



## **EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO INTRACEREBROVENTRICULAR DO FATOR DE LIBERAÇÃO DO HORMÔNIO ADRENOCORTICOTROPINA SOBRE A ELETROFISIOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E SOBRE O METABOLISMO GLICÊMICO EM RATOS**

Thauany Fabbri Corá (PIBIC/CNPq/Uem), Rosana Torrezan (Orientador), e-mail: rtorrezan@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá/Departamento de Fisiologia.  
**Ciências Biológicas / Fisiologia de órgãos e Sistemas**

**Palavras-chave:** eixo hipotálamo-hipófise-córtex adrenal, fator de liberação do hormônio adrenocorticotropina, sistema nervoso autônomo.

### **Resumo:**

O sistema nervoso autônomo e o sistema endócrino desempenham papel fundamental na regulação do balanço energético. Vários estudos foram realizados para investigar os possíveis fatores neurais e hormonais envolvidos neste equilíbrio. Consideráveis evidências inferem a participação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), sobretudo do fator de liberação do hormônio adrenocorticotropina (CRF) na atividade do sistema nervoso autônomo. O CRF encontrado em grande quantidade na divisão parvocelular do PVN, controla a atividade do eixo hipotálamo-hipófise- córtex adrenal. Quando administrado centralmente evoca respostas autonômicas e termogênicas. Dentro deste contexto, o presente trabalho terá por objetivo investigar o efeito da administração intracerebroventricular de CRF sobre a atividade elétrica do sistema nervoso parassimpático e simpático e sobre o controle glicêmico em ratos.

### **Introdução :**

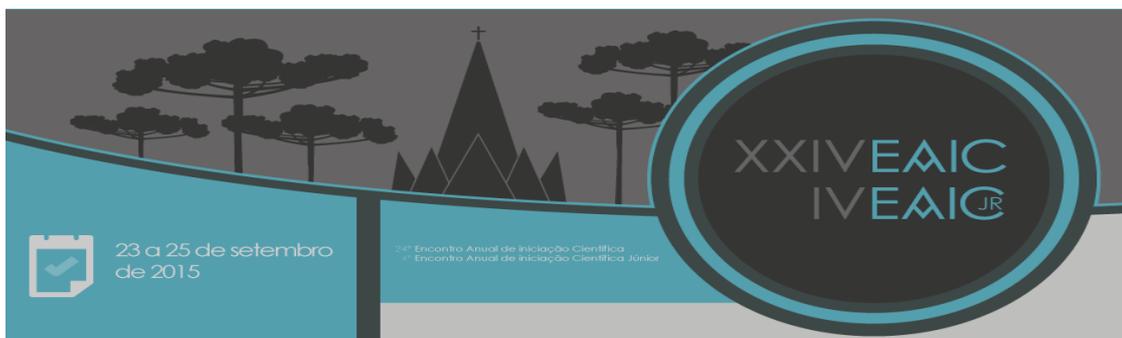
A homeostase energética depende de um constante sincronismo mantido por vias hipotalâmicas envolvendo seus núcleos que controlam simultaneamente a ingestão alimentar e o gasto energético (BOURET, 2006;). O hipotálamo realiza esta função por meio de respostas neuroendócrinas via sistema nervoso autônomo (SNA) e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HAA) (LEVIN, 2006). Os tecidos alvos responsivos as ações autonômicas são o fígado, pâncreas e tecido adiposo. A ativação do sistema nervoso parassimpático (SNP) potencializa a secreção de insulina que estimula a síntese e o armazenamento da glicose. Todavia, a secreção de catecolaminas, via estimulação do eixo simpato – medula adrenal provoca ações metabólicas opostas, tais como inibição da secreção de insulina, glicogenólise e neoglicogênese hepática e lipólise no tecido adiposo (LEVIN, 2006a). O desequilíbrio entre as vias anabólicas e catabólicas levam



