas noradrenalina de suma importância para a lipólise nestas condições fisiológicas. Por exemplo, em determinados tipos de exercício o nível plasmático dos AGL pode aumentar cerca de 5 vezes (Hosfstedt, 1995), tornando-se a principal fonte de energia, responsável por mais de 60 % do total de calorias consumidas pelo organismo (Carlson e cols., 1965). Para o metabolismo muscular durante o exercício os AGL podem ser derivados de várias fontes: primariamente do tecido adiposo, e posteriormente das lipoproteínas circulantes e do triacilglicerol estocado intramuscular, enquanto o hepático não é mobilizado ou utilizado durante o exercício (Bülow, 1993).

A mobilização do tecido adiposo durante o jejum é crítica para a sobrevivência porque provê para o corpo combustível, na forma de AGL, e precursores neoglicogênicos, na forma de glicerol. Embora a taxa de quebra de gordura seja controlada cuidadosamente, os fatores que a regulam, nessa situação fisiológica, são complexos e ainda não estão completamente compreendidos. Mudanças nos hormônios circulantes, ou seja, um declínio na insulina (Klein e cols., 1990) e aumento na atividade simpática (Jensen e cols., 1987; Wolfe e cols., 1987), são importantes para estimular a lipólise durante o jejum. Hipóteses mostram que o declínio na glicose sanguínea é o sinal chave para a diminuição da secreção pancreática de insulina (Cahil e cols., 1966; Saudek

& Felig, 1976) e aumento na atividade simpática (Yuong e cols., 1985). Sob condições de um ciclo de jejum-alimentação, não há perda diária de triacilglicerol do tecido adiposo (Hales e cols., 1978).

Muitas evidências afirmam que o SNS desempenha um importante papel na lipólise. Estudos nos quais houve abolição da atividade simpática por bloqueios de neurônios ganglionares ou de fibras pós-ganglionares (Havel & Golfien, 1959), ou ainda pelo emprego da simpatectomia cirúrgica, demonstraram uma inibição do rápido aumento dos AGL em resposta ao exercício, mudança de postura, exposição ao frio ou estresse fisiológico (Hales e cols., 1978). A noradrenalina originada principalmente de terminações simpáticas existentes na parede vascular do tecido adiposo branco é o neurotransmissor responsável pela lipólise nessas situações fisiológicas (Scheureick e cols, 1989).

O efeito lipolítico gerado pelas catecolaminas nas células do tecido adiposo humano é ativado pelos receptores  $\alpha_1$ - e/ou  $\alpha_2$ -adrenérgico (Galitzky e cols., 1997) e em roedores pelo  $\alpha_3$ -adrenérgico, que foi encontrado nos tecidos adiposos branco e marrom, (Muzzin e cols., 1991) com um pequeno papel dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgico (Collins e cols., 1994). O papel do receptor  $\alpha_3$ -adrenérgico na regulação do metabolismo energético na maioria dos mamíferos e humanos vem tornando-se mais reconhecido (Strosberg, 1997). Todavia, já está esclarecido que as catecolaminas podem estimular a lipólise via receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (Strosberg, 1996) ou inibi-la através dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgico em células adiposas humanas (Arner, 1989; Lafontam & Berlan, 1993).

Existem várias evidências do envolvimento do hipotálamo no controle neural da lipomobilização no tecido adiposo. Uma série de estudos demonstram que a estimulação elétrica do hipotálamo de coelhos (Correll, 1963; Kumon e cols., 1976), macacos (Correll, 1963), cães (Öro e cols., 1965), gatos (Barkai & Allweis, 1972 a) e ratos

(Barkai & Alweis, 1972 b) provoca aumento nos níveis plasmáticos dos AGL e glicérol. Além disso, parece existir uma via longitudinal que vincula a área pré-óptica, o hipotálamo lateral e o posterior no controle da lipomobilização em ratos (Coimbra & Migliorini, 1983).

Numerosos neurotransmissores e neuropeptídeos no hipotálamo desempenham um papel na ingestão alimentar, metabolismo energético e peso corporal. Particularmente estão envolvidos mecanismos noradrenérgicos existentes em várias áreas hipotalâmicas (Steffens e cols., 1991).

#### **4. Mobilização de substratos energéticos em aves**

Aparentemente a elevação do nível plasmático dos AGL seguido da injeção de noradrenalina tem sido bem documentada em várias espécies de mamíferos, mas há pouca informação sobre o efeito desses hormônios na lipomobilização em aves. Além de escassos os dados presentes na literatura são contraditórios em alguns pontos, já que a participação das catecolaminas na ativação da lipólise e controle da glicemia em aves varia com a idade, estado nutricional, condições experimentais ou espécie investigada.

Em galinhas com 3 semanas de vida tanto a adrenalina quanto a noradrenalina, são efetivas na estimulação da hiperglicemia (Freeman, 1966). A administração de adrenalina e noradrenalina não provoca resposta lipolítica em embriões de pintos (Freeman, 1969; Freeman e Manning, 1971). No entanto, a noradrenalina está ativa moderadamente em pintos com um dia de vida e a sensibilidade do tecido adiposo a essa catecolamina aumenta até a 4<sup>o</sup> semana (Freeman, 1969). Essa sensibilidade reduz na 8<sup>o</sup> semana e é perdida rapidamente em galinhas mais velhas (Carlson e cols., 1964).



As catecolaminas provocam um aumento significativo na concentração dos AGL no plasma de galinhas adultas alimentadas, o que não ocorre nas submetidas a jejum de 18 horas (Freeman & Manning, 1974).

Carlson e colaboradores, em 1964, registraram que a injeção de noradrenalina, *in vivo* e *in vitro*, não afeta a concentração plasmática dos AGL em galinhas. Mas, a adrenalina estimula, *in vitro*, a lipólise no tecido adiposo de pombos (Goodbridge & Ball, 1965). Também foi verificado um aumento dos AGL plasmático após a infusão de noradrenalina e adrenalina em gansos acordados, e uma progressiva redução em gansos e patos anestesiados. Em perus acordados a infusão de noradrenalina não provocou modificação na concentração dos AGL no plasma (Grande, 1969).

A regulação e o papel da concentração de insulina plasmática em galinhas também é muito diferente da encontrada em ratos e humanos (Langslow e cols., 1970). Experimentos realizados em galinhas, intactas ou pancreatectomizadas, mostram que em ambas situações, a injeção de insulina aumenta a concentração plasmática dos AGL (Grande e cols., 1972; Hazelwood, 1986; Heald e cols., 1965; Langslow & Hales, 1969, 1971; Lepkovsky e cols., 1967). Em patos a pancreatectomia suprime o aumento nas concentrações plasmáticas de glucagon e AGL em resposta à injeção de insulina (Hazelwood, 1973). Em gansos e corujas a injeção de insulina não provoca alteração na concentração plasmática dos AGL (Grande, 1969, 1970). A insulina pode apresentar portanto, efeitos distintos sobre a regulação da atividade lipolítica do tecido adiposo em aves, dependendo da espécie estudada ou das condições experimentais.

O glucagon é considerado o principal hormônio no controle fisiológico da lipólise em aves, exercendo um intenso efeito lipolítico tanto *in vivo* como *in vitro* em todas as espécies de aves estudadas, sendo considerada essa ação muito mais poderosa do que aquela observada em mamíferos (Freeman e Manning, 1971; Hazelwood, 1973; Heald e

cols. 1965; John & George, 1973; Palokangas e cols., 1973). Somente o glucagon estimula a lipólise a doses consideradas fisiológicas (Langslow & Hales, 1969). Após a pancreatectomia em aves granívoras ocorre uma redução na concentração plasmática dos AGL (O'Neill & Langslow, 1978); alteração na concentração plasmática dos AGL acompanha alteração na concentração de glucagon circulante (Harvey e cols., 1982); e a concentração de glucagon no pâncreas de aves é maior do que em mamíferos (Hazelwood, 1973).

O glucagon possui uma potente propriedade glicêmica e lipídica em patos (Langslow & Hales, 1971). As elevações das concentrações plasmáticas dos AGL e glicose produzidas pelas catecolaminas em gansos são consideravelmente menores do que as produzidas pelo glucagon (Grande, 1969). A infusão de glucagon produz elevações dos níveis dos AGL, triacilglicerol e glicose sanguíneos em gansos e patos (Grande & Prigge, 1970).

A participação de mecanismos neurais no controle da lipomobilização em aves tem sido sugerida em situações fisiológicas de demanda energética, como jejum, exposição aguda ao frio e exercício. A literatura é bastante extensa em demonstrar que nestas condições em diferentes espécies de aves, há um aumento na mobilização dos AGL no plasma.

Um aumento na concentração plasmática dos AGL foi observado durante o vôo em pombos (John e cols., 1988; John & George, 1973; Mckeown e cols., 1974) e pequenos pássaros (Davison e cols., 1983); em pombos submetidos ao exercício por estimulação elétrica do músculo peitoral (John & George, 1973), e em aves durante vôos migratórios (Jenni-Eiermann & Jenni, 1991). Parker e George (1974) demonstraram a oxidação dos AGL em pombos submetidos a exercício prolongado. Os AGL são

considerados a principal fonte de energia para a atividade muscular durante o vôo (George & Berger, 1966; George & Vallyathan, 1964).

Também foi demonstrado em frangos (Freeman, 1967; Freeman 1970), pintos (Davison, 1973), pombos adultos (Parker, 1978), ou pequenos pássaros (Davison e cols., 1983), quando expostos ao frio, um aumento significativo da concentração plasmática dos AGL. John & George, em 1973, observaram uma maior concentração dos AGL no plasma durante o inverno, em pombos.

Além disso, em frangos machos, submetidos ao jejum de 18 horas, foi observado um aumento na concentração plasmática dos AGL (Lepkovsky e cols., 1967; Vallyathan e cols., 1970). Goodridge e Ball (1967) registraram um resultado similar também em pombos.

As observações descritas acima mostram que a concentração dos AGL no plasma varia em situações fisiológicas que exigem ajustes rápidos na liberação de substratos energéticos, como AGL, para atender as necessidades fisiológicas do organismo. Portanto é razoável pensar que o SNC de aves, como o de mamíferos, exerce influências diretas sobre os mecanismos fisiológicos que ajustam a lipólise assegurando o fornecimento de energia para os diferentes tecidos.

Em nosso laboratório vêm sendo realizadas pesquisas com o objetivo de investigar a participação do SNC na regulação do balanço energético em pombos, envolvendo análises dos efeitos de diversos neurotransmissores sobre mudanças comportamentais associadas à ingestão de alimentos (Hagemam e cols., 1998; Steffens e cols., 1997; Zeni, 1997), bem como determinações nas alterações das concentrações de glicose e AGL no plasma após estimulação química central.

Em 1990, Paschoalini demonstrou que injeções intracerebroventriculares (*i.c.v.*) de adrenalina resulta em rápida hiperglicemia, ao passo que o carbacol e a noradrenalina administrados nos ventrículos laterais não alteram os níveis glicêmicos, sugerindo que neurônios adrenérgicos podem estar envolvidos nos mecanismos centrais controlando a concentração plasmática de glicose em pombos.

Ao dar continuidade a essas investigações foi observado que a administração de um bloqueador ganglionar por via intraperitoneal (*i.p.*), antes da injeção *i.c.v.* de adrenalina, inibe o aparecimento de resposta hiperglicêmica desencadeada por essa catecolamina. Esse dado sugere que a informação provocada pela adrenalina no SNC, seria transmitida aos órgãos periféricos por intermédio da ativação de neurônios pós-ganglionares simpáticos ou parassimpáticos, e não por via hipofisária. Ao avaliar qual a divisão autonômica envolvida na resposta hiperglicêmica induzida pela adrenalina, constatou-se que o sistema nervoso parassimpático possivelmente não esteja contribuindo para o surgimento dessa resposta e que a estimulação simpática aumenta a glicemia após ativação de receptores, do subtipo  $\alpha$ -adrenérgico, presentes nos órgãos alvos, como o fígado ou o pâncreas (Paschoalini, 1994).

Esse mesmo estudo analisou também o papel do SNC na regulação da lipomobilização. Os dados mostraram que a injeção *i.c.v.* de carbacol ou noradrenalina elevam a concentração dos AGL no plasma, demonstrando a participação dos neurônios colinérgicos e noradrenérgicos na via neural envolvida na mobilização lipídica em pombos. A administração *i.c.v.* de adrenalina não produz modificação na mobilização dos AGL, sugerindo que o circuito central envolvido na regulação da lipólise em pombos não envolve a participação de neurônios adrenérgicos (Paschoalini, 1994).

Em 1996, de-Mello e colaboradores mostraram que o sinal gerado pelo carbacol no SNC, provocando ativação da lipólise em pombos, é transmitido aos órgãos alvos por

intermédio da ativação do SNA, uma vez que o bloqueador ganglionar impede o aparecimento da elevação na concentração plasmática dos AGL induzida pelo agonista colinérgico. Os dados indicaram também que a lipólise provocada pela injeção *i.c.v.* de carbacol parece envolver uma redução do tônus parassimpático que em consequência levaria a um predomínio ou aumento da atividade do SNS. A ativação da lipólise pelo SNS seria mediada essencialmente pelas catecolaminas de origem adrenal. No entanto, a noradrenalina liberada pelas fibras pós-ganglionares simpáticas, também teria uma pequena e tardia contribuição na elevação da concentração dos AGL no plasma induzida pelo carbacol. A modulação pancreática exercida pelas catecolaminas de origem adrenal seria fundamental para a elevação da mobilização dos AGL no plasma, verificada após a injeção *i.c.v.* de carbacol.

Dando continuidade a essa linha de pesquisa, nosso objetivo com este trabalho é investigar a participação do eixo hipotálamo-hipófise ou de fibras pós-ganglionares simpáticas dirigidas diretamente ao tecido adiposo na ativação da lipólise induzida pela injeção *i.c.v.* de noradrenalina em pombos.

Além disso, como estudos recentes realizados em nosso laboratório mostram que há participação da serotonina e do glutamato monossódico no controle neural da ingestão de alimentos em pombos (Steffens e cols., 1997; Zeni, 1997), é plausível que esses neurotransmissores também possam participar na regulação da glicemia e lipólise. Por isso, temos também como objetivo desta investigação avaliar os efeitos da injeção *i.c.v.* de serotonina e glutamato monossódico sobre as concentrações plasmáticas de glicose e AGL em pombos.

## **Material e Métodos**

## 1. Animais

Foram utilizados pombos (*Columba livia*) adultos, de ambos os sexos, com peso corporal variando entre 320-360 g. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais com água e alimento (ração para aves) *ad libitum*, em uma sala com temperatura controlada 23° C ( $\pm 1^\circ$  C) e ciclo claro-escuro de 12 horas (luz a partir das 7:00 h).

