

Lucas Francisco Ribeiro do Nascimento

**Reorganização estrutural e metabólica  
do intestino associada ao jejum e  
dormência sazonal em lagartos teiú  
*Tupinambis meriana***

São Paulo

2009

Lucas Francisco Ribeiro do Nascimento

**Reorganização estrutural e metabólica  
do intestino associada ao jejum e  
dormência sazonal em lagartos teiú  
*Tupinambis merianae***

Dissertação apresentada ao  
Instituto de Biociências da  
Universidade de São Paulo, para  
a obtenção de Título de Mestre  
em Ciências, na Área de  
Fisiologia Geral.

Orientadora: Silvia Cristina  
Ribeiro de Souza

São Paulo

2009

# Ficha Catalográfica

---

Nascimento, Lucas Francisco Ribeiro do  
Reorganização estrutural e  
metabólica do intestino associada ao  
jejum e dormência sazonal em lagartos  
teiú *Tupinambis merianae*  
80p.

Dissertação (Mestrado) - Instituto  
de Biociências da Universidade de São  
Paulo. Departamento de Fisiologia Geral.

1. Plasticidade fenotípica 2. Intestino  
3. Jejum 4. Depressão metabólica 5. Teiú  
(*Tupinambis merianae*)

I. Universidade de São Paulo. Instituto  
de Biociências. Departamento de  
Fisiologia Geral.

## Comissão Julgadora:

---

Prof(a). Dr(a).

---

Prof(a). Dr(a).

---

Prof(a). Dr(a).

---

Prof(a). Dr(a).

---

Profa. Dra. Silvia Cristina Ribeiro de Souza  
Orientadora

Aos meus pais e aos meus irmãos, por sonharem comigo  
e me apoiarem em todos os momentos.

*"Eu tenho essa luz e a vontade de mostrar que  
serei sempre melhor do que antes."*

**Eddie Vedder**

## Agradecimentos

Agradeço, sobretudo, a Deus, pela luz e presença constantes.

Também à Profa. Dra. Silvia Cristina Ribeiro de Souza, por ter me orientado com afinco e dedicação ao longo de todo o mestrado. Agradeço por ter me acolhido com carinho em seu laboratório e ter confiado a mim este trabalho. Obrigado pela presença contínua, pelas discussões, pela troca de experiência e conhecimento, pela perseverança e paciência. Obrigado pelos valores transmitidos e pelo exemplo de pesquisadora, além dos preciosos momentos de descontração e preocupação com o meu bem estar. Obrigado pela amizade.

À Profa. Dra. Alisson Colquhoun, por partilhar seu tempo e conhecimento, pelas discussões e sugestões, além de gentilmente ter cedido o seu laboratório para realização de parte dos experimentos. Também aos seus alunos do Laboratório de Metabolismo do Câncer do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Ao Prof. Dr. Gilberto Fernando Xavier, pelas sugestões nas análises histológicas e por ceder seu laboratório para execução dos experimentos de histologia e morfometria. Também aos seus alunos do Laboratório de Neurociências e Comportamento do Instituto de Biociências da USP; em especial, à Dra. Paula Jaqueline Moura, pelas aulas de Estereologia.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Mandarim-De-Lacerda e seus alunos, por me acolherem em seu Laboratório de Morfometria e Morfologia Cardiovascular do Instituto de Biologia da UERJ e ajudarem nas análises estereológicas.

À Profa. Dra. Maria Inês Borella, do laboratório de Histofisiologia Endócrina de Peixes do Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, aos seus alunos e, em especial, ao técnico Cruz Alberto Junior, pelas sugestões fundamentais no tratamento do material histológico.

À Profa. Dra. Renata Guimarães Moreira e aos seus alunos do Laboratório de Metabolismo e Reprodução de Peixes do Instituto de Biociências da USP, pelo apoio e por cederem espaço e material para que eu iniciasse meus experimentos de histologia.

Ao Prof. Dr. Márcio Reis Custódio por disponibilizar equipamentos para a captura de imagens microscópicas no seu Laboratório de Toxicologia e Farmacologia de Produtos Marinhos e ao Dr. Enrique Rozas pela ajuda neste processo.

Um agradecimento especial à Laura Gabriela Nisembaum, que deu início a este trabalho e tem grande participação nos resultados e análises primárias.

Às amigas do laboratório, Dra. Laura Haddad, pela experiência compartilhada e Lilian Silveira, pela paciência e ajuda na execução de experimentos, discussões, apoio intelectual e pelos momentos de descontração.

Aos técnicos, Márcio, Manuel e Thaís, pela grande e importante função na manutenção dos animais e do biotério e auxílio na execução de experimentos.

