

## RESPOSTAS NEUROENDÓCRINAS À INANIÇÃO EM EQUINOS

[*Equine neuroendocrine responses to starvation*]

Ubiratan Pereira de Melo<sup>1</sup>, Maristela Silveira Palhares<sup>2</sup>, Valentim Arabicano Gheller<sup>2</sup>, José Monteiro da Silva Filho<sup>2</sup>, Cíntia Ferreira<sup>1</sup>, Fabíola Oliveira Paes Leme<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Veterinário, M.Sc., Doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal – Escola de Veterinária/UFMG. Bolsista CNPq

<sup>2</sup>Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias - Escola de Veterinária/UFMG

**RESUMO** - O equino saudável pode tolerar a inanição simples por 24 a 72 horas sem alterações sistêmicas. Com a redução da concentração sanguínea de glicose, a concentração de insulina diminui e a demanda energética é fornecida inicialmente pela glicogenólise, resultante do aumento da quebra dos estoques de glicogênio hepático. Com a progressão da inanição, o glicogênio é mobilizado a partir de outros tecidos, incluindo o muscular. A mobilização de lipídeos é disparada por alterações na concentração plasmática de insulina e glucagon, além da atividade da lipase sensível a hormônio. O perfil clássico da resposta hormonal à inanição inclui elevação da concentração plasmática de glicocorticóides, catecolaminas, grelina, glucagon e hormônio do crescimento, além da redução da concentração de insulina, gonadotrofinas, leptina e hormônios da tireóide. Esta resposta hormonal atua como um estímulo aferente para o início de uma resposta hipotalâmica à inanição resultando em redução do gasto energético e metabolismo.

**Palavras-Chave:** Equino, glicogenólise, hipoglicemia, metabolismo, perda de peso.

**ABSTRACT** - The healthy adult horse can tolerate simple starvation for 24 to 72 hours with little systemic effect. A decline in blood glucose concentration occurs with starvation, insulin level fall, and energy demand are supplied initially by glycogenolysis, resulting in an increase the breakdown of liver glycogen stores. As starvation progresses, glycogen is mobilized from other tissues, including the muscle. Lipid mobilization is triggered by alterations in insulin and glucagon concentrations and the activity of hormone-sensitive lipase. The classic profile of hormonal response to starvation includes increased plasma levels of glucocorticoids, catecholamines, ghrelin, growth hormone and glucagon, and decreased levels of circulating insulin, gonadotropins, leptin and thyroid hormones. These hormone responses are an afferent stimulus for the hypothalamic response to starvation resulting in a decrease in energy expenditure and metabolism.

**Keywords:** Equine, glycogenolysis, hypoglycemia, metabolism, weight loss.

### INTRODUÇÃO

A ingestão alimentar é um processo intermitente, porém o organismo consome energia continuamente. Os seres humanos e os equinos adaptam-se bem a curtos períodos de inanição utilizando seus estoques de carboidratos, gordura e proteína, além de ativar mecanismos neuroendócrinos capazes de reduzir o gasto energético bem como de preservar proteína corporal (Stull, 2003; Melo et al., 2006; Barendregt et al., 2008).

Vários termos têm sido utilizados na literatura visando definir àquelas situações onde os animais

não ingerem alimentos (inanição, jejum, desnutrição, etc.), cabendo uma diferenciação entre eles. Inanição (do inglês *starvation*) refere-se à condição na qual um animal é incapaz de ingerir alimento em decorrência de limitação extrínseca da sua disponibilidade, que por sua vez pode ser parcial ou completa (Campbell, 2007; McCue, 2010).

Já o termo jejum (do inglês *fasting*) refere-se a condição onde, em decorrência de fatores intrínsecos, o animal não ingere alimento. Apesar da disponibilidade de alimentos, o animal utiliza seu tempo e energia em outras atividades como, por exemplo, fuga de predadores, termorregulação ou

vários comportamentos relacionados à reprodução (McCue, 2010).

Na espécie equina um período variável de inanição é recomendado nos casos de doença abdominal aguda (Melo et al., 2008), bem como antes e após procedimentos cirúrgicos para prevenir complicações como timpanismo abdominal e cólica pós-operatória (Hospes & Bleul, 2007). No entanto, a retirada de alimento não é fisiológica considerando-se o padrão contínuo de ingestão alimentar do equino. Sob condições naturais, a ingestão alimentar diária de um equino a pasto dura 12 a 18 horas. Quando alimentado *ad libitum*, o tempo de jejum voluntário não excede três horas.