## 2. Implantação de cânulas intracerebroventricular

Para implantação de cânulas no ventrículo lateral os animais foram anestesiados com uma solução de Equitesin (0,15 ml/100 g), injetada por via *i.p.*, e adaptados ao aparelho estereotáxico. A cabeça foi fixada por intermédio de barras posicionados nos condutos auditivos, expostos após aparadas as penas circundantes, e no bico, com distância entre os dois pontos ajustadas para 16 mm e formando um ângulo de 45°. Posteriormente foi realizada assepsia com álcool iodado seguida por uma incisão longitudinal com bisturi cirúrgico no escalpo para exposição da calota craniana. Para perfuração da mesma foi utilizado uma broca odontológica. Através desse orifício foi introduzida uma cânula-guia feita de um segmento de agulha hipodérmica, com 0,7 mm de diâmetro externo e 15 mm de comprimento, posicionada no ventrículo lateral, de acordo com as coordenadas descritas por Karten & Hodos (1967): plano frontal - 6,0 mm anterior à linha interaural; plano sagital - 1,0 mm lateral à sutura sagital e plano horizontal - 6,0 mm abaixo da dura mater. O contato da ponta da cânula-guia com o ventrículo lateral foi indicado pela queda de pressão registrada em um manômetro contendo solução fisiológica (NaCl 0,9 %). Em seguida, a cânula-guia foi envolvida por fibrinol. Após a colocação de parafusos de joalheiros, a calota craniana foi coberta por camadas de acrílico autopolimerizável, formando um conjunto sólido capaz de resistir

aos eventuais choques mecânicos com a gaiola e permitir as manipulações necessárias para realizar as injeções por via *i.c.v.*. Em cada cânula-guia foi ajustado um mandril para evitar sua obstrução. A injeção *i.c.v.* das diferentes substâncias foi realizada em animais despertos e saciados, uma semana após a implantação da cânula-guia no ventrículo lateral.

### **3. Injeção intracerebroventricular**

A injeção *i.c.v.* foi realizada por meio de uma agulha injetora (Mizzy-Slide-Park), com 0,3 mm de diâmetro, que foi introduzida na cânula-guia e conectada por um tubo de polietileno a uma microseringa Hamilton (10  $\mu$ l). Seu tamanho excedeu ao da cânula-guia em 1,0 mm. Com o objetivo de minimizar variações na pressão *i.c.v.* o volume administrado foi sempre de 1  $\mu$ l, injetado durante 1 minuto.

### **4. Implantação de cânulas na artéria braquial**

Para a coleta de sangue, um tubo de polietileno (PE 50) foi introduzido nas artérias braquiais, dois dias antes do experimento e uma semana após a implantação da cânula-guia no ventrículo lateral. Para a implantação de cânulas na artéria os animais foram anestesiados, com solução de Equitesin (0,15 ml/100 g) por via *i.p.*, e fixados numa mesa cirúrgica em decúbito dorsal, com as asas abertas. Em seguida tiveram suas penas retiradas e foi realizada assepsia com álcool no local antes da incisão na epiderme para o isolamento arterial. Após isso foi verificada a correta localização da cânula na artéria braquial, e o tubo de polietileno, então foi preenchido com solução de polivinilpirrolidone (PVP) para evitar coagulação sanguínea. As cânulas foram fixadas à



artéria através de um fio de algodão, o mesmo utilizado para a sutura da epiderme após o término da cirurgia.

## **5. Coleta de amostras sanguíneas**

Para a avaliação das modificações nas concentrações de AGL e glicose, amostras de aproximadamente 0,6 ml de sangue foram retiradas imediatamente antes (tempo 0), 15, 30, 45 e 60 minutos após a injeção *i.c.v.* das diferentes soluções. As amostras sanguíneas coletadas foram colocadas em tubos heparinizados e centrifugadas a 2000 rotações por minuto durante 10 minutos. Após a separação, os plasmas foram colocados em tubos e armazenados em freezer para posteriores dosagens plasmáticas de AGL e glicose.

## **6. Soluções administradas via intracerebroventricular**

- Solução de cloreto de sódio (NaCl 0,9 %) - veículo controle do grupo noradrenalina.

- Noradrenalina - 80 nmol.

- Solução de ácido ascórbico (1 %) - veículo controle dos grupos serotonina e 8-hidroxi-2(di-n-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT).

- Serotonina - 155 nmol.

- 8-OH-DPAT - 30,5 nmol.

- Solução de líquido artificial - veículo controle do grupo glutamato.

- Glutamato monossódio - 300 nmol.

Foi administrado 1 µl dessas soluções imediatamente após a primeira coleta de sangue dos animais estudados.

### **7. Soluções administradas por via intraperitoneal**

Foi administrada por via *i.p.* as seguintes soluções:

- NaCl 0,9 % - veículo controle do grupo noradrenalina.
- Hexametônio - 10 mg/kg.
- Somatostatina - 40 µg/ml.

Foi administrado 1 ml dessas soluções 15 minutos antes da primeira coleta sanguínea e, imediatamente após foram administradas noradrenalina ou NaCl por via *i.c.v.*.

### **8. Determinação dos AGL plasmáticos**

Os AGL plasmáticos foram determinados de acordo com o método descrito por Dole & Meinertz (1960), adaptado por Santoro (1967) para pequenos volumes de plasma.

### **9. Determinação da glicose plasmática**

A concentração de glicose plasmática foi determinada em 20 µl de plasma utilizando-se o método de glicose oxidase. O conjunto de reagentes necessários para a realização das reações químicas foi adquirido no comércio local e proveniente da Diagnóstica Analisa, fabricado pela Labtest.

## 10. Reagentes

Os solventes utilizados foram de pureza analítica e adquiridos no comércio local. A serotonina e o 8-OH-DPAT foram obtidos da *Research Biochemicals International* (RBI) Natick, MA, USA. As demais drogas foram provenientes da *Sigma Chemical Company*, Saint Louis, Mo, USA.

## 11. Histologia

Ao término do experimento os animais foram sacrificados com injeção de solução de Equitesin (2,5 ml via ip). O posicionamento correto das cânulas no ventrículo lateral foi verificado por meio da injeção de 1  $\mu$ l de azul de Evans no local, realizada pouco antes da injeção letal, e posterior observação, em um microscópio óptico, dos cortes histológicos sem coloração. Os animais que possuíam a cânula posicionado fora do ventrículo lateral foram excluídos.

## 12. Análise dos resultados

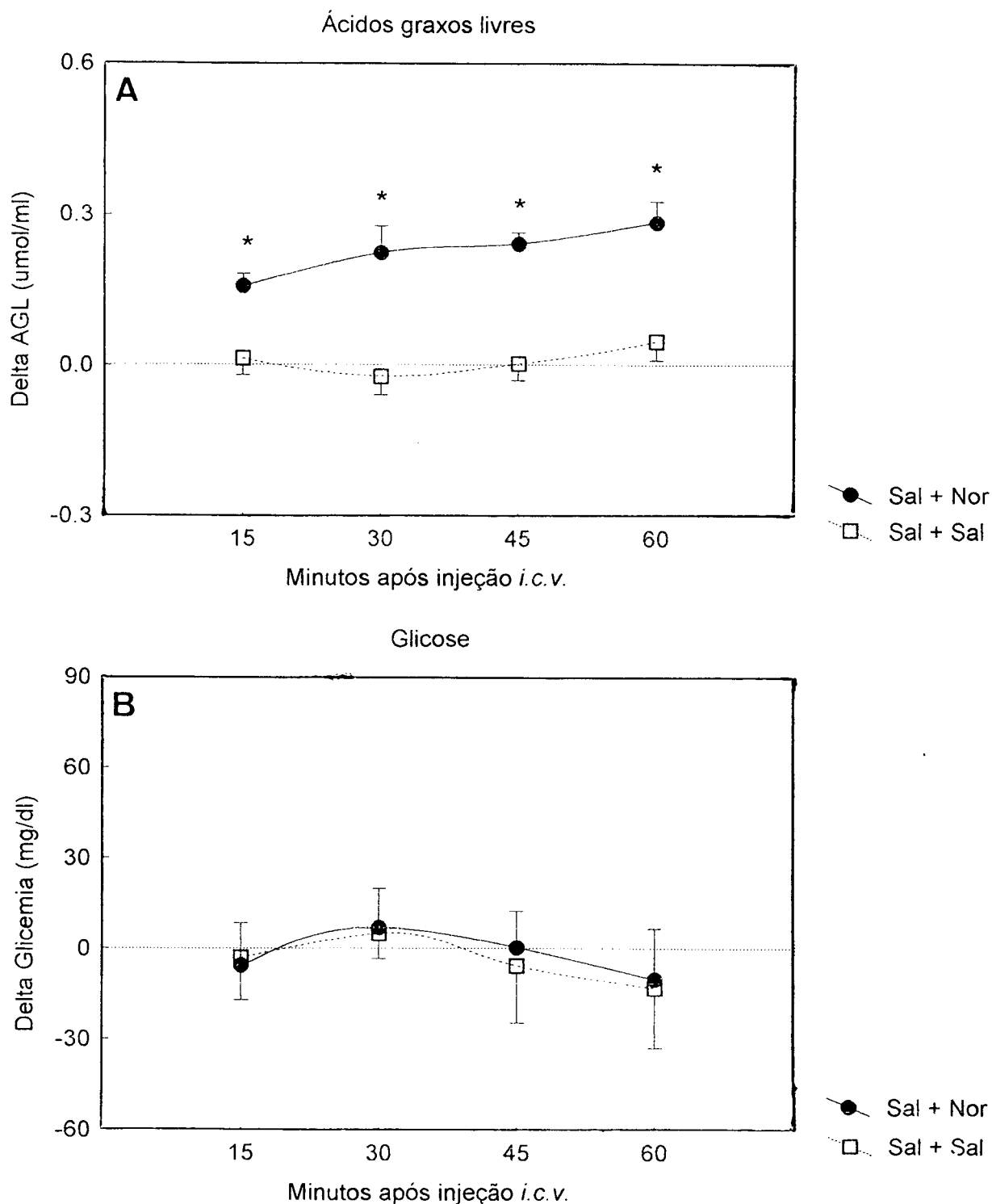
Os dados de cada tratamento, em todos os intervalos de tempo estudados, foram analisados estatisticamente por intermédio de uma análise de variância de fator único. As diferenças obtidas antes e após os diferentes tratamentos foram analisadas através de uma análise de variância de dois fatores (tratamento e tempo). As comparações entre os tratamentos e seu respectivo tempo de coleta foram feitas pelo teste de Duncan. O nível de significância adotado foi  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

**1 Efeito da injeção *i.c.v.* de noradrenalina ou salina após pré-tratamento *i.p.* com salina sobre a concentração plasmática dos AGL e glicose em pombos saciados.**

A Fig. 1 A ilustra o efeito da injeção central de noradrenalina ou de salina, após pré-tratamento por via *i.p.* com salina, sobre a concentração plasmática dos AGL em pombos. A administração *i.c.v.* de salina, após salina *i.p.*, não provocou alteração na concentração plasmática dos AGL durante todo período experimental [F (4, 40) = 0,48; p = 0,74]. O grupo tratado por via *i.c.v.* com noradrenalina apresentou um aumento [F (4, 40) = 3,96; p = 0,008] na concentração plasmática dos AGL. O acréscimo na quantidade dos AGL no sangue foi detectado já aos 15 minutos do período experimental (28 % acima do valor basal), e elevou-se de forma gradativa, até atingir seu valor máximo aos 60 minutos (53 % acima do valor basal). Esse aumento provocado pela noradrenalina também foi diferente estatisticamente da resposta obtida no grupo controle após a administração de salina, por via *i.p.* e *i.c.v.*, no mesmo intervalo de tempo [F (3, 128) = 49, 9; p = 10<sup>-6</sup>].

Com relação a alteração na concentração de glicose sanguínea, a Fig. 1 B mostra que não houve diferença, significante estatisticamente, antes ou após administração por via *i.c.v.* de salina [F (4, 32) = 0,27; p = 0,88] ou noradrenalina [F (4, 35) = 0,17; p = 0,94] em pombos despertos.

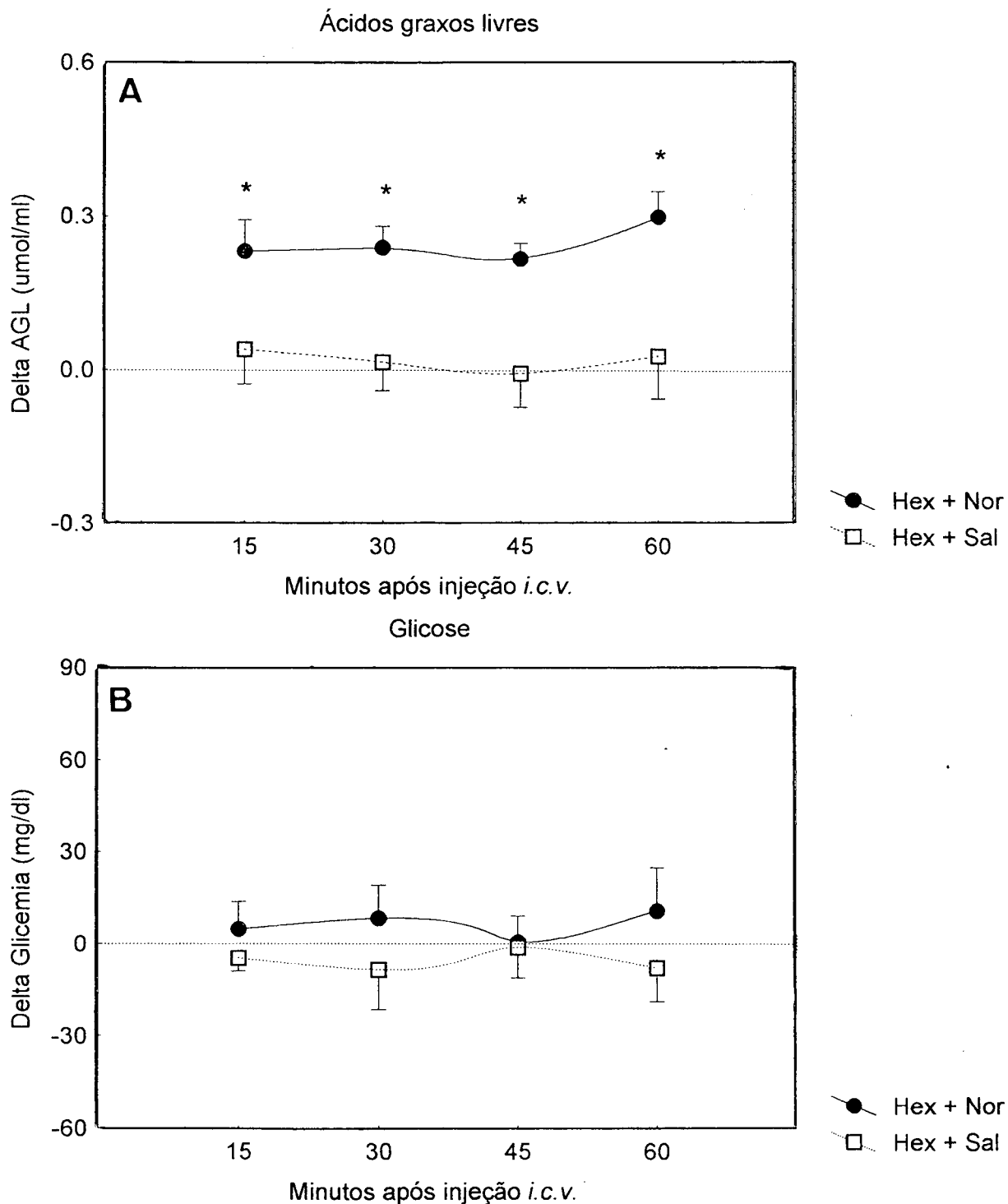


**Fig. 1 A** - Efeito da administração *i.c.v.* de noradrenalina (80 nmol, basal =  $0,54 \pm 0,06 \mu$  mol/ml) ou salina (1  $\mu$ l, basal =  $0,66 \pm 0,04 \mu$ mol/ml) sobre a concentração plasmática dos AGL em pombos saciados. Salina (n = 9) ou noradrenalina (n = 9) foram administradas 15 minutos após pré-tratamento *i.p.* com salina (1ml). **Fig. 1 B** - Efeito da administração *i.c.v.* de noradrenalina (80 nmol, basal =  $287 \pm 13$  mg/dl) ou salina (1  $\mu$ l, basal =  $340 \pm 10$  mg/dl) sobre a concentração plasmática de glicose em pombos saciados. Salina (n = 8) ou noradrenalina (n = 8) foram administradas 15 minutos após pré-tratamento *i.p.* com salina (1ml). Os dados (média  $\pm$  erro padrão da média) representam as diferenças entre o valor experimental e o basal. O \* indica diferença, significante estatisticamente ( $p < 0,05$ ), comparada ao valor basal e do seu respectivo tempo no grupo controle.