Agradeço com carinho especial aos amigos, Cintia Etsuko e Renato Honji, pela presteza e disposição em discutir protocolos, ajudar nas dificuldades com a histologia e auxiliar na edição e diagramação de figuras, além das sugestões na finalização do trabalho.

Também ao Gabriel Antônio e ao Weberth Mota, pela amizade, sugestões e auxílio na edição do trabalho.

A todos os colegas e amigos do departamento de Fisiologia do Instituto de Biociências da USP, pelas conversas e bons momentos compartilhados.

Aos meus pais, José Francisco e Antoinete, pelo amor e pela força nos momentos difíceis. Aos meus irmãos, Leonardo e Michelle, por acreditarem em mim e nos meus objetivos.

À Daniela e aos meus queridos sobrinhos, Rafael e Raíssa, por tornarem especiais e alegres meus momentos em família.

Ao meu avô, José Cristiano, pelas longas conversas e conselhos que guardo comigo.

Aos eternos amigos, Flávia, Anne, Cecília, Elisa, Mário, Aline, Marcelo, Ana Paula, Flaviane, André, Maísa, Mariana, Jaqueline, Lilian e Andréa, pelo incentivo e carinho. E aos novos, Ana Cássia, Renata, Maíra, Olavo, Julliana, Luiz, Marco, Márcia, Danny, Eduardo, Milano, Cléber e Rosa. Cada um participou de maneira especial nesta fase da minha vida.

À Liliam Ide, meu incentivo primeiro à Ciência, e à Mariella Freitas, pelo apoio e compreensão diante das minhas escolhas. Às duas, pela orientação, amizade, carinho e por me acompanharem sempre.

À comissão do Curso de Inverno, Tópicos em Fisiologia Comparativa/2006, que me ofereceu a oportunidade de entrar em contato com o departamento de Fisiologia e com o Laboratório de Metabolismo e Energética do Instituto de Biociências da USP.

Por último, um agradecimento especial aos Profs. Drs. Augusto Abe e Dênis Andrade da UNESP-Rio Claro, que disponibilizaram animais da criação estabelecida há vários anos em seu laboratório para a realização dos experimentos desta dissertação e, sem os quais este trabalho não teria acontecido.

Ao CNPq e à Capes, pelo financiamento deste projeto.



# Índice

Resumo	x
Abstract	xii
I. Introdução	1
II. Objetivos	11
III. Material e Métodos	13
1. Animais Experimentais	14
2. Coleta de Amostras de Tecido	14
3. Histologia e Morfometria	15
4. Medida da Concentração de Água, Proteína Total e Proteínas Solúveis	17
5. Medida da Atividade Máxima de Enzimas	18
6. Análise Estatística	22
IV. Resultados	23
1. Efeitos da Massa Corpórea e da Sazonalidade Sobre a Massa do Intestino Médio	24
2. Histologia e Morfometria	25
3. Teor de Água e Proteínas	27
4. Atividades Enzimáticas	28
V. Tabelas	32
VI. Figuras	39
VII. Discussão	44
1. Relações de Escala	45
2. Reorganização Estrutural	47
3. Mudanças no Teor de Água e Proteínas	55
4. Reorganização Metabólica	61
VIII. Conclusões	69
IX. Referências Bibliográficas	72

## RESUMO

A plasticidade fenotípica do intestino está presente em diferentes grupos de vertebrados e permite ajustes de caráter antecipatório ou de curto prazo na capacidade funcional do intestino frente a flutuações previsíveis e não previsíveis na disponibilidade de alimento no ambiente. No presente trabalho, avaliamos as alterações sazonais na morfologia e na capacidade de oxidação de substratos energéticos no intestino médio de lagartos teiú *Tupinambis merianae*. A resposta ao jejum associado à depressão metabólica na dormência de inverno foi contrastada com as alterações após 20 dias de jejum na fase ativa. Grupos de animais jovens foram mortos em diferentes fases do primeiro ciclo anual e o intestino médio foi removido e pesado. Amostras do terço proximal do órgão foram transferidas para frascos contendo formaldeído tamponado e o restante do tecido foi picotado e amostras aleatórias foram congeladas em N<sub>2</sub> líquido e transferidas para freezer -80 °C. Variáveis morfológicas foram analisadas em cortes histológicos de 5 µm de espessura utilizando-se o método estereológico. O teor de água e o de proteína solúvel e total foi medido nas amostras por meio de ensaios padrão; as atividades máximas de enzimas foram medidas por espectrofotometria em condições saturantes de substrato e cofatores. No outono, a massa relativa do intestino é 1,04% e diminui 23% durante a dormência, junto a uma redução na densidade de volume da mucosa e de superfície do epitélio, da altura máxima dos vilos e do conteúdo protéico total. O epitélio altera sua conformação estrutural, passando de colunar simples para pseudo-estratificado, sugerindo intensa atividade proliferativa. Após o despertar na primavera, há um aumento de mais de duas vezes da massa do intestino, com um aumento da densidade de superfície epitelial e, possivelmente, do comprimento e/ou diâmetro do órgão. Em animais submetidos ao jejum, a massa intestinal relativa diminui 49% em relação a animais alimentados, porém, a atrofia da mucosa é menos intensa e o epitélio é mais preservado, além de um aumento da espessura da túnica muscular. O tecido possui elevado potencial para o uso de diferentes substratos energéticos e o tipo preferencial seria regulado em função do estado nutricional e metabólico do animal. As enzimas glicolíticas HK, PK e LDH não variam ao longo do ciclo anual, assim como a transaminase AspAT. Por outro lado, a GDH, enzima da oxidação de aminoácidos, a HOAD, enzima da β-