Durante a inanição, os tecidos adiposo, muscular, hepático e renal trabalham em conjunto para fornecer, converter e conservar energia para o organismo. As respostas à inanição são tanto comportamentais quanto bioquímicas. A resposta comportamental inclui redução da atividade espontânea com menor reação aos estímulos externos e redução de movimentos desnecessários. Algumas vias bioquímicas cessam (glicogenólise), enquanto a gliconeogênese torna-se, transitoriamente, importante para a sobrevivência, e outras com pouca atividade, como a cetogênese torna-se extremamente importante (Campbell, 2007).

Perda progressiva de peso, fraqueza, anemia e predisposição a infecções são manifestações clínicas comuns ao estado de inanição prolongada. No aparelho digestório são relatadas redução da produção de enzimas digestivas, atrofia da mucosa intestinal com redução da altura das vilosidades, alteração do transporte de aminoácidos através da membrana celular e redução da absorção de glutamina e arginina, o que compromete a digestão e absorção de nutrientes na fase de realimentação (Pucci et al., 2008).

Este artigo tem por objetivo revisar os mecanismos neuroendócrinos de adaptação à inanição com ênfase no equino.

## INANIÇÃO

A resposta à inanição é caracterizada por fases sequenciais definidas pelas alterações fisiológicas tais como velocidade de perda de massa corporal ou excreção de nitrogênio, ou pelo combustível fisiológico primário (carboidrato, lipídeo, proteína) utilizado (McCue, 2010). Estas fases são: (1)

glicogenolítica, (2) gliconeogênica e (3) cetogênica. A inanição pode ser classificada de duas formas diferentes: simples ou associada ao estresse. Por sua vez, a inanição simples é classificada como curta (<72 horas) ou prolongada (>72 horas) (Barendregt et al., 2008).

Durante curtos períodos de inanição ocorre redução da concentração sérica de insulina e aumento da secreção de glucagon e catecolaminas resultando em glicogenólise e lipólise. Hidrólise dos triglicerídios no tecido adiposo (TAd) libera ácidos graxos (AGs) e glicerol para a circulação que posteriormente são transportados para a musculatura esquelética e cardíaca, rins e fígado onde atuarão como fonte energética. Nas primeiras 24 horas de inanição, a glicose necessária para o cérebro e eritrócitos é fornecida pela glicogenólise, contudo, ao prolongar-se, a gliconeogênese passa a se constituir na principal via de produção de energia (Campbell, 2007).

Este fenômeno parece ter regulação central, ocasionando também maior secreção de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) pela hipófise e consequente aumento da secreção de cortisol pela adrenal. A redução da concentração de insulina e elevação dos hormônios adrenérgicos são responsáveis pelas reações catabólicas que fornecem aminoácidos para a corrente sanguínea (Aguilar-Nascimento et al., 2009).

Mesmo após 72 horas de inanição, a concentração de insulina continua a diminuir. A concentração de glicogênio diminui e a glicose necessária para o organismo é produzida via gliconeogênese. Como os AGs não podem ser convertidos em glicose, a gliconeogênese no fígado e rins depende do fornecimento de aminoácidos (AAs) provenientes da musculatura, do glicerol do TAd e do lactato resultante da glicólise anaeróbica na musculatura via ciclo de Cori (Barendregt et al., 2008).

A liberação de AAs da musculatura e tecidos periféricos é estimulada pelo declínio na concentração de insulina e elevação das concentrações de glucagon e glicocorticóides (Finn & Dice, 2006; Campbell, 2007). Embora os AAs estejam presentes em todos os tecidos, não existem estoques inertes no corpo, a exemplo do que ocorre com carboidratos e TAd. Consequentemente, o organismo em inanição utiliza AAs oriundos não somente da musculatura, mas também de tecidos vitais como coração e sistema digestório, em virtude de não ser capaz de selecionar a fonte tecidual de AAs que será utilizada (Stull, 2003).

A intensidade da proteólise muscular varia de acordo com o tipo de fibra muscular, sendo mais intensa nas fibras de contração rápida do que nas de contração lenta (Finn & Dice, 2006). Alguns estudos têm demonstrado a relação entre quantidade de TAd e intensidade da proteólise muscular durante a inanição. Assim, a quantidade de proteína muscular perdida durante as primeiras horas de inanição é inversamente proporcional a quantidade total de TAd (Argiles et al., 2005).