à instalação da obesidade (BRAY & YORK, 1998). Consideráveis evidências incluem a participação do eixo HHA, sobretudo do CRF no desequilíbrio do balanço energético. Quando administrado centralmente, evoca respostas autonômicas, tem efeito anoréxico e termogênico. O CRF ativa o SNS em ratos normais e diminui a atividade do SNP (BROWN & FISCHER, 1985) com conseqüente aumento nas concentrações plasmáticas de adrenalina, noradrenalina e glicose, aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. A concentração de CRF no SNC é regulada pelos glicocorticóides (GLI) secretados pelo córtex da medula adrenal, por mecanismo de feedback negativo. Concentrações cronicamente elevadas de corticosterona inibem a secreção hipotalâmica de CRF. Na homeostase glicêmica, os GLI diminuem a responsividade periférica à insulina, limitam a captação e utilização periférica da glicose e estimulam a gliconeogênese. Entretanto, o excesso de GLI contribui para a síndrome metabólica pela resistência periférica à insulina, obesidade abdominal e diabetes tipo 2. Além de exercer efeito sobre a secreção do neuropeptídeo Y que é controlador da ingestão alimentar e da homeostase energética.

## **Materiais e métodos**

Ratas prenhes, *Wistar*, obtidas no Biotério Central da UEM e alojadas no Biotério Setorial do Departamento de Fisiologia Humana. Após o nascimento, foram separados seis filhotes machos. Aos 90 dias de idade os animais foram submetidos à estereotaxia para o implante de uma cânula-guia no ventrículo lateral. A seguir foram divididos em 2 grupos: (C -CRF) = controle submetido à administração icv de agonista do CRF e (C -SAL) = controle submetido à administração icv de salina (0,9%). A confirmação quanto à localização da cânula-guia no ventrículo lateral, foi realizada um dia após a cirurgia, por meio da injeção icv de angiotensina II que estimula o centro da sede localizado no hipotálamo. Os animais selecionados foram mantidos no biotério para um período de recuperação de 5 dias. Após este período, os grupos foram submetidos à icv, por 3 dias, de agonista do CRF (2µg/ dia /dissolvido em 3µL e salina) e/ou salina (3µL). Logo após o período de administração icv 50% dos grupos foram submetidos ao protocolo de teste de tolerância à glicose intravenosa e os animais restantes destes grupos, foram submetidos ao registro elétrico do nervo vago. As amostras de sangue foram utilizadas para determinação da glicemia, insulinemia e corticosterolemia. Ao término dos protocolos os animais foram sacrificados por injeção com dose letal de thiopental (100mg/kg). Os resultados dos protocolos foram expressos como média ± erro padrão da média, empregando-se o programa Graphpad Prism-Versão 5.0. As comparações das áreas sob as curvas e dos tempos de coleta, entre os grupos estudados, foi realizada pelo test "t" de Student.



## Resultados e Discussão

O gráfico abaixo (figura 1) infere os níveis plasmáticos, de jejum, do hormônio corticosterona. A icv de CRF estimulou significativamente secreção de corticosterona.

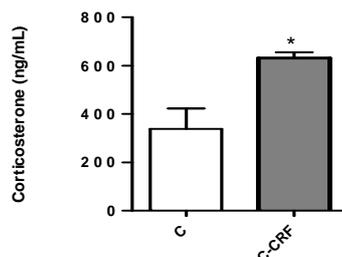


Figura 1. Concentração plasmática de corticosterona de ratos submetidos a icv de salina (C) e de CRF (C-CRF). Os valores representam as médias  $\pm$  EPM para 6 ratos em cada grupo. \*  $P < 0.05$ .

Os dados da figura abaixo (2A e 2B) representam a evolução temporal da insulinemia durante o ivGTT. Os dados mostram que injeção icv de CRF diminui, em todos os intervalos de tempo analisados, os níveis insulinêmicos.