oxidação lipídica e a CS, indicadora da capacidade aeróbia mitocondrial estão fortemente inibidas na dormência, acompanhando a depressão metabólica no animal. Em animais submetidos ao jejum na primavera, todas as enzimas tiveram suas atividades reduzidas e, em consonância com os dados da morfologia do tecido, os ajustes na capacidade funcional do órgão aparentemente se dão de maneira diferente em relação ao jejum associado à dormência sazonal, em função do caráter previsível e da existência de uma fase antecipatória neste fenômeno.

## ABSTRACT

The gut phenotypic plasticity is widely documented in the vertebrates and would allow to either short term or anticipatory adjustments in the organ functional capacity, to cope with unpredictable and periodic changes of food availability in the environment. This study investigates seasonal changes of morphology and in the capacity for substrate oxidation in the midgut of the tegu lizard *Tupinambis merianae*, associated with prolonged fasting and metabolic depression in winter months. In addition, the pattern of change was compared with the adjustments induced by 20 days of fasting in spring active animals. Groups of young lizards were killed in distinct phases during the first annual cycle and the midgut was quickly excised and weighted. Tissue samples were removed from the organ proximal third and preserved in fixative solution for histology. The remaining tissue was cut in small pieces and aliquots were frozen in liquid N<sub>2</sub> and stored at -80°C for the assays. The morphological changes were analyzed in 5µm thick slices using stereological methods. The content of water and of total and soluble proteins were measured using standard assays, and maximum activities of metabolic enzymes were measured by espectrophotometry. The mid-gut mass is 1.04% of body mass in autumn activity and decreases 23% during winter dormancy, combined with a reduction of mucosal volume and surface densities, of villus maximal height and of total protein content. The epithelial cells change conformation from columnar to pseudo-stratified, suggesting intense proliferative activity during dormancy. Later in spring activity, the mid-gut mass increases to 1.64% combined with an increase of epithelial surface density and possibly of midgut lenght and/or diameter. Atrophy during fasting was higher in active lizards, 49% in relation to fed animals, the mucosal density however is more preserved than during dormancy and the muscle layer increases thickness. High levels of enzyme activities suggest a potential to obtain energy from different substrates and the regulatory mechanisms of fuel selection would act as a function of the physiological context. HK, PK and LDH, and AspAT, acting on pathways of glucose and amino-acid oxidation respectively, do not change during the annual cycle, whereas GDH and HOAD (amino-acid and fatty acid oxidation respectively), and CS (indicator of mitochondrial aerobic capacity) are strongly inhibited in dormant and arousing animals. Fasting during spring activity caused all enzymes

to be inhibited and this effect, together with large tissue atrophy, suggest that in the short term fasting the regulatory mechanisms allow to save glucose for glucose-dependent tissues, besides contributing to energy spare at the whole body level.