Como estratégia de sobrevivência o organismo reduz a quebra de AAs conservando-os por dois mecanismos, sendo o primeiro via declínio de 10 a 15% na taxa metabólica e o segundo via redução da demanda de glicose pelo cérebro à medida que este se adapta a utilização de corpos cetônicos como fonte de energia (Melo et al., 2006). Embora o tecido muscular possa metabolizar corpos cetônicos

e AGs, o cérebro metaboliza somente corpos cetônicos. Enfatiza-se ainda que os astrócitos podem sintetizar corpos cetônicos durante estados de inanição, atuando, desta forma, como via alternativa para a produção de energia para o cérebro (Finn & Dice, 2006).

Existem várias causas prováveis para a redução da taxa metabólica: redução da atividade simpática, declínio na concentração de triiodotironina (T<sub>3</sub>) e perda relativamente maior de tecidos metabolicamente ativos, a exemplo da mucosa do sistema digestório e fígado (Campbell, 2007).

A Tabela 1 apresenta as diferenças metabólicas entre inanição simples de curta duração e a de longa duração, ao passo que na Tabela 2 sumariza-se as diferenças entre inanição simples e a associada ao estresse.

**Tabela 1.** Diferenças metabólicas entre a inanição simples de curta duração (< 72 horas) e a de longa duração (> 72 horas).

	Inanição por curto período	Inanição período prolongado
<b>Resposta metabólica</b>	↑↑ Glicogenólise	Exaustão dos estoques de glicogênio
	Oxidação glicose	↓↓ Oxidação de glicose
	↑ Lipólise	↑↑↑ Lipólise
	Cetogênese hepática	↑↑↑ Cetogênese hepática
	↑↑↑ Catabolismo protéico	↑ Catabolismo protéico
	Gasto energético transitoriamente elevado	↓ Gasto energético

Fonte: Adaptado de Barendregt et al. (2008).

**Tabela 2.** Diferenças metabólicas entre a inanição simples de longa duração e a inanição associada ao estresse.

Resposta metabólica	Inanição simples (> 72 horas)	Inanição associada ao estresse
Taxa metabólica basal	↓	↑
Síntese protéica	↓	↑
Catabolismo protéico	↓	↑
Turnover protéico	↓	↑
Equilíbrio nitrogênio	↓	↓↓
Gliconeogênese	↓	↑
Cetose	↑↑	-
Turnover da glicose	↓	↑
Glicose sanguínea	↓	↑
Retenção de água e sais	↓	↑↑↑
Albumina plasmática	-	↓↓

Fonte: Adaptado de Barendregt et al. (2008).

Na inanição associada ao estresse (trauma, sepse), verifica-se que as respostas adaptativas normais à inanição simples que conservam proteína corporal são suprimidas por mecanismos neuroendócrinos e liberação de citocinas em resposta a injúria (Barendregt et al., 2008). A reação metabólica ao estresse é mediada por hormônios catabólicos (glucagon, catecolaminas e corticóides) e pela resistência a insulina, bem como por citocinas, eicosanóides, radicais livres de oxigênio e outros mediadores locais (Melo et al., 2010). Tais mediadores atuam principalmente em tecidos periféricos como músculos, TAd e pele, servindo ainda como substratos para a reparação tecidual (Sobotka & Soeters, 2009).

As citocinas pró-inflamatórias interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa possuem efeito lipolítico, promovendo a quebra do TAd pela inibição da diferenciação e aumento da apoptose dos adipócitos (Ashitani et al., 2009).

Na Tabela 3, observa-se as alterações das concentrações séricas de alguns hormônios metabólicos e o efeito destas mudanças durante os estados de inanição.

## CATECOLAMINAS

Tanto a epinefrina quanto a norepinefrina possuem múltiplos efeitos no metabolismo intermediário durante os estados de inanição visando mobilizar os estoques de energia. Além dos seus efeitos em órgãos alvo (fígado, músculo e TAd), as catecolaminas atuam nas ilhotas pancreáticas onde regulam a secreção de insulina e glucagon, sendo seu efeito mais importante o de suprimir a secreção de insulina via mecanismos  $\alpha$ -adrenérgicos. Desta forma, os efeitos catabólicos das catecolaminas são amplificados pela supressão que exercem sobre a secreção de insulina (Hoeldtke, 2004). Além disso, tem sido demonstrado que a estimulação adrenérgica afeta negativamente a secreção de leptina (Leite & Brandão-Neto, 2009).