**2. Efeito da injeção *i.c.v.* de noradrenalina ou salina após pré-tratamento via *i.p.* com hexametônio sobre a concentração plasmática dos AGL e glicose em pombos saciados.**

A Fig. 2 A mostra que a administração periférica de hexametônio, seguida pelo tratamento por via *i.c.v.* com salina, não provocou alteração na concentração plasmática dos AGL [F (4, 40) = 0,06; p = 0,99]. Contudo, pombos que receberam administração central de noradrenalina, após pré-tratamento com hexametônio, obtiveram um acréscimo na concentração plasmática dos AGL [F (4, 40) = 1,44; p = 0,23]. Essa elevação apresentou duração e intensidade semelhante ao grupo tratado com salina (*i.p.*) e noradrenalina (*i.c.v.*), discutido anteriormente (ver Fig. 1 A). Dessa forma, o aumento na concentração plasmática dos AGL provocado pela noradrenalina foi também percebido aos 15 minutos, mantendo-se até o final do período experimental, e aos 60 minutos apresentou seu valor máximo.

A administração *i.c.v.* de noradrenalina [F (4, 39) = 0,05; p = 0,99] ou de salina [F (4, 40) = 0,08; p = 0,98], após tratamento prévio com hexametônio, não provocou alteração significativa na concentração plasmática de glicose em pombos despertos conforme mostra a Fig. 2 B.



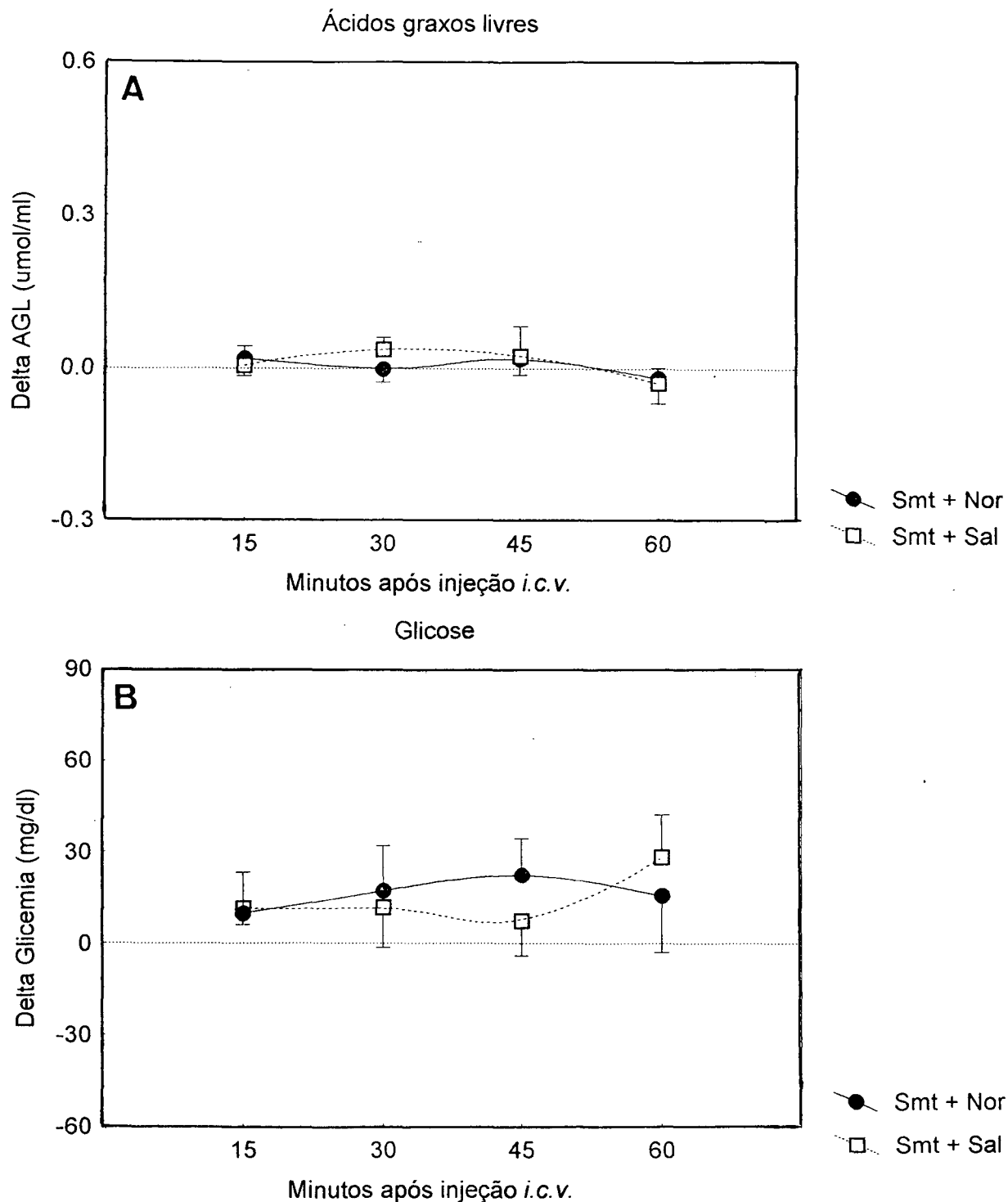
**Fig. 2 A** - Efeito da administração *i.c.v.* de noradrenalina (80 nmol, basal =  $0,52 \pm 0,05 \mu$  mol/ml) ou salina (1  $\mu$ l, basal =  $0,58 \pm 0,06 \mu$  mol/ml) sobre a concentração plasmática dos AGL em pombos pré-tratados com hexametônio (10 mg/kg) e saciados. Salina (n = 9) ou noradrenalina (n = 9) foram administradas 15 minutos após pré-tratamento *i.p.* com hexametônio (1ml). **Fig. 2 B** - Efeito da administração *i.c.v.* de noradrenalina (80 nmol, basal =  $285 \pm 12$  mg/dl) ou salina (1  $\mu$ l, basal =  $288 \pm 10$  mg/dl) sobre a concentração plasmática de glicose em pombos pré-tratados com hexametônio (10 mg/kg) saciados. Salina (n = 9) ou noradrenalina (n = 9) foram administrada 15 minutos após pré-tratamento *i.p.* com hexametônio (1ml). Os dados (média  $\pm$  erro padrão da média) representam a variação entre o valor experimental e o basal. O \* indica a diferença, significantes estatisticamente ( $p < 0,05$ ), comparada ao valor basal e do seu respectivo tempo no grupo controle.



### 3. Efeito da injeção *i.c.v.* de noradrenalina ou salina após pré-tratamento via *i.p.* com somatostatina sobre a concentração plasmática dos AGL e glicose em pombos saciados.

Pode-se observar na Fig. 3 A que o tratamento prévio com somatostatina, seguido pela administração *i.c.v.* de noradrenalina ou de salina, não acarretou em modificação na concentração plasmática dos AGL. A concentração dos AGL no plasma não foi diferente do seu respectivo valor basal durante todo o período experimental, tanto no grupo tratado com somatostatina (*i.p.*) + salina (*i.c.v.*) [F (4, 40) = 0,10; p = 0,97] quanto no grupo tratado com somatostatina (*i.p.*) + noradrenalina (*i.c.v.*) [F (4, 40) = 0,08 ; p = 0,98]. Esse resultado mostra que o pré-tratamento com somatostatina por via *i.p.* bloqueou o aumento dos AGL plasmático provocado pela noradrenalina administrada centralmente (ver Fig. 1 A). Esse bloqueio foi significativo estatisticamente [F (3, 128) = 49,9; p = 10 · 6] quando comparado ao grupo tratado com salina (*i.p.*) + noradrenalina (*i.c.v.*) e também ocorreu aos 15 minutos persistindo até o final do período experimental.

A concentração de glicose manteve-se inalterada após a administração periférica de somatostatina, seguida da injeção por via *i.c.v.* de salina [F (4, 39) = 0,49; p = 0,74] ou de noradrenalina [F (4, 34) = 1,14; p = 0,35] em pombos saciados.

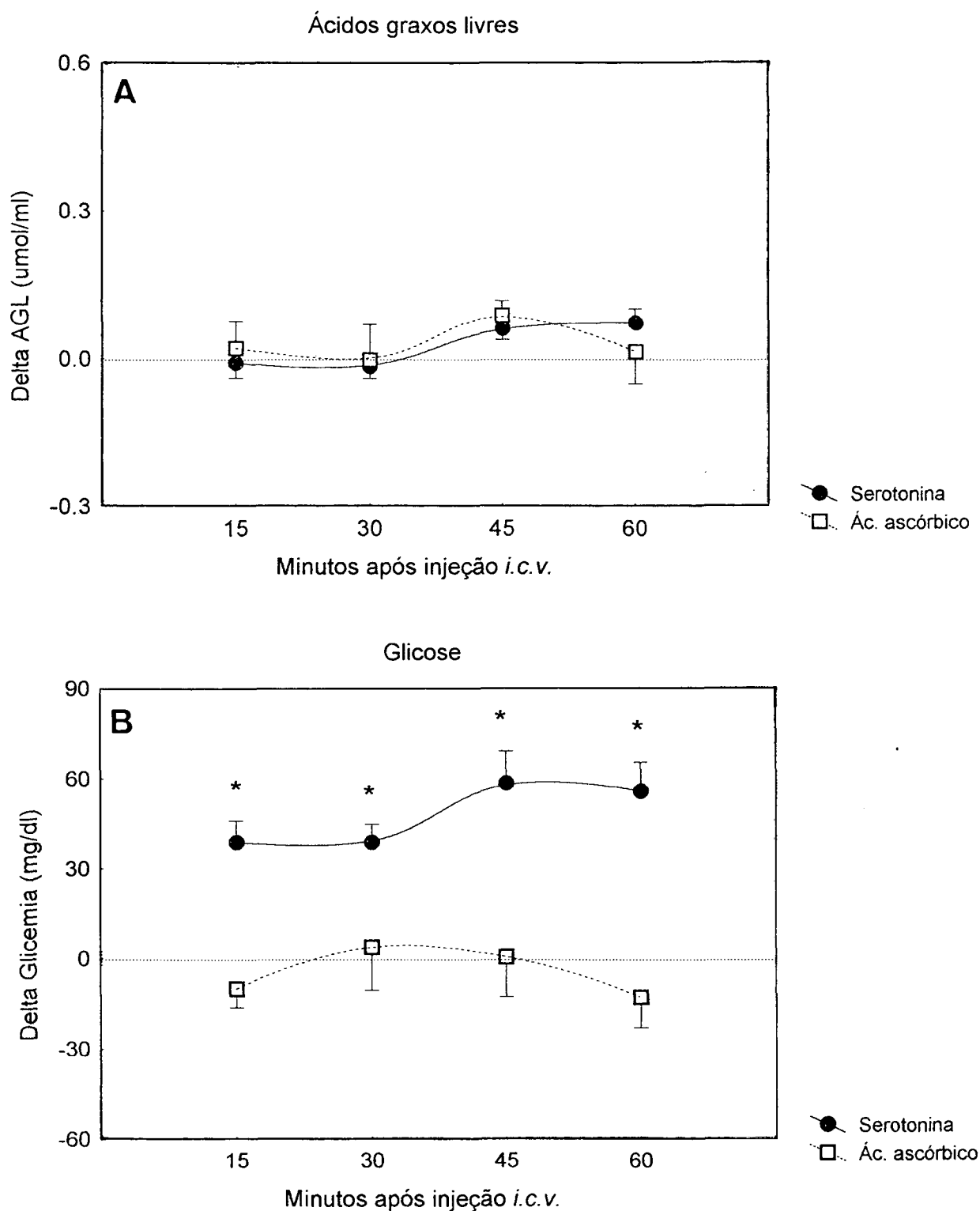


**Fig. 3 A** - Efeito da administração *i.c.v.* de noradrenalina (80 nmol, basal =  $0,53 \pm 0,08$   $\mu$  mol/ml) ou salina (1  $\mu$ l, basal =  $0,47 \pm 0,06$   $\mu$  mol/ml) sobre a concentração plasmática dos AGL em pombos pré-tratados com somatostatina (40  $\mu$ g/ml) e saciados. Noradrenalina (n = 8) ou salina (n = 9) foram administradas 15 minutos após pré-tratamento *i.p.* com somatostatina (1ml). **Fig. 3 B** - Efeito da administração *icv* de noradrenalina (80 nmol, basal =  $308 \pm 13$  mg/dl) ou salina (1  $\mu$ l, basal =  $310 \pm 10$  mg/dl) sobre a concentração plasmática de glicose em pombos pré-tratados com somatostatina (40  $\mu$ g/ml) e saciados. Noradrenalina (n = 9) ou salina (n = 9) foram administradas 15 minutos após pré-tratamento *i.p.* com somatostatina (1ml). Os dados (média  $\pm$  erro padrão da média) representam a variação entre o valor experimental e o basal.