---

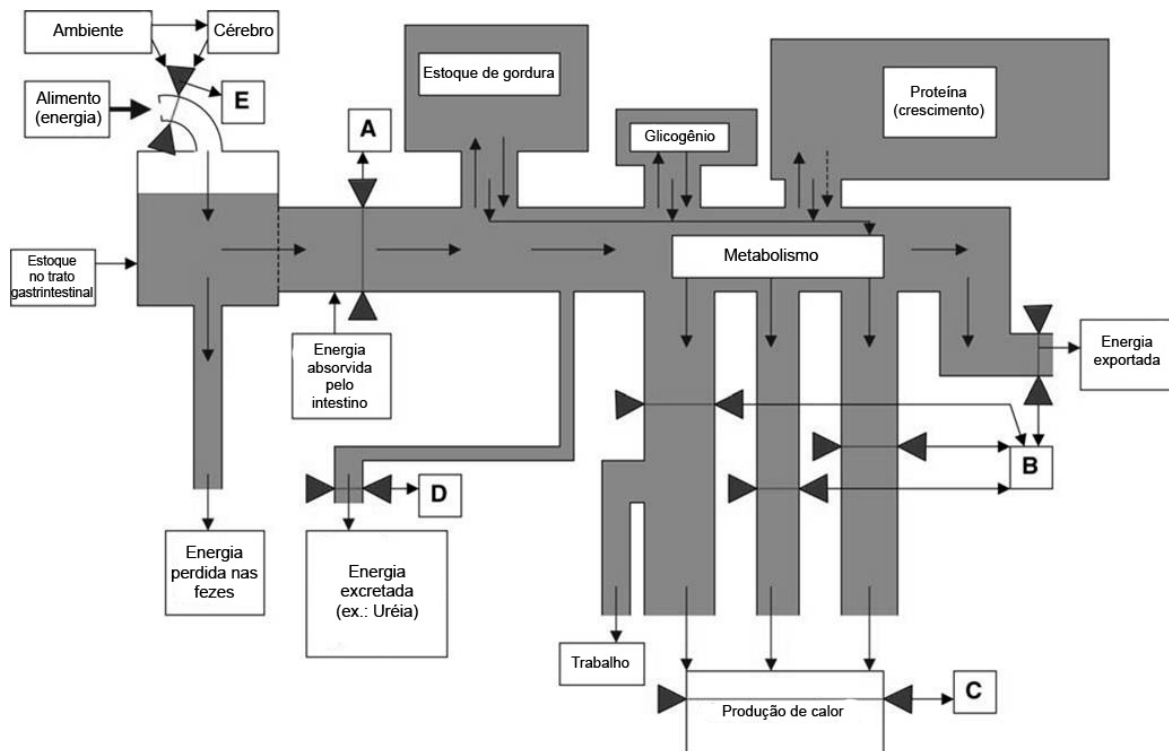
## I. INTRODUÇÃO

O tamanho e a capacidade funcional de vários órgãos se modificam em resposta à demanda fisiológica imposta sobre eles. As primeiras observações dessas mudanças datam de antes do século IX, em meio às discussões sobre o Lamarckismo e os princípios evolucionistas de Darwin, e hoje, a flexibilidade fenotípica é amplamente aceita como um traço adaptativo dos organismos (Wang *et al.*, 2006; Starck, 2005). No entanto, os estudos são ainda incompletos em determinados aspectos, não distinguindo claramente as diferenças entre os ajustes sazonais, antecipatórios, e aqueles de curto prazo, em resposta a alterações não previsíveis.

Variações sazonais de temperatura, umidade e comprimento do dia causam flutuações na oferta de alimento. Essas variações são extremas em regiões polares e menos intensas em regiões tropicais, porém em ambos os casos os padrões de variação são previsíveis e os sinais ambientais juntamente aos ritmos endógenos permitem que os organismos se ajustem às alterações na oferta de alimento. Em contraste, alterações de curto prazo na disponibilidade de alimento são imprevisíveis e provocam nos organismos respostas rápidas e reversíveis, levando a mudanças fenotípicas. As respostas às flutuações ambientais previsíveis e imprevisíveis possivelmente são regidas por diferentes vias de regulação e, sendo assim, organismos que apresentam mudanças sazonais no seu fenótipo podem não apresentar o mesmo ajuste para flutuações de curto prazo e vice-versa. Mas, aparentemente, os dois tipos de resposta estão integrados e, em conjunto, permitem que os organismos se ajustem às flutuações ambientais na oferta de alimento (Starck, 2005).

A capacidade de obtenção de energia a partir da ingestão de alimento define o tamanho corpóreo, o sucesso reprodutivo e outros importantes atributos dos indivíduos de uma dada espécie. Várias hipóteses têm sido investigadas a respeito dos fatores que estabelecem o 'teto' ou limite máximo da capacidade de transferência de energia nos animais e a oferta de alimento é um fator crítico, como evidenciam os vários exemplos de animais adaptados ao jejum. Além deste, o fluxo de energia nos animais é limitado por fatores intrínsecos; periféricamente, a limitação seria dada pela capacidade de tecidos, como o músculo esquelético, de consumir a energia fornecida pelo trato digestório e demais órgãos envolvidos

na provisão de nutrientes, enquanto que centralmente a limitação seria dada pela capacidade do trato alimentar de processar, assimilar e distribuir os nutrientes (Hammond & Diamond, 1997; Speakman & Król, 2005; Figura 1).