A elevação da concentração de catecolaminas durante os períodos de inanição ativa receptores  $\beta$ -adrenérgicos no fígado que estimulam a gliconeogênese hepática por vários mecanismos. A glicogenólise e a gliconeogênese são potencializadas, enquanto a síntese de glicogênio é inibida. Além de aumentar a concentração de glicose na circulação, as catecolaminas diminuem

**Tabela 3.** Resposta hormonal a inanição em relação à concentração e principais efeitos.

Hormônio	Concentração durante inanição	Efeito tecidual
Insulina	Diminuída	Elevação da concentração plasmática de glicose, aumento da proteólise e lipólise, redução da síntese protéica
Glucagon	Aumentada	Estimula gliconeogênese e glicogenólise, aumenta degradação hepática de proteína
GH	Aumentada	Estimula lipólise e diminui liberação de leptina
Glicocorticóides	Aumentada	Aumenta proteólise, lipólise e gliconeogênese
Epinefrina	Aumentada	Diminui a proteólise e aumenta a lipólise
T <sub>3</sub> e T <sub>4</sub>	Diminuída	Diminui taxa metabólica basal
Neuropeptídeo Y	Aumentada	Diminui a taxa metabólica basal
Grelina	Aumentada	Estímulo liberação de GH e gliconeogênese
Leptina	Diminuída	Diminui a taxa metabólica basal e a função tireoideana
Adiponectina	Aumentada	Aumenta lipólise
IGF-1	Diminuída	Diminui síntese protéica e induz proteólise

sua taxa de depuração plasmática tanto por mecanismos  $\alpha$ -adrenérgicos (diretos) quanto  $\beta$ -adrenérgicos (indiretos). Esse mecanismo torna-se fisiologicamente importante no início da hipoglicemia observada nos estados de inanição (Hoeldtke, 2004).

No equino, em particular, as catecolaminas (dopamina, epinefrina e norepinefrina) ativam receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos presentes no tecido adiposo subcutâneo, estimulando a lipólise. Desta forma, a ativação do sistema nervoso autônomo nos quadros de inanição serve para mobilizar substratos endógenos para produção e aumento da concentração de glicose na circulação que servirão como fonte de energia para o sistema nervoso central (Hoeldtke, 2004).

### TIREOTROFINA E HORMÔNIOS DA TIREÓIDE

A tireotrofina (TSH) é o principal regulador hormonal da produção e secreção de hormônios tireóideos. Por outro lado, os hormônios tireóideos são os principais reguladores da secreção de TSH, caracterizando um clássico sistema de retroalimentação negativa. Moduladores da regulação da fome e da saciedade, tais como leptina, galanina, orexina, hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e o hormônio estimulador dos melanócitos (MSH) modulam também a secreção desse hormônio (Moura & Moura, 2004).

A redução das concentrações séricas de leptina e insulina durante a inanição resultam em redução da função tireoideana. Durante os estados de inanição, a conversão de  $T_4$  (tiroxina) a  $T_3$  diminui (Melo et al., 2006; Hennermann & Krenning, 2007) em resposta a hipoglicemia (Powell et al., 2000), resultando em redução da concentração de  $T_3$  e aumento concomitante da concentração de  $T_3$  reverso ( $rT_3$ ). Embora a taxa de produção de  $T_4$  também diminua na inanição, sua concentração é mantida pela redução da taxa de deiodinação à  $T_3$ . Estas mudanças estão associadas à redução da taxa metabólica, sendo que a queda da concentração de  $T_3$  pode resultar em um efeito poupador de proteína (Campbell, 2007).

Ao utilizarem um modelo de inanição parcial em pôneis, Van Weyenberg et al. (2007) observaram que, após três semanas de restrição, envolvendo 70% do requerimento energético, a concentração plasmática de  $T_3$  diminuiu, embora não houvesse redução significativa na concentração plasmática de

$T_4$ . Os autores atribuíram esses achados a um possível desvio da deiodinase do tipo I para o tipo III. A ativação da deiodinase do tipo III, capaz de deiodinar o anel interno, responde pela conversão aumentada de  $T_4$  para o metabólito inativo  $rT_3$ , acompanhada pela degradação aumentada de  $T_3$ . A inibição da deiodinase tipo I, capaz de deiodinar tanto o anel externo quanto o interno, resulta em conversão reduzida de  $T_4$  para  $T_3$ .