#### **4. Efeito da injeção *i.c.v.* de serotonina ou ácido ascórbico sobre a concentração plasmática dos AGL e glicose no plasma em pombos saciados.**

A injeção nos ventrículos laterais de ácido ascórbico [ $F(4, 40) = 0,46$ ;  $p = 0,76$ ] ou serotonina [ $F(4, 40) = 1,35$ ;  $p = 0,26$ ] não provocou alteração sobre a concentração plasmática dos AGL, conforme ilustra a Fig. 4 A.

Na Fig. 4 B observa-se que não houve alteração na concentração de glicose plasmática após a administração *i.c.v.* de ácido ascórbico [ $F(4, 35) = 0,35$ ;  $p = 0,84$ ]. Da mesma forma, não houve aumento estatisticamente significativo antes e após o tratamento por via *i.c.v.* com serotonina [ $F(4, 46) = 0,98$ ;  $p = 0,42$ ] em pombos saciados. No entanto, a análise estatística utilizada, ANOVA de dois fatores, apontou uma diferença significativa entre os tratamentos (salina, serotonina ou 8-OH-DPAT) [ $F(2, 98) = 38,6$ ;  $p = 10^{-6}$ ]. Esse aumento induzido pela serotonina, quando comparado com seu grupo controle, ocorreu já aos 15 minutos, apresentando um ligeiro acréscimo a partir dos 45 minutos do período experimental (Fig. 4 B).

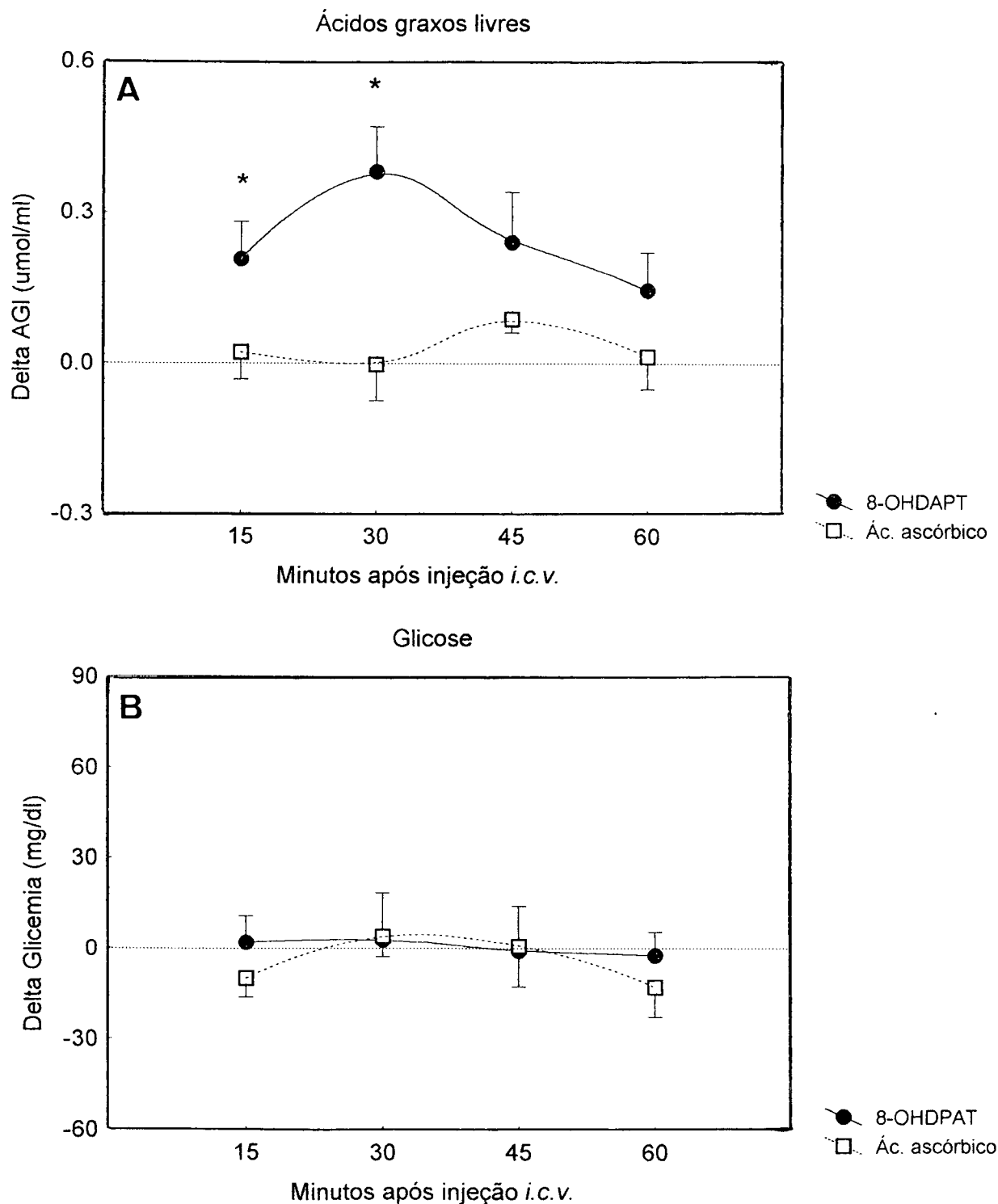


**Fig. 4 A** - Efeito da administração *i.c.v.* de serotonina (155 nmol, basal =  $0,35 \pm 0,03$   $\mu\text{mol/ml}$ ) ( $n = 9$ ) ou ácido ascórbico (1  $\mu\text{l}$ , basal =  $0,44 \pm 0,06$   $\mu\text{mol/ml}$ ) ( $n = 9$ ) sobre a concentração plasmática dos AGL em pombos saciados. **Fig. 4 B** - Efeito da administração *i.c.v.* de serotonina (155 nmol, basal =  $270 \pm 28$  mg/dl) ( $n = 10$ ) ou ácido ascórbico (1  $\mu\text{l}$ , basal =  $337 \pm 7$  mg/dl) ( $n = 8$ ) sobre a concentração plasmática de glicose em pombos saciados. Os dados (média  $\pm$  erro padrão da média) representam a variação entre o valor experimental e o basal. O \* indica a diferença, significativa estatisticamente ( $p < 0,05$ ), comparada ao valor basal e do seu respectivo tempo no grupo controle.

**5. Efeito da injeção *i.c.v.* de 8-OH-DPAT ou ácido ascórbico sobre a concentração plasmática dos AGL e glicose em pombos saciados.**

A administração *i.c.v.* de ácido ascórbico não afetou a concentração dos AGL no plasma [F (4, 40) = 0,46; p = 0,76]. O tratamento com 8-OH-DPAT nos ventrículos laterais acarretou em uma elevação na concentração sanguínea dos AGL que foi estatisticamente significativa aos 15 e 30 minutos do período experimental (174 e 213 % acima dos valores basais). Porém, nos minutos subsequentes houve uma queda gradativa nos níveis plasmáticos dos AGL (Fig. 5 A).

A Fig. 5 B ilustra o efeito da injeção *i.c.v.* de 8-OH-DPAT ou ácido ascórbico sobre a concentração plasmática de glicose. Nesta figura percebe-se que a administração *i.c.v.* de ácido ascórbico [F (4, 35) = 0,35; p = 0,84] ou de 8-OH-DPAT [F (4, 40) = 0,006; p = 0,99] não alterou a concentração de glicose no sangue.

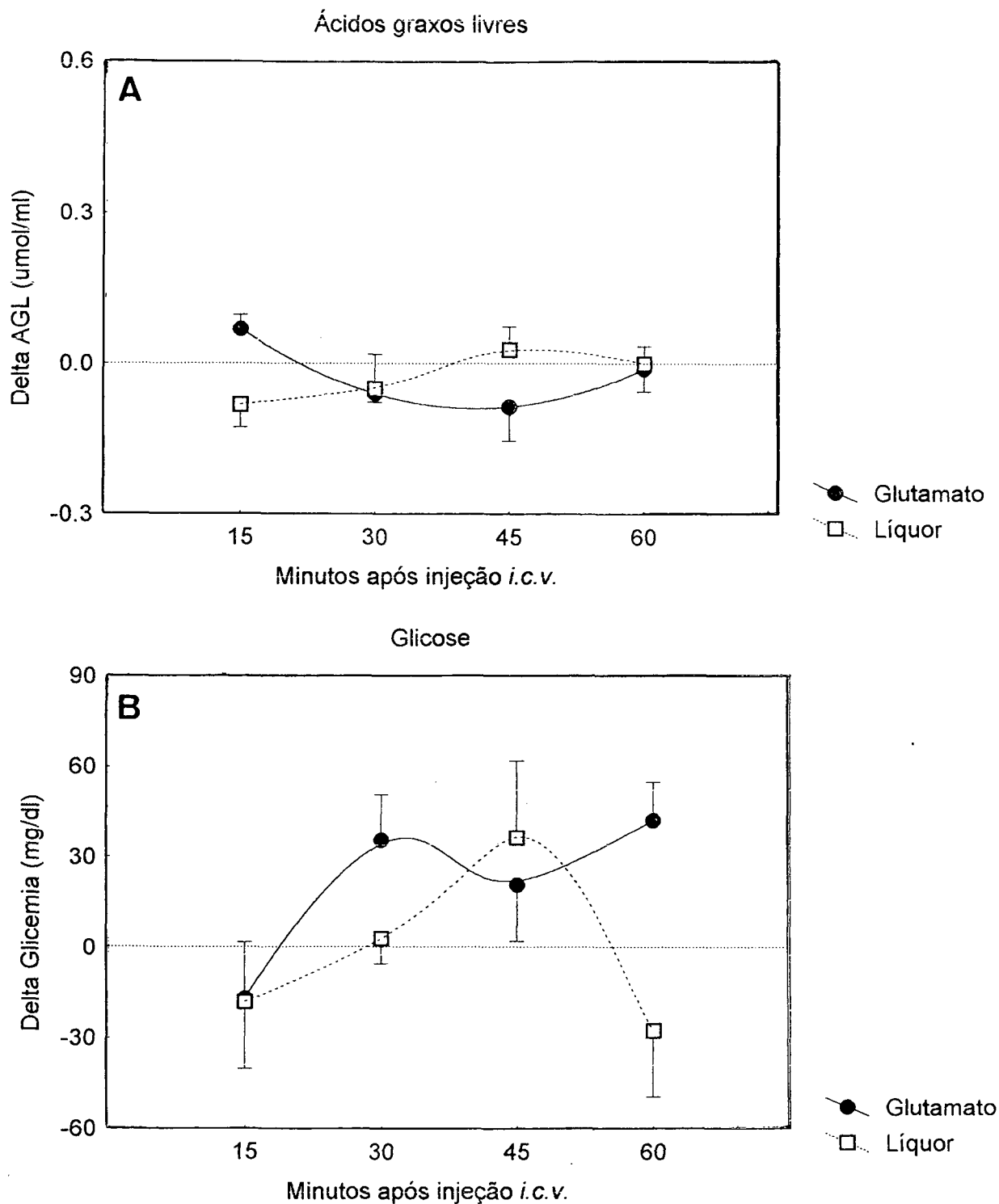


**Fig. 5 A** - Efeito da administração *i.c.v.* de 8-OH-DPAT (30,5 nmol, basal =  $0,44 \pm 0,09 \mu\text{mol/ml}$ ) (n = 6) ou ácido ascórbico (1  $\mu\text{l}$ , basal =  $0,44 \pm 0,06 \mu\text{mol/ml}$ ) (n = 9) sobre a concentração plasmática dos AGL em pombos saciados. **Fig. 5 B** - Efeito da administração *i.c.v.* de 8-OH-DPAT (30,5 nmol, basal =  $319 \pm 25 \text{ mg/dl}$ ) (n = 9) ou ácido ascórbico (1  $\mu\text{l}$ , basal =  $337 \pm 7 \text{ mg/dl}$ ) (n = 9) sobre a concentração plasmática de glicose em pombos saciados. Os dados (média  $\pm$  erro padrão da média) representam a variação entre o valor experimental e o basal. O \* indica a diferença, significativa estatisticamente ( $p < 0,05$ ), comparada ao valor basal e do seu respectivo tempo no grupo controle.

**6. Efeito da injeção *i.c.v.* de glutamato ou líquor sobre a concentração plasmática dos AGL e glicose em pombos saciados.**

A Fig. 6 A mostra que a administração por via *i.c.v.* de líquor não modificou a concentração dos AGL no plasma durante o experimento [ $F(4, 35) = 0,52; p = 0,71$ ]. Igualmente, o tratamento central com glutamato não provocou variação na concentração plasmática dos AGL [ $F(4, 34) = 1,13; p = 0,35$ ].

O nível sanguíneo de glicose, ilustrado na fig. 6 B, não foi afetado tanto no grupo tratado por via *i.c.v.* com líquor [ $F(4, 25) = 0,98; p = 0,43$ ], quanto no grupo que recebeu administração central de glutamato [ $F(4, 26) = 1,93; p = 0,13$ ].



**Fig. 6 A** - Efeito da administração *i.c.v.* de glutamato (300 nmol, basal =  $0,42 \pm 0,06 \mu\text{mol/ml}$ ) ( $n = 8$ ) ou líquor (1  $\mu\text{l}$ , basal =  $0,42 \pm 0,06 \mu\text{mol/ml}$ ) ( $n = 8$ ) sobre a concentração plasmática dos AGL em pombos saciados. **Fig. 6 B** - Efeito da administração *i.c.v.* de glutamato (300 nmol, basal =  $322 \pm 18 \text{ mg/dl}$ ) ( $n = 6$ ) ou líquor (1  $\mu\text{l}$ , basal =  $321 \pm 23 \text{ mg/dl}$ ) ( $n = 6$ ) sobre a concentração plasmática de glicose em pombos saciados. Os dados (média  $\pm$  erro padrão da média) representam a variação entre o valor experimental e o basal.



**Discussão**

A análise dos resultados nesta discussão ocorrerá em dois momentos. Primeiro será analisado o efeito da administração por via *i.c.v.* de noradrenalina sobre a ativação da lipólise, bem como a participação do eixo hipotálamo-hipófise ou de fibras pós-ganglionares simpáticas dirigidas ao tecido adiposo nessa ativação e ainda, a modificação dos níveis glicêmicos induzida por essa injeção central. Após essa análise, será discutido a resposta ao tratamento intraventricular com serotonina, 8-OH-DPAT e glutamato monossódico sobre as concentrações plasmáticas dos AGL e glicose em pombos despertos.