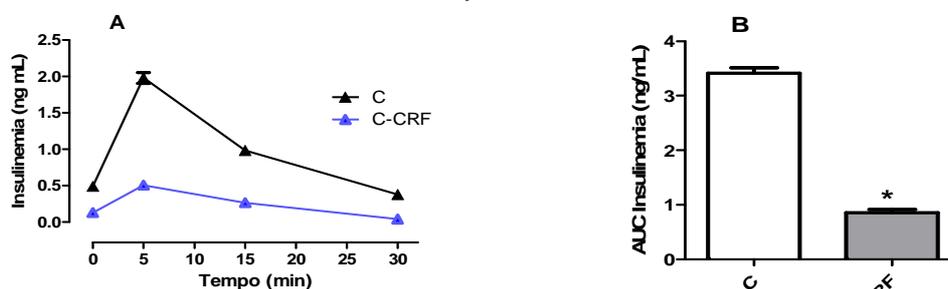


Figura 2A e 2B. Evolução temporal da concentração plasmática de insulina durante ivGTT em ratos C e C-CRF. **(A)** os dados representam as médias  $\pm$  EPM para 6 ratos, em cada grupo. **(B)** os valores representam a média da área sob a curva  $\pm$  EPM de 6 animais para ambos os grupos. \*  $P < 0.05$ .

Os dados da figura 3A e 3B mostram que injeção icv de CRF não causou mudanças significativas nos níveis glicêmicos.

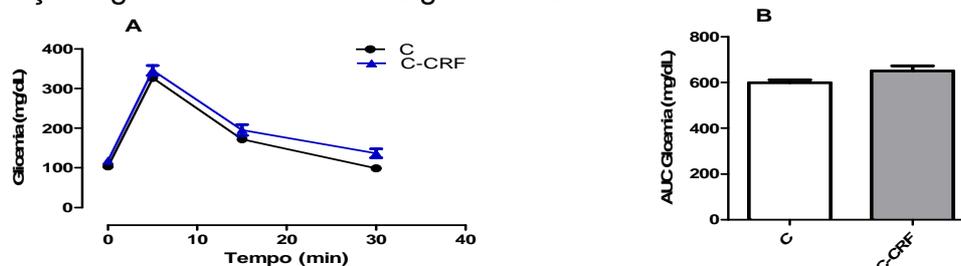


Figura 3 (A e B). Evolução temporal da concentração plasmática de glicose durante ivGTT em ratos C e C-CRF. **(A)** os dados representam as médias  $\pm$  EPM para 6 ratos, em cada grupo. **(B)** os valores representam a média da área sob a curva  $\pm$  EPM de 6 animais para ambos os grupos.



A figura abaixo (4) relata os dados obtidos do registro da atividade elétrica do nervo Vago. A administração icv de CRF promoveu uma significativa redução na atividade eletrofisiológica do ramo parassimpático do sistema nervoso autônomo.

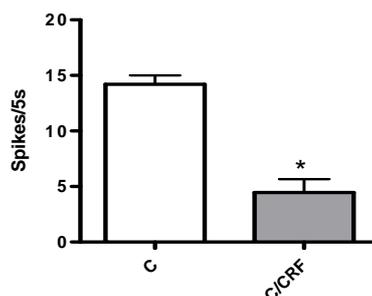


Figura 4. Registro da atividade elétrica do nervo Vago de ratos submetidos a icv de salina (C) e de CRF (C-CRF). Os valores representam as médias  $\pm$  EPM para 6 ratos em cada grupo. \*  $P < 0.05$

### Conclusões

O CRF, neurotransmissor regulador da atividade autônoma, ao reduzir o tônus parassimpático promoveu, simultaneamente, aumento do tônus simpático. Esse ajuste autônomo, por sua vez, levou à diminuição da secreção de insulina via ação das catecolaminas sobre os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos. Essa modulação na insulinemia aumentou a sensibilidade dos tecidos periféricos a captação de glicose estimulada por insulina.

### Agradecimentos

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Universidade Estadual de Maringá (Uem).

### Referências

Artigo de revista:

BRAY G. A, YORK D. A. The Mona Lisa hypothesis in the time of leptin. *Recent Prog Horm*, Louisiana, v. 53, n. 13, p. 95-117, 1998.

BROWN, M. R.; FISCHER, L. A. Corticotropin-releasing factor: effects on the autonomic nervous system and visceral systems. *Fed Proc*, Bethesda, v. 44, n. 9, p. 243-248, 1985.

BOURET S. G. Developmental programming of hypothalamic feeding circuits. *ClinGenet*, Los Angeles, v. 70, n. 4, p. 295-301, 2006.

LEVIN B. E. Central regulation of energy homeostasis intelligent design: how to build the perfect survivor. *Obesity*, New Jersey, v.14, n.5, p.192-196, 2006.