No entanto, Christensen et al. (1997) estudando os efeitos da inanição total de curta duração em equinos (48 horas) observaram uma redução significativa da concentração de  $T_3$  e  $T_4$ . Os achados deste grupo de pesquisadores são similares aos obtidos por Messer et al. (1995). Tais resultados demonstram, claramente, que as concentrações dos hormônios da tireóide nos estados de inanição variam em função do modelo experimental utilizado (inanição parcial *versus* total) e do período de inanição, conforme descrito por Hennermann & Krenning (2007).

### LEPTINA

A leptina é um hormônio codificado pelo gene ob presente nos adipócitos. A sua sinalização no sistema nervoso central reduz o consumo de alimentos via supressão do apetite, promovendo a utilização das reservas de gordura e controlando a homeostase energética. Exerce, ainda, um papel metabólico, pois estimula a gliconeogênese e inibe a glicogenólise, além de facilitar o consumo de glicose e melhorar a sensibilidade à insulina (Almeida et al., 2009). Os níveis séricos de leptina são influenciados pela adiposidade, fatores nutricionais e hormonais. A adiposidade tem sido relatada como principal fator determinante da leptinemia (Romero & Zanesco, 2006).

É bem documentado na literatura que a concentração plasmática de leptina é positivamente correlacionada ao índice de escore corporal e quantidade de tecido adiposo no equino e outras espécies. No entanto, a restrição alimentar por até 48 horas diminui a concentração de leptina independente do escore corporal (Buff et al., 2005).

Este achado indica que a leptina atua como modulador neuroendócrino durante períodos de inanição. A privação alimentar promove a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), redução do metabolismo basal de repouso e da atividade motora, além da queda dos níveis circulantes de hormônios tireoidianos. Essas modificações neuroendócrinas têm valor adaptativo,

visando garantir e prolongar o suprimento energético do organismo até que o alimento se torne novamente disponível. Dentro deste contexto, a queda nos valores de leptina plasmática, durante os estados de inanição, representa um sinal aferente para o cérebro das necessidades de ajustes neurohormonais, visando garantir um metabolismo mais eficiente. Os efeitos da leptina nas respostas neuroendócrinas, durante a privação alimentar, sugerem ser ela capaz de modular individualmente a função glandular (Negrão & Licinio, 2000).

O balanço energético negativo (BEN) resulta na redução da secreção de leptina pelos adipócitos. O declínio na concentração de leptina culmina na redução da taxa metabólica e aumento da conservação de energia por diminuir as concentrações de hormônios da tireóide e das gonadotrofinas, além de aumentar a secreção de glicocorticóides. Juntamente com a redução da concentração basal de insulina, a liberação aumentada de glicocorticóides estimula a lipase sensível a hormônio que por sua vez estimula a hidrólise de triglicerídeos nos adipócitos com subsequente liberação de AGs (Van Weyenberg et al., 2007).

A concentração de leptina diminui numa extensão maior do que poderia ser esperado somente a partir da perda do TAd, reforçando a idéia de que a sua redução funciona como importante sinal do TAd para o cérebro de que o organismo está em inanição. Além disso, sugere ser esta função provavelmente tão importante quanto, ou mais importante do que a de informar ao cérebro sobre os estoques de gordura (Mars et al., 2005).

A restrição alimentar de éguas por 48 horas resultou em uma redução da concentração plasmática de leptina em relação às alimentadas *ad libitum*. Além disso, observou-se uma elevação significativa da concentração de leptina, no período noturno, nas éguas recebendo alimento *ad libitum*, o que não observou-se nas do grupo submetido à restrição alimentar (BUFF et al., 2005). McManus & Fitzgerald (2000) observaram resultados similares ao utilizarem um período de restrição alimentar de 24 horas.

Em estudo realizado por Piccione et al. (2004), houve uma redução significativa da concentração de leptina somente após 48 horas de inanição. Estes achados suportam a teoria de que os equinos necessitam de mais de 24 horas de privação alimentar total para apresentar redução da concentração de leptina.

Em situações onde predominam baixas concentrações de leptina, como, por exemplo, durante a inanição, a maior parte dos receptores de leptina no núcleo arqueado está desocupada. Nesta situação, predominam os sinais e conexões excitatórios para os neurônios NPY (neuropeptídeo Y) e AgRP (proteína relacionada a agouti), bem como os sinais e conexões inibitórios para os receptores do hormônio estimulador de  $\alpha$ -melanócitos ( $\alpha$ -MSH) e do transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART). Como resultado, há aumento da expressão de orexinas no núcleo hipotalâmico lateral acompanhado pela redução da expressão de TRH e CRH no núcleo paraventricular (Velloso, 2006).