No primeiro grupo experimental estudado, pombos tratados por via *i.c.v.* com noradrenalina apresentaram um aumento na concentração plasmática dos AGL (Fig. 1 A). Investigações semelhantes, realizadas em ratos despertos e não-immobilizado, corroboram esse dado onde a estimulação central com noradrenalina também provocou mobilização dos AGL (Barbosa & Migliorini, 1982).

No experimento seguinte, para investigar a participação do SNA na ativação da lipólise induzida pela administração central de noradrenalina, foi realizado o pré-tratamento por via *i.p.* com hexametônio. O hexametônio é um bloqueador nicotínico que pode agir nos receptores nicotínicos presentes em neurônios ganglionares autonômicos, sejam eles da divisão simpática ou parassimpática, portanto sua administração tem a capacidade de bloquear a atividade autonômica.

Do mesmo modo, como ocorreu no primeiro grupo experimental, os animais que receberam por via *i.c.v.* noradrenalina após o pré-tratamento periférico com hexametônio, sofreram uma elevação na concentração plasmática dos AGL (Fig. 2 A). Esse aumento também ocorreu aos 15 minutos e foi gradativo apresentando duração e intensidade semelhante ao grupo discutido anteriormente. Esse resultado sugere que a ativação da lipólise provocada pela noradrenalina ocorre independentemente da

participação do SNA, visto que o hexametônio não bloqueou a resposta induzida pela noradrenalina. E ainda, sugere uma possível participação do eixo hipotálamo-hipófise, através de liberação do(s) hormônio(s) hipofisário(s), na ativação da lipólise após a administração *i.c.v.* de noradrenalina.

Ao dar continuidade ao nosso esquema experimental para avaliar a participação dos hormônios hipofisários no controle da utilização dos AGL como substrato energético, 15 minutos antes da injeção por via *i.c.v.* de noradrenalina foi realizado um tratamento prévio por via *i.p.* com somatostatina. De acordo com nossos resultados, ilustrados na Fig. 3 A, a somatostatina bloqueou a elevação da concentração sanguínea dos AGL durante todo o período experimental. Esse dado confirma a hipótese da participação de alguns hormônios liberados pela hipófise anterior na ativação da lipólise induzida pela noradrenalina.

Embora nosso esquema experimental não possibilite a identificação dos hormônios da hipófise anterior responsáveis pela ativação da lipólise, podemos sugerir a participação do hormônio de crescimento, hormônio tireotrófico ou hormônio adrenocorticotrófico. Essa participação é sugerida pois existem evidências descritas na literatura indicando que a somatostatina, liberada por neurônios neurosecretores localizados no hipotálamo e cuja as projeções neurais terminam próximas aos capilares que irrigam a eminência média, inibe a secreção do hormônio de crescimento (Fain e cols., 1965; Hales e cols., 1978), do hormônio tireotrófico e, sob certas condições, também do hormônio adrenocorticotrófico (Reichlin, 1992) e da prolactina (Goldstein e cols., 1995). Além disso, evidências encontradas na literatura mostram que desempenham um papel importante na ativação da lipólise o hormônio de crescimento, os hormônios tireoidianos, a corticotrofina e a prolactina (Bierma & Glomset, 1992).

A somatostatina atua também no pâncreas inibindo a secreção da insulina (Hellman & Lernmark, 1969) e do glucagon (Samols & Harrison, 1976). No entanto, por estar bem estabelecido que a secreção pancreática de insulina e glucagon é modulada pelo SNA (Bloom e cols., 1973; Bloom & Edwards, 1978; Frohamn e cols., 1967; Gerich & Lorenzi, 1977), e como os presentes resultados sugerem que a ativação da lipólise após a injeção *i.c.v.* de noradrenalina não requer participação autonômica para sua regulação, é pouco provável o envolvimento dos hormônios do pâncreas nessa resposta.

Há poucos estudos demonstrando o papel da somatostatina sobre a inibição do hormônio de crescimento, hormônio adrenocorticotrófico, hormônio tireotrófico e prolactina em aves. No entanto, na literatura consultada podem ser encontradas evidências de que a supressão da liberação do hormônio de crescimento provocado pela somatostatina também ocorre em aves (Brazeau e cols., 1973).

À semelhança do que é observado em mamíferos, as investigações em aves também evidenciam a ação lipolítica do hormônio de crescimento (Harvey e cols., 1977). Foltzer & Mialhe, em 1976, notaram que a concentração plasmática dos AGL em patos diminuíram cerca de 50 % após a hipofisectomia mas, os seus níveis no sangue foram restaurados depois da administração do hormônio de crescimento bovino. Em gansos foi demonstrado que níveis plasmáticos aumentados do hormônio de crescimento coincidem com níveis elevados na concentração dos AGL no plasma (John e cols., 1983; John & George, 1977). Harvey e colaboradores, em 1977, utilizaram o hormônio de crescimento de galinhas, após seu isolamento e purificação, para demonstrar *in vitro* sua ação lipolítica sobre o tecido adiposo em patos, perus e pombos intactos e hipofisectomizados. Em 1983, John e colaboradores, demonstraram que após injeção intramuscular do hormônio de crescimento ovino houve um aumento na concentração plasmática dos AGL em pombos. A habilidade do hormônio de crescimento, derivado de

bactérias ou purificado da hipófise usando o tecido adiposo da galinha *in vitro* para estimular a lipólise, foi demonstrado em 1985 por Campbell & Scanes. Um significativo aumento observado nos níveis plasmáticos do hormônio de crescimento e dos AGL, após um vôo de 60 a 80 minutos, indicou que durante o vôo natural o hormônio de crescimento está sendo continuamente liberado e que os AGL também estão sendo mobilizados (John e cols., 1988). Todos esses estudos experimentais citados acima reforçam a participação do hormônio de crescimento sobre a ativação da lipólise em aves.

A noradrenalina parece ser o principal neurotransmissor envolvido no controle hipotalâmico da secreção do hormônio de crescimento em mamíferos (Crowley e cols., 1982; Terry, 1982; Terry e cols., 1982). Outros estudos indicaram que a noradrenalina exerce sua ação através da ativação dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgico para estimular a secreção dos fatores liberadores do hormônio de crescimento (Arnold & Ferstrom, 1980; Edene e cols., 1981). A liberação do hormônio de crescimento, algumas vezes, é inibida pelos bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgico (Müller & Nistico, 1988) e são estimulados pelos receptores agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos tais como a clonidina (Delitala, 1982; Müller & Nístico, 1988).

Buonomo e colaboradores, em 1984, investigaram a influência catecolaminérgica na regulação hipotalâmica do hormônio de crescimento em patos domésticos jovens. Os resultados deste trabalho demonstraram que a inibição seletiva da síntese de noradrenalina foi associada com um declínio nos níveis circulantes do hormônio de crescimento. Similarmente, a inibição na recaptção da noradrenalina também foi seguida pela redução na secreção do hormônio de crescimento. Contudo, após a administração de um precursor da noradrenalina as concentrações do hormônio de crescimento também sofreram elevação no plasma. Neste trabalho o autor sugere que a noradrenalina esteja possivelmente envolvida no controle hipotalâmico estimulatório do hormônio de

crescimento, e que a administração periférica de noradrenalina, a qual possivelmente não atravessa a barreira hematoencefálica, reduz as concentrações do hormônio de crescimento.

Portanto, há evidências mostrando que os neurônios noradrenérgicos estimulam os neurônios que sintetizam o hormônio liberador do hormônio de crescimento, que é liberado na corrente sanguínea através do sistema porta-hipofisiário para agir sobre a hipófise anterior liberando o hormônio de crescimento; e que este é um importante hormônio lipolítico em aves. Como no presente trabalho a somatostatina bloqueou o aumento na concentração plasmática dos AGL induzida pela noradrenalina e como a somatostatina inibe a liberação do hormônio de crescimento, podemos sugerir que a ativação da lipólise induzida pela administração central de noradrenalina poderia ser mediada pela liberação de hormônio de crescimento pela hipófise anterior. Essa ativação da lipólise possivelmente envolveria a ativação de neurônios sintetizadores do hormônio liberador do hormônio de crescimento localizado no hipotálamo, resultando em uma maior liberação do hormônio de crescimento, que no tecido adiposo agiria induzindo a lipólise.

Os hormônios tireoidianos não têm um efeito lipolítico direto *in vitro*, mas parece que estão relacionados com a manutenção da sensibilidade lipolítica do tecido adiposo às catecolaminas. Assim como o hormônio de crescimento, o hormônio tireotrófico também pode ser inibido pela somatostatina. Portanto, é razoável supor a participação dos hormônios tireoidianos na ativação da lipólise induzida pela injeção *i.c.v.* de noradrenalina.

Contudo, estudos demonstraram que ocorreu uma diminuição nos níveis de triiodotironina (T<sub>3</sub>) e tiroxina (T<sub>4</sub>) plasmáticos e ainda na relação T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> em pombos não-treinados, após voarem uma distância de 48 km durante 90 a 160 minutos (George e

cols., 1989; George & John, 1992). No entanto, investigações realizadas em pombos treinados mostraram que não ocorreram mudanças nos níveis circulantes de triiodotironina e tiroxina, bem como na relação T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>, após um vôo de 48 km com duração entre 60 a 80 minutos. Neste estudo houve elevação nas concentrações plasmáticas dos hormônios de crescimento e dos AGL. Esse resultado sugere que a ativação da lipólise, durante o vôo em pombos treinados, ocorre independentemente de um aumento na secreção dos hormônios tireoidianos e parece requerer a participação do hormônio de crescimento, nesta situação fisiológica. Isto porque, a concentração plasmática do hormônio de crescimento apresenta um acréscimo em seus níveis sanguíneos durante e/ou após essa atividade acompanhado por uma elevação na concentração plasmática dos AGL. Diante desse resultado a ativação da lipólise observada durante o vôo foi atribuída ao hormônio de crescimento (John e cols., 1988).

A secreção do hormônio tireotrófico é influenciada pelos neurotransmissores centrais agindo no hormônio liberador de tireotrofina e neurônios somatostatinérgicos (Morley, 1981; Müller & Nistico, 1988; Scanlon e cols., 1980; Smythe, 1982; Terry, 1982). A maioria dos dados sugerem que o estímulo  $\alpha$ -adrenérgico aumenta a liberação do hormônio tirotrópico (presumivelmente por estimular a secreção do hormônio liberador da tireóide) (Smythe, 1982).

Então, é possível que a noradrenalina administrada por via *i.c.v.* estimule a liberação do hormônio tireotrófico, aumentando a liberação de triiodotironina e tiroxina, facilitando a ativação da lipólise no tecido adiposo, por aumentar sua sensibilidade às catecolaminas. No entanto, existe pelo menos uma situação fisiológica, como a dos pombos treinados descrita anteriormente, em que ocorre aumento na concentração plasmática dos AGL apesar da diminuição nos níveis de triiodotironina e tiroxina no plasma.

Experimentos semelhantes aos realizados na investigação dos hormônios tireoidianos foram também realizados para investigar a participação dos hormônios glicocorticóides na lipomobilização em aves. Em pombos treinados, após realizarem um voo de 48 km durante 60 a 80 minutos, também não apresentaram aumento nos níveis de corticosterona plasmáticos. É interessante notar que nas mesmas condições experimentais esses animais apresentaram um aumento na concentração dos AGL no plasma acompanhado por elevação na concentração plasmática do hormônio de crescimento (John e cols., 1988; Viswanatham e cols., 1987).

Dessa forma, é provável que a noradrenalina agindo centralmente estimule a liberação do hormônio adrenocorticotrófico liberando corticosterona na corrente sanguínea. No entanto, assim como ocorreu com os hormônios tireoidianos, também é possível que a ativação da lipólise em pombos treinados possa ocorrer independente da participação da corticosterona, pois os níveis de corticosterona não sofreram alteração embora tenha havido uma elevação na concentração plasmática dos AGL. Além disso, estudos mostram que a noradrenalina exerce ambas as influências, negativa e positiva, sobre a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (Al-Damluji, 1988; Calogero e cols., 1988; Jones e cols., 1976).

Com relação à prolactina, os dados existentes são ambíguos. Willians e colaboradores, em 1966, demonstraram que uma única injeção de prolactina resultou num agudo aumento na concentração de ácidos graxos não-esterificados. No entanto, Plaut e colaboradores, em 1987, mostraram que a injeção diária de prolactina em vacas, que estavam amamentando, não surtiu efeito nas concentrações de ácidos graxos não-esterificados. Do mesmo modo, em estudos realizados *in vitro* por Houseknecht e colaboradores (1996), a prolactina não possui efeito sobre a lipólise. Em aves, na literatura consultada, não encontramos nenhuma evidência sobre o papel da prolactina sobre a regulação da lipólise. Portanto, para determinarmos a participação da prolactina



sobre a ativação da lipólise induzida pela injeção *i.c.v.* de noradrenalina são necessárias mais informações sobre este assunto.

O controle central da lipólise proposto em ratos seria por intermédio da liberação de catecolaminas pelas terminações simpáticas dirigidas ao tecido adiposo. Dessa forma a regulação da lipomobilização seria através de um mecanismo de controle originado na área pré-óptica, cujas fibras incorporadas ao fascículo prosencefálico medial fariam suas conexões com o hipotálamo lateral e posterior. Glicorreceptores localizados nesta área, sensíveis à insulina, enviariam impulsos às fibras pós-ganglionares simpáticas que inervam o tecido adiposo com possível passagem pela área hipotalâmica lateral e hipotálamo posterior (Coimbra & Migliorini, 1983; Coimbra & Migliorini, 1986; Gross & Migliorini, 1977).

Até o momento não há evidências demonstrando esse mecanismo sobre a ativação da lipólise em pombos. Contudo, resultados obtidos em nosso laboratório sugerem dois mecanismos distintos existentes no controle da lipólise nesta espécie. Um deles seria através da participação do SNA. De-Mello, em 1996, demonstrou que a ativação de sinapses colinérgicas localizadas no SNC provocaria a supressão do tônus parassimpático, com isso o predomínio ou o aumento do tônus simpático acarretaria em uma elevação da secreção de catecolaminas pela medula adrenal. Essas catecolaminas liberadas na corrente sanguínea poderiam promover a liberação do glucagon através das células  $\alpha$ -pancreáticas. Assim, o glucagon agiria sobre o tecido adiposo ativando a lipólise. O outro mecanismo seria através da ativação de um circuito central noradrenérgico que provocaria a lipomobilização mediado pela liberação dos hormônios da hipófise anterior como sugerido pelo presente trabalho.

Os níveis glicêmicos não sofreram alteração nos grupos discutidos acima. Assim, tanto nos pombos saciados que receberam salina (*i.p.*) + noradrenalina (*i.c.v.*) (Fig. 1 B)

quanto nos tratados com hexametônio (*i.p.*) + noradrenalina (*i.c.v.*) (Fig. 2 B) ou somatostatina (*i.p.*) + noradrenalina (*i.c.v.*) (Fig. 3 B) a concentração plasmática de glicose manteve-se semelhante aos seus respectivos grupos controle.