**Figura 1** - De acordo com o modelo, a taxa de ingestão alimentar e a transferência de energia nos animais, podem ser limitadas centralmente pela capacidade do trato digestório de processar, assimilar e distribuir os nutrientes (A), ou periféricamente, pela capacidade dos tecidos de consumir a energia fornecida pelo trato digestório (B), pela capacidade de produção de calor (C), e ainda pela capacidade de excreção de produtos finais do metabolismo (D). Adicionalmente, a oferta de alimento no ambiente (E) representa um fator limitante. Modificado de Speakman & Król (2005).

Na natureza, o jejum pode ser observado também quando há competição da alimentação com outras atividades, como reprodução, cuidado com os ovos e com as crias (Castellini & Rea, 1992; Wang *et al.*, 2006). Algumas aves e mamíferos toleram o jejum por um longo tempo, por exemplo, o elefante marinho *Mirounga angustirostris* e o pingüim imperador *Aptenodytes forsteri*, que ficam sem se alimentar por aproximadamente 90 e 120 dias, respectivamente, durante a fase reprodutiva (Castellini & Rea, 1992; Starck, 2005). Alguns ectotermos toleram o jejum por um tempo ainda maior, de cerca de um ano ou mais, por exemplo, cobras píton *Python molurus* (Lignot *et al.*, 2005; Starck, 2005). Nesses animais, a homeostase metabólica e as funções dos órgãos são mantidas durante

o jejum e há um aumento do metabolismo de lipídios e elevação nos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres, além de um relativo aumento na concentração de uréia, ácido úrico e creatina fosfato na circulação, associados com um aumento do catabolismo de proteínas. Quando as reservas de gordura são depletadas, os animais aumentam as taxas de oxidação de proteína corpórea e, se o jejum persiste por um tempo maior, o catabolismo protéico aumenta grandemente e pode causar danos irreversíveis no animal (Castellini & Rea, 1992; Starck, 2005; Wang *et al.*, 2006).

Nos vertebrados, as células epiteliais do intestino realizam várias funções relacionadas com a provisão de nutrientes, além de uma diversidade de outras como a regulação do balanço de água e eletrólitos, e o seu ciclo de vida exhibe uma notável transitoriedade no tempo e no espaço. Em mamíferos, elas originam-se nas criptas e movem-se em direção ao ápice. Durante a migração, elas se tornam funcionais e absorvem nutrientes. Quando alcançam a parte distal dos vilos, elas entram em apoptose e são descartadas no lúmen intestinal, todos esses eventos ocorrendo em cerca de 3-8 dias (Carey & Martin, 1996; Dunel-Erb *et al.*, 2001). Isto resulta em um elevado custo energético de manutenção do tecido, que atinge cerca de 20-30% do metabolismo basal em mamíferos e entre 28-46% do total da síntese de proteína nestes animais (Stevens & Hume, 1995 *apud* Starck, 2005; Tracy & Diamond, 2005). A contribuição relativa do intestino para o gasto de energia total é, portanto, muito maior do que a contribuição de sua massa para a massa corpórea do animal (Hulbert & Else, 2000; Hume *et al.*, 2002). Considerando estes fatos, a compreensão dos mecanismos e substratos que dão suporte a uma atividade oxidativa tão elevada assume uma importância considerável do ponto de vista fisiológico e nutricional. No estado alimentado a mucosa intestinal está em contato com uma complexa mistura de substratos, disponíveis tanto no sangue arterial quanto no lúmen intestinal, e o conhecimento relativo ao tipo de substrato metabólico preferencial utilizado pelo tecido, ou mesmo a sua procedência, é ainda incompleto em mamíferos (Stoll *et al.*, 1999) e praticamente inexistente nos demais vertebrados.

Mudanças no tamanho e na função de órgãos do sistema digestório podem ter sido favorecidas pela seleção natural, reduzindo o custo metabólico de manutenção nas fases em que os órgãos estão em desuso (Secor & Diamond, 1998a; Secor & Diamond, 1998b; Tracy & Diamond, 2005). Com a retomada da



alimentação, o trato digestório tem sua estrutura e capacidade funcional recuperadas, e esta característica confere a esses órgãos, especialmente ao intestino médio, notável plasticidade fenotípica. Embora ainda não se saiba se a flexibilidade do sistema gastrointestinal e seus mecanismos subjacentes evoluíram de uma vez ou se ela evoluiu independentemente nos diferentes clados, aparentemente ela está presente em todas as classes de vertebrados (Bozic *et al.*, 2001; Carey, 1995; Christel *et al.*, 2007; Cramp & Franklin, 2005; Dunel-Erb *et al.*, 2001; McWilliams & Karasov, 2001; Pennisi, 2005; Starck & Beese, 2002).