Mesmo após realimentação, BUFF et al. (2006) não observaram retorno da concentração de leptina aos valores pré-inanição. Resultado similar foi relatado por Salfen et al. (2003) em estudo com suínos. Os resultados destes estudos demonstram que a secreção de leptina é altamente responsiva à inanição e menos responsiva à realimentação. Possivelmente, a dificuldade da concentração de leptina retornar a valores pré-inanição pode ser decorrente da redução da ação dos mecanismos de retroalimentação durante períodos de inanição. Este tipo de controle pode auxiliar na sobrevivência do organismo através da redução da saciedade, mantendo, desta forma, o desejo de alimentar. Um mecanismo desta natureza dá a impressão de ser mais crítico em animais magros do que naqueles obesos após períodos de inanição (Buff et al., 2006).

## HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH)

O GH é sintetizado nas células somatotrópicas da pituitária anterior. Os efeitos metabólicos do GH durante a inanição são complexos, envolvendo basicamente estimulação da lipólise e retenção de proteína, redução da tolerância a glicose por antagonismo a ação da insulina resultando em hiperglicemia e hiperinsulinemia, redução da adiposidade omental, estimulação da atividade do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), além de alterações na composição corporal (Ueno et al., 2005).

Tem sido afirmado, tradicionalmente, que muitos dos efeitos biológicos do GH são mediados pelo IGF-1. A inanição induz um estado de resistência ao GH caracterizado pelo aumento de sua secreção, diante de baixas concentrações séricas de IGF-1. Como o IGF-1 circulante inibe a secreção pituitária

de GH e estimula a liberação pituitária de somatostatina, a sua redução associada à inanição pode mediar a elevação da secreção de GH pela inibição do mecanismo de feedback negativo (Nørrelund, 2005).

Nos seres humanos, a secreção endógena de GH aumenta em até cinco vezes após 48 horas de inanição (Hartman et al., 1992). A secreção de GH aumenta em equinos submetidos às dietas com restrição protéica, bem como em pôneis sob restrição alimentar (Buff et al., 2005).

No entanto, DePew et al. (1994) relataram que os padrões de secreção de GH no equino não são afetados por curtos períodos de inanição ( $\leq 12$  horas). Christensen et al. (1997) relataram aumento de aproximadamente 80% na concentração de GH após 24 a 36 horas de inanição em equinos, embora houvesse declínio de sua concentração antes do final do período de inanição.

Estes achados podem indicar papel mínimo do GH na regulação da homeostase da glicose em equinos sob inanição (Sticker et al., 1995), entretanto, o tipo de manejo alimentar parece influenciar a resposta do GH a inanição. Aparentemente, o GH é mais responsivo a inanição em equinos alimentados ad libitum do que em animais alimentados com pequenas refeições em horários pré-determinados (Buff et al., 2006).

### **GRELINA**

A grelina, secretada principalmente pelas células gástricas, atua no sistema nervoso central sinalizando a necessidade de ingestão de alimentos. Além das células do estômago, uma proporção menor de grelina é sintetizada no hipotálamo, duodeno, coração, rins e pulmão. A secreção de grelina é inibida pela ingestão de nutrientes, pois estes estimulam a secreção de vários outros hormônios intestinais e pancreáticos que controlam a sua liberação (Mota & Zanesco, 2007).

A grelina está diretamente envolvida na regulação do balanço energético a curto prazo. Níveis circulantes de grelina encontram-se aumentados durante períodos de inanição e estados hipoglicêmicos (Romero & Zanesco, 2006). Além de atuar como forte estímulo orexígeno, a grelina modula a concentração plasmática de glicose através da liberação de GH e aumento da resistência

à insulina, além de estimular a gliconeogênese (Ueno et al., 2005).

Além de diminuir o gasto energético, a grelina pode desviar o metabolismo protéico do catabolismo para o anabolismo quando administrada em pacientes com inanição (Ashitani et al., 2009), no entanto, tal observação carece de comprovação em equinos sob inanição.