De maneira semelhante aquela que ocorre em mamíferos (Iguchi e cols., 1985) a noradrenalina injetada por via *i.c.v.* não provoca hiperglicemia em pombos despertos, visto que sua administração não causou alteração na concentração sanguínea de glicose.

Estudos experimentais realizados em ratos demonstram que os sistemas hipotalâmicos da noradrenalina não são requeridos para as respostas hiperglicêmicas em resposta a vários estímulos de estresse. Antes disso a depleção da noradrenalina cerebral potencializou a elevação da glicose sanguínea causada por cada estímulo de estresse testado (Bialik e cols., 1989).

Apesar disto um outro estudo realizado em rato sugere que a administração de noradrenalina no núcleo paraventricular, que possui um importante papel para a integração da atividade do SNA, resulta em uma resposta hiperglicêmica. Neste trabalho foram realizadas coletas de amostras sanguíneas 6,5 minutos antes e 15 minutos após a injeção de noradrenalina no núcleo paraventricular. O aumento na concentração plasmática de glicose é percebido aos 2,5 minutos do período experimental, chega ao seu valor máximo aos 9 minutos e decresce aos 15 minutos, esses resultados sugerem uma resposta hiperglicêmica imediata, porém curta (Ionescu e cols., 1989).

Esses efeitos contrastantes nos níveis de glicose e dos AGL no plasma observados em nossos resultados, indicam a capacidade do SNC de controlar a lipomobilização e a homeostasia da glicose de maneira independente; uma vez que a noradrenalina administrada por via *i.c.v.* provoca a ativação da lipólise mas não desencadeia a hiperglicemia em pombos.

Para continuar nossa discussão analisaremos a participação da serotonina, 8-OH-DPAT e glutamato monossódico, após administração por via *i.c.v.*, sobre a mobilização dos substratos energéticos em pombos.

Nossos resultados mostram que a serotonina não causou alteração na concentração plasmática dos AGL (Fig. 4 A). No entanto, a administração central desse neurotransmissor induziu a uma resposta hiperglicêmica (Fig. 4 B).

Corroborando nossos resultados, estudos demonstram que os níveis de serotonina hipotalâmicos apresentam-se aumentados durante a hiperglicemia induzida pela estimulação das vias serotoninérgicas ascendentes (Dourish e cols., 1989). Foi constatado ainda que ratos com níveis de serotonina, cerebrais e hipotalâmicos, diminuído apresentaram um decréscimo de fluxo sanguíneo nas ilhotas pancreáticas (Yang & Lin, 1995).

Enquanto a injeção *i.c.v.* de serotonina provocou hiperglicemia, a administração central de 8-OH-DPAT (agonista pré-sináptico 5-HT<sub>1A</sub>) não provocou alteração na concentração plasmática da glicose (Fig. 5 B). Esse dado sugere que receptores serotoninérgicos pré-sinápticos não participam na elevação da glicemia em pombos. Essa resposta possivelmente é desencadeada após a interação da serotonina com receptores pós-sinápticos. A determinação do sub-tipo desses receptores envolvidos nesta resposta necessitam de mais investigações.

Em relação a ativação da lipólise a administração *i.c.v.* de serotonina não produziu alterações nas concentrações plasmáticas dos AGL. No entanto, quando o 8-OH-DPAT foi injetado por via *i.c.v.* pode-se observar uma ativação rápida e intensa da lipólise (Fig. 5 A). Esse dado sugere que a ativação de receptores serotoninérgicos pré-sinápticos, provocando uma redução na liberação de serotonina, é capaz de produzir ativação da lipólise.

O 8-OH-DPAT parece estar também envolvido na liberação de noradrenalina. Suzuki e colaboradores, em 1995, demonstraram que a administração sistêmica de 8-OH-DPAT aumentou a noradrenalina extracelular e dos seus metabólitos no hipocampo (Done & Sharp, 1994) e hipotálamo. Essa administração periférica também aumentou a renovação da noradrenalina no hipotálamo (Fuller & Perry, 1989). Na literatura ainda encontramos estudos demonstrando que o Locus coeruleus, que recebe uma rica inervação serotoninérgica (Pickel e cols., 1977; Steinbsuch, 1981), pode ser um possível sítio para a ação do agonista 5 HT<sub>1A</sub>, embora há trabalhos negando essa possibilidade (Suzuki e cols., 1995; Gorea e cols., 1991).

Além dos dados obtidos no presente trabalho mostrando a participação de neurônios serotoninérgicos na regulação da mobilização de substratos energéticos, experimentos conduzidos em nosso laboratório também indicam o envolvimento dos circuitos serotoninérgicos no controle da ingestão alimentar e do consumo hídrico (Steffens e cols., 1997).

Finalmente analisaremos a participação da administração central de glutamato monossódico sobre a utilização dos substratos energéticos em pombos. Nossos resultados demonstram que não houve alteração sobre a concentração plasmática dos AGL (Fig. 6 A) e o nível glicêmico (Fig. 6 B) durante todo o período experimental. Apesar da tendência a uma elevação na concentração plasmática de glicose nesses pombos, esta resposta hiperglicêmica não foi levada em consideração por ser tardia e pelo número reduzido ( $n = 6$ ) de animais estudados neste grupo.

No entanto, um estudo realizado em ratos machos demonstrou que a administração intracerebroventricular de NMDA, um agonista glutamatérgico, produziu hiperglicemia e uma elevação na recaptação corporal de glicose (Lang e cols., 1995).

Após esse estudo podemos sugerir que a regulação da atividade lipolítica do tecido adiposo envolve a participação de neurônios colinérgicos (de-Mello, 1996), noradrenérgicos e serotoninérgicos (dados obtidos neste trabalho). Por outro lado, a regulação da glicemia em pombos envolve a participação de neurônios adrenérgicos (Paschoalini, 1990) e serotoninérgicos (dado apresentado no presente estudo).

## **Referências Bibliográficas**

- AL-DAMLUIJ, S. Adrenergic mechanisms in the control of corticotrophin secretion. *J. Endocrinol.*, 119: 5-14, 1988.
- ARMSTRONG, D. T.; STEELE, R.; ALTSZULER, N.; DUNN, A.; BISHOP, J. S.; DeBODO, R. C. Regulation of plasma fatty acid turnover. *Am. J. Physiol.*, 210: 9-15, 1961.
- ARNER, P. Adrenergic receptors function in fat cell. *Am. J. Clin. Nutr.*, 55: 228S-236S, 1989.
- ARNOLD, M. A. & FERNSTROM, J. D. Administration of antisomatostatin serum to rats reverses the inhibition of pulsatile GH secretion produced by injection of metergoline but not yohimbine. *Neuroendocrinology*, 31: 194-199, 1980.
- BARBOSA, M. C. & MIGLIORINI, R. H. Free fatty acid mobilization in rats following intracerebroventricular norepinephrine. *Am. J. Physiol.*, 242: E242-E252, 1982.
- BARKAY, E. & ALLWEIS, C. Effect of electrical stimulation of the hypothalamus on plasma free fatty acid concentration in cats. *J. Lipid Res.*, 13: 725-732, 1972a.
- BARKAY, E. & ALLWEIS, C. Effect of electrical stimulation of the hypothalamus on plasma free fatty acid concentration in rats. *Metabolism*, 21: 921-927, 1972 b.
- BERNARD, C. Chiens rendus diabetiques. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1: 60, 1854.
- BENZO, C. A. The hypothalamus and blood glucose regulation. *Life Science*, 32: 2509-2525, 1982.
- BIALIK, R. J.; SMYTHE, J. W.; SARDELIS, M.; ROBERTS, D. C. S. Adrenal demedullation blocks and brain norepinephrine depletion potentiates the hyperglycemic response to a variety of stressors. *Brain Res.* 502: 88-98, 1989.
- BIERMAN, E. L & GLOMSET, J. A. Disorders of lipid metabolism. In: Williams Textbook of Endocrinology. WILSON, J. D. & FOSTER, D. W. (Ed.), 8 ed. *W. B. Saunders*, 1992.
- BIERMAN, E. L.; SCHWARTZ, I. L.; DOLE, V. P. Action of insulin on release of fatty acids from tissue stores. *Am. J. Physiol.*, 191: 359-362, 1957.
- BLOOM, S. & EDWARDS, A. Certain pharmacology characteristics of the release of pancreatic glucagon in response to stimulation of the splanchnic nerves. *J. Physiol.*, 280: 25-35, 1978.
- BLOOM, S.; EDWARDS, A.; VAUGHAN, N. The role of the sympathetic innervation in the control of plasma glucagon concentration in the calf. *J. Physiol.*, 233: 457-466, 1973.
- BLUM, W. F.; ENGLARO, P.; HEIMAN, M.; JUUL, A.; ATTANASIO, A. M.; KIESS, W.; RASCHER, W. Clinical studies of serum leptin. In: Leptin: The voice of the adipose tissue. BLUM, W. F.; KIESS, W.; RASCHER, W. J. A. (Ed.), *J. & J. Barth Verlag*. 1996.
- BRAZEAU, P.; VALE, W.; BURGUS, R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 178: 77-79, 1973.

- BRITO, N. A. Hiperglicemia provocada pela injeção de agentes colinérgicos no hipotálamo. Tese de doutorado apresentada à FMRP-USP, p. 1-54, 1996.
- BÜLOW, J. Lipid mobilization and utilization. In: Principles of biochemistry. Med. Sport Sci. Basel., 38: 158-185, 1993.
- BUONOMO, F. C.; ZIMMERMANN, N. G.; LAUTERIO, T. J.; SCANES, C. G. Catecholamines involvement in the control of growth hormone secretion in the domestic fowl. Gen. Comp. Endocrinol., 54: 360-371, 1984.
- CAHILL, G. F.; HERRERA, M. G.; MORGAN, A. P. Hormone-fuel interrelationships during fasting. J. Clin Invest., 45: 1751-1769, 1966.
- CAHILL, G. F. & RENOLD, A. E. Adipose tissue: a brief history. In: The adipocyte and Obesity: cellular and molecular mechanisms. Raven, N.Y., p.1-7, 1983.
- CALOGERO, A. E.; BERNARDINI, R. P.; GOLD, W. Regulation of rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro: potential clinical implications. Adv. Exp. Med. Biol., 245: 167-181, 1988.
- CAMPBELL, R. M. & SCANES, C. G. Lipolytic activity of purified pituitary and bacterially derived growth hormone on chicken adipose tissue in vitro. Soc. Exp. Biol. Med., 180: 513-517, 1985.
- CAMPFIELD, L. A.; SMITH, F. J.; BURN, P. The OB protein (leptin) pathway - a link between adipose tissue mass and central neural networks. Horm. Metab. Res., 28: 619-632, 1996.
- CARLSON, L. A.; BOBEREG, J.; HÖGSTEDT, B. Some physiological and clinical implications of lipid metabolism from tissue. In: Handbook of Physiology: Adipose tissue. RENOLD, A. E. & CAHILL, G. F. Jr. (Eds) Am. Physiol. Soc. Washington, D. C., 5: p. 625-644, 1965.
- CARLSON, L. A.; LILJEDAHN, S.; VERDY, M.; WIRSEN, C. Unresponsiveness to the lipid mobilizing action of catecholamines in vivo e in vitro in the domestic fowl. Metabolism, 13: 227-231, 1964.
- CARO, J. F.; SINHA, M. K.; KOLACZYNSKI, J. W.; ZHANG, P. L.; CONSIDER, R. V. Leptin: The tale of an obesity gene. Diabetes, 45: 1455-1462, 1996.
- COIMBRA, C. C. & MIGLIORINI, R. H. Evidence for a longitudinal pathways in rat hypothalamus that control FFA mobilization. Am. J. Physiol., 245: E332-E337, 1983.
- COIMBRA, C. C. & MIGLIORINI, R. H. Insulin-sensitive gluco-regulation in rat preoptic area that regulate FFA mobilization. Am. J. Physiol., 251: E703-E706, 1986.
- COLLINS, S.; DANIEL, K. W.; ROHLFS, E. M.; RAMKUMAR, V.; TALOR, I. L.; GETTYS, T. W. Impaired expression and functional activity of the  $\alpha_3$ - and  $\alpha_1$ -receptors in adipose tissue of congenitally obese (C57BL/6J ob/ob) mice. Mol. Endocrinol., 1994.



- CORREL, J. W. Central neural structures and pathways important for free fatty acids (FFA) mobilization demonstrated in chronic animals. *Fed. Proc.*, 22: 574 (abstract), 1963.
- CROWLEY, W. R.; TERRY, L. C.; JOHNSON, M. D. Evidence for the involvement of central epinephrine systems in the regulation of luteinizing hormone, prolactin, and growth hormone release in female rats. *Endocrinology*, 110: 1102-1107, 1982.
- DAVISON, T. F. Metabolic changes in the neonate fowl in response to cold stress. *Comp. Biochem. Physiol.*, 44A: 979-989, 1973.
- DAVISON, W. R.; MARSH, R. L.; MARSHALL, E. Y. Metabolic adjustments of small passerine birds for migrations and cold. *Am. J. Physiol.*, 245: R755-767, 1983.
- DELITALA, G. Neurotransmitter control of anterior pituitary hormone secretion and its clinical implications in man. In: Vol II, *New York: Academic*, p. 68-139, 1982.
- de-MELLO, D. M. S. Participação do sistema nervoso autônomo na ativação da lipólise induzida pela injeção intracerebroventricular de carbacol em pombos. *Dissertação (mestrado em Neurociências e Comportamento)*. Florianópolis, SC, 1996.
- DOLE, P. & MEINERTZ, H. Microdetermination of long chain fatty acids in plasma and tissues. *J. Biol. Chem.*, 235: 2595-2599, 1960.
- DOLE V. P. A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. *J. Clin. Invest.*, 35: 150-154, 1956.
- DONE, C. J. G. & SHARP, T. Biochemical evidence for the regulation of central noradrenergic activity by 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors: microdialysis studies in the awake and anaesthetized rat. *Neuropharmacology*, 33: 411-421, 1994.
- DOURISH, C. T.; CLARCK, L. M.; FLETCHER, A.; IVERSEN, S. D.; Evidence that blockade of postsynaptic 5-HT<sub>1</sub> elicits feeding in satiated rats. *Psychopharmacology*, 96: 54-58, 1989.
- EDEN, S.; ERIKSSON, E.; MARTIN, J. B.; MODIGH, K. Evidence for a growth hormone releasing factor mediathing  $\alpha$ -adrenergic influence on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology.*, 33: 24-27, 1981.
- FAIN, J. N.; KORACEV, V. P.; SCOW, R. O. Effect of growth hormone and dexamethasone on lipolysis and metabohsm in isolated fat cells of rat. *J. Biol. Chem.*, 240: 3522-3529, 1965.
- FOLTZER, C. & MIALHE, P. Pituitary and adrenal control of pancreatic endocrine function in the duck: II Plasma free fatty acids, amino acids, and insulin variations following hypophysectomy and replacement therapy with growth hormone and corticosterone. *Diabet. Metab.*, 2: 101-105, 1976.
- FREDERICSON, D. S & GORDON, R. S. The metabolism of albumin bound C-labeled unesterified fatty acids in normal human subjects. *J. Clin. Invest.*, 37: 1504-1515, 1958.