Os ajustes na morfologia do intestino foram observados pela primeira vez por Hunter (1839 *apud* Starck, 2005), em pombos mantidos com uma dieta exclusivamente carnívora. Depois disso, diversos outros estudos foram conduzidos com diferentes aves, mostrando a plasticidade do trato digestório frente a alterações na composição da dieta e no jejum associado à migração ou restrição alimentar. Durante a migração, as aves gastam grande quantidade de energia no vôo e elas precisam ser capazes de digerir diferentes alimentos ao longo do percurso. No geral, há uma diminuição no tamanho do intestino durante a migração, reduzindo o gasto energético de manutenção do tecido nesta fase, e há um aumento do órgão após a realimentação (McWilliams & Karasov, 2001; Piersma *et al.*, 1999). Em animais submetidos ao jejum, há uma redução acentuada da massa intestinal, e após a realimentação, há um aumento das taxas de proliferação celular e rápida recuperação do tecido (Karasov *et al.*, 2004). As mudanças nos padrões de composição da dieta também alteram o tamanho e a área de superfície do órgão, e o significado fisiológico destas alterações teria a ver com o tempo de retenção do alimento no tubo, o qual se relaciona diretamente com a eficiência digestiva (Starck & Rahmaan, 2003; Starck, 1996). Esses experimentos sugerem uma combinação dos efeitos do controle endógeno, através de ajustes antecipatórios, com ajustes instantâneos atuando em resposta a mudanças nas condições ambientais.

Em animais que se alimentam esporadicamente, como cobras boas e pítons, os padrões de regulação intestinal se destacam pela rapidez na recuperação da área de superfície de absorção do epitélio. A cobra *P. molurus* chega a consumir presas com massa corpórea superior à sua, e a cada alimentação, é capaz de dobrar a massa intestinal e aumentar de 2 a 3 vezes a superfície absorptiva do intestino, que atrofiou acentuadamente durante o jejum. A

configuração do epitélio se modifica, passando de pseudoestratificado para estratificado, e há incorporação de grande quantidade de gotículas de gordura nos enterócitos (Lignot *et al.*, 2005; Starck & Beese, 2001; Secor & Diamond, 2000). Essas alterações podem ser observadas também em outras cobras (Starck & Beese, 2002) e em anuros (Starck, 2005) e, aparentemente a rápida recuperação da superfície epitelial do intestino se dá principalmente em função de uma hipertrofia dos enterócitos. Observações do gasto energético associado à ação dinâmica específica (ADE) nesses animais permitiram a formulação dessa hipótese, a qual sugere que, o gasto energético envolvido no ajuste da capacidade absorptiva do tecido é menor do que se dependesse de hiperplasia e, embora ainda atrófico, o intestino é capaz de absorver grande quantidade de nutrientes imediatamente após a ingestão de alimento.

A ADE compreende o gasto energético envolvido com a ingestão, digestão e absorção de nutrientes e, em mamíferos, resulta num aumento de 30-40% do consumo de oxigênio basal ou de repouso, enquanto que em alimentadores esporádicos, como as pítons, a ADE pode elevar a taxa metabólica a valores até 40 vezes maiores do que o observado no repouso. Esse grande aumento resulta da regulação de processos que incluem um aumento da atividade de enzimas, de transportadores e de secreções gástricas, além de altas taxas de síntese protéica para rápido crescimento de órgãos que atrofiaram no jejum, como o intestino (Willmer *et al.*, 2000). Nas pítons, estimou-se que apenas 5% desse aumento do metabolismo estaria associado com o aumento da superfície epitelial (Secor, 2003).

Diferentemente, em mamíferos, durante a recuperação do jejum, não há uma amplificação tão rápida da superfície absorptiva do epitélio, e a hiperplasia e a distrofia parecem ser os principais mecanismos de aumento e perda de massa intestinal. Mas, em ambos os grupos de animais, as taxas de proliferação celular aumentam na recuperação do tecido e obedecem a um ritmo circadiano, que se relaciona inversamente com a atividade do intestino, sendo maior quando o órgão está inativo e menor quando o órgão está trabalhando ativamente (Dunel-Erb *et al.*, 2001; Sakata, 1987 *apud* Stark, 2005; Starck & Beese, 2002). Em roedores de laboratório, a privação alimentar resulta em rápida alteração estrutural da mucosa intestinal com concomitantes mudanças na capacidade absorptiva. Após a realimentação, a expressão dos genes *c-fos* e *c-jun* é rapidamente ativada,

evidenciando um aumento das taxas de mitose e proliferação celular que promovem a recuperação do tecido (Hodin *et al.*, 1994).