### **NEUROPEPTÍDEO Y (NPY)**

O NPY é sintetizado principalmente no núcleo arcuado, sendo o neurotransmissor orexígeno mais abundante no cérebro. Os neurônios que produzem NPY projetam-se para várias áreas do cérebro e contêm muitos receptores para leptina. A redução da concentração sérica de leptina e insulina e a concomitante elevação da concentração de glicocorticóides e grelina durante estados de inanição ativa os neurônios do núcleo arcuado que sintetizam e liberam NPY, resultando em estímulo à ingestão de alimentos, redução da taxa metabólica e termogênese, além de redução da captação de glicose pelos músculos (Leite & Brandão-Neto, 2009).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Durante o processo evolutivo todos os organismos se adaptaram a oscilações na disponibilidade de nutrientes. Esta adaptação resultou no desenvolvimento de inúmeras respostas celulares e neuroendócrinas tendo por objetivo tornar o organismo capaz de recuperar-se após períodos de inanição. A resposta fisiológica a inanição é complexa e iniciada em parte por alterações hormonais em resposta a concentrações decrescentes de glicose e aminoácidos na circulação.

Apesar de vários trabalhos demonstrarem a resposta neuroendócrina do equino a inanição, grande parte do nosso conhecimento é baseado de pesquisas em seres humanos e roedores. Em alguns aspectos esses dados podem ser aplicáveis a espécie equina, no entanto, a grande disparidade que existe entre o aparelho digestório e o padrão de alimentação do equino em relação as outras espécies limita a extrapolação e aplicação desses dados. Um completo conhecimento da resposta metabólica e hormonal à inanição ou restrição alimentar é imperativa para o estabelecimento de protocolos adequados de suporte nutricional em equinos hospitalizados.