- FREEMAM, B. M. Effect of noradrenaline on the plasma free fatty acid glucose levels in *Gallus domestic*. *Comp. Biochem. Physiol.*, 30: 993-996, 1969.
- FREEMAM, B. M. Some aspects of thermoregulation in the adult Japanese quail (*Coturnix cortunix japonica*). *Comp. Biochem. Physiol.*, 34: 871-881, 1970.
- FREEMAM, B. M. Some effects of cold on the metabolism of the fowl during perinatal period. *Comp. Biochem. Physiol.*, 20: 179-193, 1967.
- FREEMAM, B. M. The effects of cold, noradrenaline and adrenaline upon the oxygen consumption and carbohydrate metabolism of the young fowl (*Gallus domesticus*) *Comp. Biochem. Physiol.*, 18: 369-382, 1966.
- FREEMAM, B. M. & MANNING, C. C. Glycogenolysis and lipolysis in *Gallus domesticus* during the perinatal period. *Comp. Gen. Pharmacol.*, 2: 198-204, 1971.
- FREEMAM, B. M. & MANNING, C. C. The prandial state and the glycaemic and lipolytic response of *Gallus domesticus* to catecholamines and glucagon. *Comp. Biochem. Physiol.*, 47A: 1145-1152, 1974.
- FROHMAN, L. A. & BERNARDIS, L. L. Effect of hypothalamic stimulation on plasma glucose, insulin, and glucagon levels. *Amer. J. Physiol.*, 221: 1596-1603, 1971.
- FROHMAN, L.; EZDINLI, E.; JAVID, R. Effect of vagotomy and vagal stimulation on insulin secretion. *Diabetes*, 16: 443-448, 1967.
- FULLER, R. & PERRY, K. W. Effects of buspirone and its metabolite, 1-(2-pyrimidinyl)piperazine, on brain monoamines and their metabolites in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 248: 50-56, 1989.
- GALITZKY, J.; LANGIN, D.; VERWAERDE, P.; MONTASTRUC, J-L.; LAFONTAN, M.; BERLAN, M. Lipolytic effects of conventional  $\alpha_3$ -adrenoceptor agonists and of CGP 12,177 in rat and human fat cells: preliminary pharmacological evidence for a putative  $\alpha_4$ -adrenoceptor. *Brit. J. Pharmacol.*, 122: 1244-1250, 1997.
- GERICH, J. E. Control of glycaemia. *Baillière's Clin. Endocrinol. Metab.*, 7: 551-586, 1993.
- GERICH, J. & LORENZI, M. The role of the autonomic nervous system and somatostatin in the control of insulin and glucagon secretion. In: GANONG, W. & MARTINI, L. (Eds.) *Frontiers in Neuroendocrinology*. Raven, N.Y. 265-188, 1977.
- GEORGE, J. C. & BERGER, A. J. Avian myology. Academic, N.Y., 1966.
- GEORGE, J. C.; JOHN, T. M.; MITCHELL, M. A. Flight effects on plasma levels of lipid, glucagon and thyroid hormones in homing pigeons. *Horm. Metab. Res.*, 21: 542-545, 1989.
- GEORGE, J. C. & JOHN, T. M. Flight behaviour and thyroid hormone regulation in homing pigeons. *Zool. Sci.*, 9: 675-677, 1992.

- GEORGE, J. C. & VALLYATHAN, N. V. Effect of exercise on free fatty acid levels in the pigeon. *J. Appl. Physiol.*, 19: 619-22, 1964.
- GOLDSTEIN, A.; ARMONY-SIVAN, R.; ROZIN, A.; WELLER, A. Somatostatin levels during infancy, pregnancy and lactation: A review. *Peptides*, 16: 1321-1326, 1995.
- GOODRIDGE, A. G. & BALL, E. G. Lipogenesis in the pigeon: *in vivo* studies. *Am. J. Physiol.*, 213: 245-249, 1967.
- GOODRIDGE, A. G. & BALL, E. G. Studies on the metabolism of adipose tissue - XVII. *In vitro* effects of insulin, epinephrine and glucagon on lipolysis and glycolysis in pigeon adipose tissue. *Comp. Biochem. Physiol.*, 16: 367, 1965.
- GOODRIDGE, A. G. & PRIGGE, W. F. Glucagon infusion, plasma FFA and triglycerides, blood sugar, and liver lipids in birds. *Am. J. Phys.*, 218: 1406-1411, 1970.
- GORDON, R. S. Jr. & CHERKES, A. Unesterified fatty acid in human blood plasma. *Intern. J. Clin. Invest.*, 35: 206-212, 1956.
- GORDON, R. S. Jr. & CHERKES, A. Production of unesterified fatty acids from isolated rat adipose tissue incubated *in vitro*. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 97: 150-158, 1958.
- GOREA, E.; DAVENNE, D.; LANFUMEY, L.; CHASTANET, M.; ADREIN, J. Regulation of noradrenergic coerulean neuronal firing mediated by 5-HT<sub>2</sub> receptors: involvement of the prepositus hypoglossal nucleus. *Neuropharmacology*, 30: 1309-1318, 1991.
- GRANDE, F. Effect of catecholamines on plasma free fatty acids and blood sugar in birds. *Proc. Soc. Experim. Biol. Med.*, 131: 740-744, 1969.
- GRANDE, F. & PRIGGE, W. F. Glucagon infusion, plasma FFA and triglycerides, blood sugar and liver lipids in birds. *Am. J. Phys.*, 218: 1406-1411, 1970.
- GRANDE, F.; PRIGGE, W. F.; AYA, M. de. Influence of theophylline on the adipogenic effect of glucagon *in vivo*. *Proc. Soc. Experim. Biol. Med.* 141: 774, 1972.
- GROSS, J. L. & MIGLIORINI, R. H. Further evidence for a central regulation of free fatty acid mobilization in rat. *Am. J. Physiol.*, 232: E165-E317, 1977.
- HAGEN, J. H. Effect of glucagon on the metabolism of adipose tissue. *J. Biol. Chem.*, 236: 1023-1027, 1961.
- HAGEMAN, L. F.; COSTA, C. V.; ZENI, L. Z. R.; FREITAS, C. G.; MARINO-NETO, J. PASCHOALINI, M. A. Food intake after adrenaline and noradrenaline injections into the hypothalamic paraventricular nucleus in pigeons. *Physiol. Behav.* 64 (*in press*), 1998.
- HALES, C. N.; LUZIO, J. P.; SIDDLE, K. Hormonal control of adipose tissue lipolysis. *Biochem. Soc. Symp.*, 43: 97-135, 1978.
- HARVEY, S.; KLANDORF, H.; FOLTER, C.; STROSSER, M.; PHILLIPS, J. G. Endocrine responses of ducks (*Anas platyrhynchos*) to treadmill exercise. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 48: 415-420, 1982.

- HARVEY, S.; SCANES, C. G.; HOWE, T. Growth hormone effects on *in vitro* metabolism of avian adipose tissue and liver tissue. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 33: 322-328, 1977.
- HAVEL, R. J. & FREDERICKSON, D. S. The metabolism of chylomicra. In: The removal of palmitic acid-I-C labeled chylomicra from dog plasma. *J. Clin. Invest.*, 35: 1025-1032, 1956.
- HAVEL, R. J. & GOLFIEN, A. The role of the sympathetic nervous system in the metabolism of free fatty acids. *J. Lipid Res.*, 1: 102, 1959.
- HAZELWOOD, R. L. Carbohydrate metabolism. In: Avian physiology. STURKIE, P. D. (Ed.). *Springer-Verlog*, N.Y., 4: 303-325, 1986.
- HAZELWOOD, R. L. The avian endocrine pancreas. *Am. Zool.*, 13: 699-709, 1973.
- HEALD, R. J.; McLACHAN, P. M.; ROOKLEDGE, K. A. The effects of insulin, glucagon and adrenocorticotrophic hormone on the plasma glucose and free fatty acids of the domestic fowl. *J. Endocr.*, 33: 83-95, 1965.
- HELLMAN, B. & LERNMARK, A. Inhibition of the *in vitro* secretion of insulin by an extract of pancreatic  $\alpha$ -cells. *Endocrinology*, 84: 1481-1487, 1969.
- HEVOR, T. K. Some aspects of carbohydrate metabolism in the brain. *Biochemie.* 76: 111-120, 1994.
- HOLLENBERG, C. H. & DOUGLAS, D. E. Effect of adrenaline, corticotropin, fasting and diabetes on the composition of the long-chain fatty acid of rat epididymal fat. *Nature Lond.*, 193: 1074-1075, 1962.
- HOSFSTEDT, J.; MANABU, S.; SJÖSTEDT, S.; LÖNNQVIST, F. Determination of  $\alpha_3$ -adrenoceptor mediated lipolysis in human fat cells. *Obesity Res.*, 3: 447-458, 1995.
- HOUSEKNECHT, K. L.; BAUMAN, D. E.; VERNON, R. G.; BYATT, J. C.; COLLIER, R. J. Insulin-like growth factors-I and II, somatotropin, prolactin, and placental lactogen are not acute effectors of lipolysis in ruminants. *Dom. Anim. Endocrinol.*, 13: 239-249, 1996.
- IGUCHI, A.; MATSUNAGA H.; GOTOH, M.; NOMURA, T.; YATOMI, A.; SAKAMOTO, N. Central hyperglycaemic effect of adrenaline and carbachol. *Acta Endocrinol.* 109: 440-445, 1985.
- IONESCU, E.; COIMBRA, C. C.; WALKER, C. D.; JEANRENAUD, B. Paraventricular nucleus modulation of glycaemia and insulinemia in freely moving lean rats. *Am. J. Physiol.* 257: R1370-R1376, 1989.
- ISSEKUTZ, B. Jr.; BORTZ, W. M.; MILLER, H. I.; PAUL, P. Turnover rate of plasma FFA in humans and in dogs. *Metabolism*, 16: 1001-1009, 1967
- JENNI-EIERMANN, S. & JENNI, L. Metabolic responses to flight and fasting in night migrating passerines. *J. Comp. Physiol.*, 161B: 465-474, 1991.

- JENSEN, M. D.; HAYMOND, M. W.; GERICH, J. E.; CRYER, P. E.; MILES, J. M. Lipolysis during fasting. Decreased suppression by fasting increased stimulation by epinephrine. *J. Clin. Invest.*, 79: 207-213, 1987.
- JOHN, T. M. & GEORGE, J. C. Effect of prolonged exercise on levels on plasma glucose, free fatty acids and corticosterone and muscle free fatty acids in the pigeon. *Arch. Inter. Physiol. Bioch.*, 81: 421-425, 1973.
- JOHN, T. M.; GEORGE, J. C.; SCANES, C. G. Seasonal changes in circulating levels of luteinizing hormone in the migratory Canada goose. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 51: 44-49, 1983.
- JOHN, T. M.; VISWANATHAN, M.; GEORGE, J. C.; SCANES, C. G. Flight effects on plasma levels of free fatty acids, growth hormone in homing pigeons. *Horm. Metabol. Res.*, 20: 271-273, 1988.
- JONES, M. T.; HILLHOUSE, E. W.; BURDEN, J. Effect of various putative neurotransmitters on the secretion of corticotrophin-releasing hormone from the rat hypothalamus in vitro - a model of the neurotransmitters involved. *J. Endocrinol.*, 69: 1-10, 1976.
- KARTEN, H. J. & HODOS, H. A stereotaxic atlas of the brain of the pigeon (*Columba livia*). Baltimore, Maryland: *Johns Hopkins Press*, 1967.
- KELLY, D. E.; MOKAN, M.; SIMONEAU, J-A.; MANDARINO, L. J. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J. Clin. Invest.*, 92: 91-98, 1983.
- KLEIN, S.; HOLLAND, O. B.; WOLFE, R. R. Importance of blood glucose concentration in regulating lipolysis during fasting in humans. *Am. J. Physiol.*, 258: E32-E39, 1990
- KUMON, A.; TAKAHASHI, A.; KÓRI-HARA, T.; SHIMAZU, T. Mechanism of lipolysis induced by electrical stimulation of the hypothalamus in the rabbit. *J. Lipid Res.*, 17: 551-558, 1976.
- LAFONTAN, M. & BERLAN, M. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J. Lipid Res.*, 34: 1057-1092, 1993.
- LANG, C. H.; AJMAL, M.; BAILLIE, A. G. S. Neural control of glucose uptake by skeletal muscle after central administration of NMDA. *Am. Physiol. Soc.* 268: R492-R497, 1995.
- LANGSLOW, D. R. & HALES, C. N. Lipolysis in chicken adipose tissue in vitro. *J. Endoc.*, 43: 285-294, 1969.
- LANGSLOW, D. R. & HALES, C. N. The role of the endocrine pancreas and catecholamines in the control of carbohydrate and lipid metabolism. In: Physiology and Biochemistry of Domestic Fowl. BELL, D. J. & FREEMAN, B. M. (Ed.) *Academic*, London, 1: 521-547, 1971.