Em outros animais, o jejum está associado à dormência (estivação e hibernação) e ocorre como parte de um ritmo sazonal endógeno, que assegura a sobrevivência face a condições ambientais desfavoráveis e à escassez de alimento (Arévalo *et al.*, 1990; Bauman, 1990; Boyer & Barnes, 1999). Nesses animais, também é possível observar ajustes na estrutura e função do intestino e o fluxo regular de nutrientes através do trato gastrintestinal é interrompido por longos intervalos de tempo (Hume *et al.*, 2002; Van Breukelen & Carey, 2002; Cramp & Franklin, 2005). Uma das principais características da dormência é a sua antecipação, isto é, a ocorrência de uma série de ajustes metabólicos como preparação para a fase de estresse, levando à formação de grandes reservas de nutrientes, principalmente lipídios, e de estoques de água (revisão em Carey *et al.*, 2003; Heldmaier *et al.*, 2004; Storey, 2002).

Durante a dormência, a perda evaporativa de água é minimizada por uma redução acentuada da ventilação e por barreiras químicas ou físicas no tegumento, como a secreção de muco e a permanência em abrigos, que reduzem o grau de exposição da superfície corpórea ao ambiente. O consumo de substratos é grandemente diminuído, como consequência de uma redução das taxas de processos metabólicos, o que impede que as reservas energéticas armazenadas sejam esgotadas rapidamente. Nos pequenos mamíferos hibernantes, a queda da taxa metabólica é acompanhada de uma queda da temperatura corpórea e, enquanto muitas das funções fisiológicas permanecem virtualmente inativas, outras continuam ativas embora a taxas reduzidas, como os batimentos cardíacos, a ventilação e a filtração renal. Além disso, a depressão metabólica em hibernantes e estivantes acontece em condições normóxicas, envolvendo diminuição das taxas de oxidação de carboidratos, enquanto os lipídios e os corpos cetônicos passam a ser utilizados como principal substrato energético. Glicerol, lactato e possivelmente aminoácidos provenientes da degradação de proteína corpórea são utilizados para síntese de carboidratos na gliconeogênese, suprindo os tecidos glicose-dependentes e promovendo o reabastecimento das reservas de glicogênio, as quais são utilizadas em grande parte na entrada da dormência e posteriormente, no despertar do animal (revisão em Carey *et al.*, 2003; Storey, 2002).

Em mamíferos, a depressão da taxa metabólica basal, que pode ser superior a 90%, resulta da inibição dos processos de proliferação celular, respiração mitocondrial, resposta imune e, principalmente, da inibição dos processos que mais consomem energia nas células e tecidos, como a síntese protéica e a bomba de NaK-ATPase (Carey *et al.*, 2003). Durante a hibernação, o conteúdo protéico da camada mucosa do intestino do esquilo *Spermophilus tridecemlineatus* diminui pela metade, causando um encurtamento da região das vilosidades. Porém, a arquitetura e a capacidade funcional do epitélio absortivo por unidade de massa encontram-se bem preservadas ao final da dormência se comparadas a de animais em plena atividade (Carey & Sills, 1996; Carey, 1995; Van Breukelen & Carey, 2002). Embora ocorra uma diminuição na massa total do intestino, a região luminal apresenta nutrientes e secreções digestivas relacionadas com o crescimento do epitélio, ou fator trófico para a mucosa intestinal, sugerindo que a habilidade de gerar novas células epiteliais e de transportar nutrientes é mantida. Estas características podem estar relacionadas com a ocorrência de vários episódios de despertar durante o período total de dormência, típica de pequenos hibernantes, quando a elevação da temperatura corpórea, por curtos períodos de aproximadamente 24h, permitiria o reabastecimento de estoques celulares e a síntese de proteínas (Carey *et al.*, 2003; Hume *et al.*, 2002). Apesar da atrofia do tecido, a preservação de sua capacidade funcional teria grande relevância na fase crítica que inicia na primavera, após o despertar, quando os estoques de energia do animal encontram-se reduzidos e a oferta de alimento no ambiente ainda é escassa (Carey, 1990).

Durante a estivação, anuros reduzem acentuadamente as taxas de consumo de O<sub>2</sub>, resultando numa depressão metabólica semelhante àquela observada em mamíferos hibernantes. Eles são capazes de permanecer neste estado por um longo tempo, como o sapo *Cycolorana alboguttata*, que ao final de 9 meses de estivação tem o comprimento e diâmetro do intestino diminuídos, com uma acentuada atrofia da camada mucosa e da túnica muscular (Cramp & Franklin, 2005; Cramp *et al.*, 2005). Contudo, não há um comprometimento da capacidade absortiva do intestino, que aparentemente é compensada por um ajuste na motilidade do órgão que leva a um tempo maior de permanência dos nutrientes no lúmen (Cramp & Franklin, 2003).