## REFERÊNCIAS

- Aguiar-Nascimento J.E., Perrone F., Prado L.I.A. 2009. Jejum pré-operatório de 8 horas ou de 2 horas: o que revela a evidência?. *Rev. Col. Bras. Cir.* 36: 350-352.
- Almeida C.A.N., Ramos A.P.P., Brunetti I.L., Pepato M.T., Ricco, R.G. 2009. Leptinemia de jejum em crianças e adolescentes eutróficos. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 55: 463-467.
- Argiles J.M., López-Soriano J., Almendro V., Busquets S., López-Soriano F.J. 2005. Cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue: a link with obesity? *Med. Res. Rev.* 25: 49-65.
- Ashitani J.I. Matsumoto N., Nakazato M. 2009. Ghrelin and its therapeutic potential for cachectic patients. *Peptides* 30: 1951-1956.
- Barendregt K., Soeters P., Allison S., Sobotka L. 2008. Basics in clinical nutrition: simple and stress starvation. *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 3: 267-271.
- Buff P.R., Spader B.R., Morrison C.D., Keisler D.H. 2006. Endocrine responses in mares undergoing abrupt changes in nutritional management. *J. Anim. Sci.* 84: 2700-2707.
- Buff P.R., Morrison C.D., Ganjam V.K., Keisler D.H. 2005. Effects of short-term feed deprivation and melatonin implants on circadian patterns of leptin in the horse. *J. Anim. Sci.* 83: 1023-1032.
- Campbell I. 2007 Starvation, exercise, injury and obesity. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 8: 299-303.
- Christensen R.A., Malinowski K., Massenzio A.M., Hafz H.D., Scanes C.G. 1997. Acute effects of short-term feed deprivation and refeeding on circulating concentrations of metabolites, insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding proteins, somatotropin, and thyroid hormones in adult geldings. *J. Anim. Sci.* 75: 1351-1358.
- DePew C.L., Thompson D.L., Fernandez J.M., Sticker L.S., Burleigh D.W. 1994. Changes in concentrations of hormones, metabolites, and amino acids in plasma of adult horses relative to overnight feed deprivation followed by a pellet-hay meal fed at noon. *J. Anim. Sci.* 72: 1530-1539.
- Finn P.T. & Dice J.F. 2006. Proteolytic and lypolytic responses to starvation. *Nutrition* 22: 830-844.
- Hartman M.L., Veldhuis J.D., Johnson M.L., Lee M.M., Alberti K.G., Samojlik E., Thorne MO. 1992. Augmented growth hormone (GH) secretory burst frequency and amplitude mediate enhanced GH secretion during a two-day fast in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74: 757-765.
- Hennemann G. & Krenning E.P. 2007. The kinetics of thyroid hormone transporters and their role in non-thyroidal illness and starvation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 21: 323-338.
- Hoeldtke R. 2004. Regulation of metabolism. In: Robertson D. *Primer the autonomic nervous system*. 2.ed. San Diego: Elsevier Academic Press. Cap.30: 122-123.
- Hospes R. & Bleul U. 2007. The effect of extended preoperative fasting in mares undergoing surgery of the perineal region. *J. Equine Vet. Sci.* 27: 542-545.
- Leite L.D. & Brandão-Neto J. 2009. Integração neuroendócrina na regulação da ingestão alimentar. *Neurobiologia* 72: 127-143.
- Mars M., Graaf C., Groot L.C., Kok F.J. 2005. Decreases in fasting leptin and insulin concentrations after acute energy restriction and subsequent compensation in food intake. *Am. J. Clin. Nutr.* 81: 570-577.
- McCue M.D. 2010. Starvation physiology: reviewing the different strategies animals use to survive a common challenge. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 156: 1-18.
- McManus C.J. & Fitzgerald B.P. 2000. Effects of a single day of feed restriction on changes in serum leptin, gonadotropins, prolactin, and metabolites in aged and young mares. *Domest Anim Endocrinol.* 19: 1-13.
- Melo U.P., Ferreira C., Palhares M.S., Silva Filho J.M. 2010. Choque circulatório em equino. *Semina: Ciências Agrárias* 31: 205-230.
- Melo U.P., Palhares M.S., Oliveira J., Ferreira C., Silva Filho J.M. 2008. Nutrição parenteral em equinos. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR* 11: 63-69.
- Melo U.P., Palhares M.S., Ferreira C., Oliveira J. 2006. Nutrição enteral no equino doente. *Rev. CFMV* 39:52-63, 2006.
- Messer N.T., Johnson P.J., Refsal K.R., Nachreiner R.F., Ganjam V.K., Krause G.F. 1995. Effect of food deprivation on baseline iodothyronine and cortisol concentrations in healthy adult horses. *Am. J. Vet. Res.* 56: 116-121.
- Mota G.R. & Zanesco A. 2007. Leptina, ghrelina e exercício físico. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 51: 25-33.
- Moura E.G. & Moura C.C.P. 2004. Regulação da síntese e secreção de tireotrofina. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 48: 40-52.
- Negrão A.B. & Licínio J. 2000. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 44: 205-214, 2000.
- Nørrelund H. 2005. The metabolic role of growth hormone in humans with particular reference to fasting. *Growth Horm IGF Res.* 15: 95-122.
- Piccione G., Bertolucci C., Foà A., Caola G. 2004. Influence of fasting and exercise on the daily rhythm of serum leptin in the horse. *Chronobiol Int.* 21: 405-417.
- Powell D.M., Lawrence L.M., Fitzgerald B.P., Danielsen K., Parker A., Siciliano P, Crum A. 2000. Effect of short-term feed restriction and calorie source on hormonal and metabolic responses in geldings receiving a small meal. *J. Anim. Sci.* 78: 3107-3113.
- Pucci N.D., Fontes B., Poggetti R.S. 2008. Avaliação de um esquema de realimentação utilizado após 43 dias de jejum voluntário. *Rev. Nutr.* 21: 503-512.
- Romero C.E.M. & Zanesco A. 2006. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev. Nutr.* 19: 85-91.
- Salfen B.E., Carroll J.A., Keisler D.H. 2003. Endocrine responses to short-term feed deprivation in weanling pigs. *J. Endocrinol.* 178: 541-551.
- Sobotka L. & Soeters P.B. 2009. Basics in clinical nutrition: metabolic response to injury and sepsis. *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 4: 1-3.
- Sticker L.S., Thompson D.L., Bunting L.D., Fernandez J.M., DePew C.L., Nadal M.R. 1995. Feed deprivation of mares: plasma metabolite and hormonal concentrations and responses to exercise. *J. Anim. Sci.* 73: 3696-3704.
- Stull C. 2003. Nutrition for rehabilitating the starved horse. *J. Equine Vet. Sci.* 23: 456-457.
- Ueno H., Yamaguchi H., Kangawa K., Nakazato M. 2005. Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul. Pept.* 126: 11-19.
- Van Weyenberg S., Hesta M., Buyse J., Janssens G.P. 2007. The effect of weight loss by energy restriction on metabolic profile and

glucose tolerance in ponies. *J Anim Physiol Anim Nutr* 92: 538-545.

Velloso L.A. 2006. O controle hipotalâmico da fome e da termogênese: implicações no desenvolvimento da obesidade. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 50: 165-176.