- LANGSLOW, D. R.; BUTLER, E. J.; HALES, C.N.; PEARSON, A. W. The response of plasma insulin, glucose and non-esterified fatty acids to various hormones, nutrients and drugs in the domestic fowl. *J. Endocr.*, 46: 243-60, 1970.
- LAURELL, S. Turnover rate of unesterified fatty acids in human plasma. *Acta Physiol. Scand.*, 41: 158-167, 1957.
- LEIBOWITZ, S. F.; SLADEK, C.; SPENCER, L.; TEMPEL, D. Neuropeptide Y, epinephrine and norepinephrine in the paraventricular nucleus: stimulation of feeding and the release of corticosterone, vasopresin and glucose. *Brain Res. Bull.* 21: 905-912, 1988.
- LEPKOVSKY, S.; DIMICK, M. K.; FURUTA, F.; SNAPIR, N.; PARK, R.; NARITA, N.; KOMATSU, K. Response of blood glucose and plasma free fatty acids to fasting and injection of insulin and testosterone in chickens. *Endocrinology*, 81: 1001-1006, 1967.
- McKEOWN, B. A.; JOHN, T. M.; GEORGE, J. C. Effect of exercise on levels of plasma growth hormone, free fatty acids and glucose in the pigeon. *Arch. Int. Physiol. Biochem.*, 82: 55-62, 1974.
- MORLEY, J. E. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr. Rev.* 2: 396-436, 1981.
- MÜLLER, E. E. & NÍSTICO, G. Brain Messengers and the pituitary. CA: Academic, San Diego, 1988.
- MUZZIN, P.; REVELLI, J. P.; KUHNE, F. An adipose tissue specific  $\alpha$ -adrenergic receptor. Molecular cloning and down-regulation in obesity. *J. Biol. Chem.* 266: 24053-24058, 1991.
- NAGAI, K. & NAKAGAWA, H. Central regulation of feeding rhythm and energy metabolism. In: Emotions: neuronal and chemical control. OOMURA, Y. (Ed.), Karger, Basel, 207-216, 1986.
- NEWSHOLME, E. A. Basic aspects of metabolic regulation and their application to provision of energy in exercise. In: Principles of biochemistry. *Med. Sport Sci. Basel.*, 38: 51-88, 1993.
- NIJJIMA, A. Neural control of blood glucose level. *J. Physiol.*, 36: 827-841, 1989.
- NIJJIMA, A. Neural mechanisms in the control of blood glucose concentraion. *J. Nutr.*, 119: 833-840, 1986.
- NUUTILA, P.; KOIVISTO, V. A.; KNUUTI, J.; RUOTSALAINEN, U.; TERÄS, M.; HAAPARANTA, M.; BERGMAN, J.; SOLIN, O.; VOIPIO-PULKKI, L.-M.; WEGELIUS, U.; YKI-JÄRVINEN, H. Glucose-free fatty acids cycle operates in human heart and skeletal muscle in vivo. *J. Clin. Invest.*, 89: 1767-1774, 1992.
- OOMURA, Y. In: Advances in Biophysics. KOTANI, M. (Ed.) *Univsersity of Tokyo*, p. 65-142, 1973.

- OOMURA, Y. In: Hunger: Basic mechanisms and clinical implications. NOVIN, D.; WYRWICKA, W.; BRAY, G. (Ed.) *Raven*, N.Y., p. 145-157, 1976.
- OOMURA, Y. J. In: CNS Regulation of carbohydrate metabolism. SZABO, A. J. *Adv. Metab. Dis.*, Academic, N.Y., 10: 32-67, 1983.
- OOMURA, Y. Glucose as a regulator of neuronal activity. In: CNS Regulation of carbohydrate metabolism. SZABO, A. J. *Adv. Metab. Dis.*, Academic, N.Y., 10: 32-67, 1983.
- OOMURA, Y. & ONO, T. In: CNS Regulation of carbohydrate metabolism. SZABO, A. J. *Adv. Metab. Dis.*, Academic, N.Y., 10: 32-67, 1983.
- O'NEIL, I. E. & LANGSLOW, D. R. The action of hydrocortisone, insulin, and glucagon on chicken liver hexokinase and glucose-6-phosphatase and on the plasma glucose and free fatty acids concentrations. *Gen. Comp. Endocrin.*, 34: 428-437, 1978.
- ÖRO, L.; WALLENBERG, L. R.; BOLME, P. Influence of electrical supramedullary stimulation on the plasma level of free fatty acids, blood pressure and heart rate in the dog. *Acta Med. Scand.*, 178: 697-711, 1965.
- OWEN, O.; FELIG, P. MORGAN, A. P.; WAHREN, J.; CAHIL, G. F. Jr. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J. Clin. Invest.*, 48: 574-584, 1969.
- PALOKANGAS, R.; VIHKO, V.; NIUJA, I. The effects of cold and glucagon on lipolysis, glucogenolysis and oxygen consumption in young chicks. *Comp. Biochem. Physiol.*, A45: 489-495, 1973.
- PASCHOALINI, M. A. Central gluco-regulation in the pigeon (*Columba livia*). Effects of intraventricular injections of carbachol and catecholamines on blood glucose concentration. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 23: 815-818, 1990.
- PASCHOALINI, M. A. Control neural da glicemia e da lipomobilização em pombos. *Trabalho submetido à concurso público*. Departamento de Ciências Fisiológicas - CCB - UFSC. p. 1-34, 1994.
- PARKER, G. H.; Changes in muscle liver in plasma free fatty acids levels in the pigeon on acute exposure to cold. *Arch. Inter. Physiol. Biochem.* 86: 771-777, 1978.
- PARKER, G. H. & GEORGE, J. C. Effect of exercise on the respiratory metabolism of [1-C] palmitate labeled pigeon. *Inter. J. Biochem.*, 5: 167-172, 1974.
- PICKEL, V. M.; JOH, T. H.; REIS, D. A serotonergic innervation of noradrenergic neurons in locus coeruleus. Demonstrations by immunocytochemical localization of transmitter specific enzymes tyrosine and tryptophan hydroxylase. *Brain Res.*, 131: 197-214, 1977.
- PLAUT, K.; BAUMAN, D. E.; AGERGARD, N.; AKERS, R. M. Effect of exogenous prolactin administration on lactational performance of dairy cows. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 4: 279-290, 1987.

- RACLOT, T.; MIOSKOWSKI, E.; BACH, A. C.; GROSCOLAS, R. Selectivity of fatty acid mobilization: a general metabolic feature of adipose tissue. *Am. Physiol. Soc.*, 269: R1060-R1067, 1995.
- REICHLIN, S. Neuroendocrinology. In: Williams Textbook of Endocrinology. WILSON, J. D. & FOSTER, D. W. (Eds.). 8 ed. *W. B. Saunders*. Philadelphia. p. 135-220, 1992.
- ROBINSON, P. J. & PAPOPORT, S. I. Glucose transport and metabolism in the brain. *Am. J. Physiol.*, 250: R127-R136, 1986.
- ROSENFELD, G. The formation of fat. Part II. *Ergeb. Physiol.*, 2: 50-94, 1903.
- SAMOLS, E. & HARRISON, J. Remarkable potency of somatostatin as a glucagon suppressant. *Metabolism*, 25: 1495-1497, 1976.
- SCANLON, M.F.; LEWIS, M.; WEIGHTMAN, D. R. In: The neuroendocrinology of human thyrotropin secretion. MARTIN, L. & GANONG, F. (Eds.) *Front. Neuroendocrinol., Haven, N.Y.*, 6: 333-380, 1980.
- SALORANTA, C. & GROOP, L. Interactions between glucose and FFA metabolism in man. *Diabetes/Metabolism Rev.*, 12: 15-36, 1996.
- SALORANTA, C.; KOIVISTO, V.; WIDEN, E; FALTHOLT, K.; DEFRONZO, R. A.; HARKONEN, M.; GROOP, L. Contribution of muscle and liver to glucose-fatty acid cycle in humans. *Am. J. Physiol.*, 264: E599-E605, 1993.
- SANTORO, J. R. Tireóide e metabolismo de ácidos graxos no rato. *Tese de doutoramento, FMRPUSP*, 1967.
- SAUDEK, C. D. & FELIG, P. The metabolic events of starvation. *Am. J. Med.* 60: 117-126, 1976.
- SCHEURINK, A. J. W.; STEFFENS, A. B.; BOURITIUS, H.; DRETELER, G. H.; BRUNTINK, R.; REMIE, R.; ZAAGSMA, J. Adrenal and sympathetic catecholamines in exercising rats. *Am. J. Physiol.*, 256: R155-R160, 1989.
- SHAPIRO, B.; CHOWERS, I.; ROSE, G. Fatty acid uptake and esterification in adipose tissue. *Biochem. Biophys. Acta*, 23: 115-120, 1957.
- SHIMAZU, T. Neuronal control of intermediate metabolism. In: LIGHTMAN, S. L. & EVERITT, B. J. (Ed) *Neuroendocrinology*, Oxford: Blackwell Scientific, p. 304-330, 1986
- SHIMAZU, T; FUKUDA, A.; BAN, T. Reciprocal influence of the ventromedial and lateral hypothalamic nuclei on blood glucose levels and liver glycogen content. *Nature*, 210: 1178-1179, 1966.
- SIESJO, B. Hipoglycemia, brain metabolism and brain damage. *Diabetes/Metabolism Rew.*, 4: 113-144, 1988.



- SMYTHE, G. A.; BRADSHAW, J. E.; CAI, W. Y. Hypothalamic serotonergic stimulation of thyrotropin secretion and related brain-hormone and drug interactions in the rat. *Endocrinology*, 111: 1181-1191, 1982.
- STEFFENS, A. B. & STRUBBLE, J. H. CNS regulation of glucagon secretion. In: CNS regulation of carbohydrate metabolism, SZABO, A. J. (Ed.) *Adv. Metab. Dis.* N.Y., Academic, p. 221-257, 1983.
- STEFFENS, A. B.; DAMSMA, G. L.; VAN DER GUGTEN, J.; LUITEN, P. G. M. Circulating free fatty acids, insulin and glucose during chemical stimulation of hypothalamus in rats. *Am. J. Physiol.*, 247: E765-E771, 1984.
- STEFFENS, A. B.; STRUBBE, J. H.; BALKAN, B.; SCHEURINK, A. J. W. Neuroendocrine factors regulating blood glucose, plasma FFA and insulin in the development of obesity. *Brain Res. Bull.* 27: 505-510, 1991.
- STEFFENS, S. M.; CASAS, D. C.; MILANEZ, B. C.; FREITAS, C. G.; PASCHOALINI, M. A.; MARINO-NETO, J. Hypothalamic and dipsogenic effects of central 5-HT injections in pigeons. *Brain Res. Bull.*, 44: 681-688, 1997.
- STEINBUSCH, H. W. M. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminalis. *Neuroscience*, 6: 557-618, 1981.
- STORLIEN, L. H.; BELLINGHAM, W. P.; MARTIN, G. M. Localization of CNS glucoregulatory receptor within the ventromedial hypothalamus. *Brain Res.*, 96: 156-160, 1975.
- STRANG, R. H. C. & BACHELARD, H. S. Extraction, purification and turnover of rat brain glycogen. *J. Neurochem.*, 18: 1067-1076, 1971.
- STROSBERG, A. D. Obesity and the adipocyte. Towards the development and use of human-selective agonists for the pharmacologic treatment of obesity and diabetes. *J. Endocrinol.*, 155: 221-222, 1997.
- STROSBERG, A. D. & PIÉTRE-ROUXEL, F. Function and regulation of the  $\alpha_3$ -adrenoceptor. *Trends in Pharmacol. Sci.*, 17: 373-381, 1996.
- SUZUKI, M.; MATSUDA, T.; ASANO, S.; SOMBOONTHUM, P.; TAKUMA, K.; BABA, A. Increase of noradrenaline release in the hypothalamus of freely moving rat by postsynaptic 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptor activation. *Brit. J. Pharmacol.*, 115: 703-711, 1995.
- TERY, L. C. Neuropharmacologic regulation of anterior pituitary hormone secretion in man. In: GIVEN, J. R. (Ed.) Hormone-secreting pituitary tumors. *Year Book Medical*, Chicago, p. 27-44, 1982.
- TERY, L. C.; CROWLEY, W. R.; JOHNSON, M. D. Regulation of episodic growth hormone secretion by the central epinephrine system - Studies in the chronically cannulated rat. *J. Clin. Invest.*, 69: 104-112, 1982.

- TIMO-IARA, C. Glucoreceptor system: from control of glycaemia to feeding behavior. *News Physiol. Sci.*, 5: 46-49, 1990.
- VALLYATHAN, N. V.; GRINYER, I.; GEORGE, J. C. Effect of fasting and exercise on lipid levels in muscle: a cytological and biochemical study. *Can. J. Zool.*, 48: 377-383, 1970.
- VAN ITALLIE, T. B. The glucostatic theory 1953-1988: Roots and branches *Intern. J. Obesity.*, 14: 1-10, 1990.
- VISWANATHAM, M.; JOHN, T. M.; GEORGE, J. C.; ETCHES, R. J. Flight effects on plasma glucose, lactate, catecholamines and corticosterone in homing pigeons. *Horm. Metab. Res.*, 19: 400-402, 1987.
- VIRCHOW, R. On malignant tumors of adipose tissue. *Virchow Arch. Path. Anat.*, 11: 281-288, 1857.
- VON GIERKE, E. About the metabolism of adipose tissue. *Verh. Deutsh. Ges. Path.*, 10: 182-185, 1906.
- ZAIA, C. T. B. V.; GAZIRI, L. C. J.; ZAIA, D. A. M.; DELATTRE, E.; DOLNIKOFF, M. S.; TIMO-IARIA, C. Effect of chemical stimulation of the dorsomedial hypothalamic nucleus on blood plasma glucose, triglycerides and free fatty acids in rats. *Brain Res. Bull.*, 42: 195-198, 1997.
- ZENI, L. A. Z. R. Participação do glutamato monossódico no controle central da ingestão de alimento em pombos (*Columba livia*). *Dissertação (mestrado em Neurociências e Comportamento)*, Universidade Federal de Santa Catarina. P. 1-70, 1997.
- WATANABE, H. & PASSONNEAU, J. V. Factors affecting the turnover of cerebral glycogen and limit dextrin in vivo. *J. Neurochem.*, 20: 1543-1554, 1973.
- WERTHEIMER, H. E. Glycogen in adipose tissue after insulin injections. *Nature*, 152: 565-566, 1943.
- WESTERTERP-PLATENGA, M. S.; FREDRIX, E. W. H. M.; STEFFENS, A. B. Food intake and energy expenditure. *CRC*. p. 19-372, 1994.
- WILLIAMS, W. F.; WEISSHAAR, A. G.; LAUTERBACH, G. E. Lactogenic hormone effects on plasma nonesterified fatty acids and blood glucose concentrations. *J. Dairy Sci.*, 49: 106-107, 1966.
- WOLFE, B. M.; KLEIN, S.; PETERS, E. J.; SCHMIDT, B. F.; WOLFE, R. R. Effects of elevated free fatty acids on glucose oxidation in normal humans. *Metabolism*, 37: 323-329, 1988.
- WOLFE, R. R., PETERS, E. J.; KLEIN, S.; HOLLAND, O. B.; ROSENBLATT, J.; GARY, H. Jr. Effect of short-term fasting on lipolysis responsiveness in normal and obese human subjects. *Am. J. Physiol.* 252: E189-E196, 1987.

YAMAGUCHI, N. Sympathoadrenal system in neuroendocrine control of glucose: mechanisms involved in the liver, pancreas, and adrenal gland under hemorrhagic and hypoglycemic stress. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 70: 167-206, 1992.

YANG, Y. F. & LIN, M. T. Brain serotonin depletion attenuates diabetogenic effects of streptozotocin. *Am. Physiol. Soc.* 268: E839-E844, 1995.

YOUNG, J. B.; ROSA, R. M.; LANDSBERG, L. Dissociation of sympathetic nervous system and adrenal medullary response. *Am. J. Physiol.*, 10: E35-E40, 1985.