Em contraste com mamíferos hibernantes, a dormência em certas espécies de lagartos é um processo contínuo ao longo de vários meses, não incluindo episódios de despertar. O teiú *Tupinambis merianae*, animal amplamente distribuído na América do Sul e de grande ocorrência no sudeste do Brasil, ingressa num estado de dormência durante os meses de inverno, que se caracteriza como uma estação fria e seca em que insetos e outros alimentos são escassos. A redução das populações de insetos durante o inverno é crítica para a sobrevivência das ninhadas de lagartos ao longo do primeiro ciclo anual, quando eles são basicamente insetívoros (Lopes & Abe, 1999). A escassez dessa fonte de alimento por um período prolongado do ano possivelmente favoreceu a ocorrência de dormência sazonal na história evolutiva da espécie.

O teiú apresenta atividade reprodutiva concentrada na primavera e as atividades de forrageamento e de alimentação tornam-se gradualmente reduzidas durante o verão, até que o animal torna-se totalmente inativo, permanecendo 4 a 6 meses em abrigos subterrâneos no outono e inverno (Abe, 1995). Trabalhos realizados em nosso laboratório com animais jovens, recém-eclodidos, mostraram uma acentuada queda (~80%) da taxa metabólica de repouso na fase dormente durante o primeiro ciclo anual, sugerindo que a depressão metabólica sazonal nestes animais representa um fenômeno de origem endógena e de magnitude similar ao observado em hibernantes típicos (Souza *et al.*, 2004). Aparentemente, a dormência nos teiús é um processo contínuo, sem os episódios de despertar. Adicionalmente, a ampla depressão do metabolismo aeróbico nos teiús é alcançada sem o efeito predominante da redução do gasto de energia associado à endotermia, como o observado em hibernantes. No interior de São Paulo, a temperatura mínima de inverno registrada na toca dos teiús é de 15 °C e a temperatura corpórea dos teiús mantém-se relativamente alta, em torno de 17 °C, durante o estado dormente (Abe, 1995), em contraste com pequenos mamíferos hibernantes, nos quais a inibição dos mecanismos termorregulatórios resulta em uma acentuada queda da temperatura corpórea na entrada em torpor, até valores próximos à temperatura do ambiente (~4 °C). A análise do conteúdo de adenilatos e outros metabólitos nos tecidos do teiú, em conjunto com estes dados, sugere que a inibição metabólica e a economia energética seriam dadas principalmente por uma regulação coordenada das taxas de processos que produzem e consomem energia no animal (Carvalho, 1999; Souza *et al.*, 2004).

Dadas as características da dormência sazonal nos teiús, investigou-se o padrão sazonal de reorganização estrutural e metabólica do tecido intestinal em animais jovens, ao longo do primeiro ciclo anual e em animais ativos submetidos ao jejum. Os estudos prévios com hibernantes e estivantes não analisaram alterações da capacidade funcional do intestino em animais ativos submetidos ao jejum, de tal forma que, o presente estudo permite melhor avaliar a influência de uma fase antecipatória nos ajustes sazonais ao jejum.

## VIII. Conclusões

1. O efeito alométrico observado, no qual animais menores apresentam uma redução mais acentuada da massa intestinal ao término da dormência e no jejum durante a atividade, sugere que teiús jovens de massa corpórea reduzida são mais vulneráveis aos efeitos de flutuações na disponibilidade de alimento no ambiente.
2. Na atividade de outono, os ajustes na capacidade funcional do órgão aparentemente têm um caráter antecipatório e provavelmente atuam em resposta a flutuações previsíveis na disponibilidade de alimento. A altura máxima dos vilos é maior do que nas demais fases do ciclo anual, amplificando a capacidade absorptiva do tecido na fase de acúmulo de reservas energéticas que irão suprir o animal durante a dormência.
3. Até o final da dormência, a massa do intestino diminui 23% e a atrofia é acompanhada de redução da densidade de volume da mucosa e de superfície do epitélio absorptivo. A alteração da conformação estrutural do epitélio, dada pelo grande aumento na quantidade de células dispostas entre a lâmina própria e o epitélio, sugere aumento das taxas de proliferação celular em antecipação à retomada da alimentação após o despertar.
4. Na primavera, os ajustes na capacidade absorptiva envolvem um aumento da densidade de superfície do epitélio e, muito provavelmente, do comprimento total e diâmetro do órgão. Esses ajustes seriam importantes nesta fase em que os jovens teiús crescem a taxas muito elevadas.
5. O jejum de 20 dias na atividade de primavera causa uma redução da massa do intestino maior do que na dormência, 49% em média, porém o grau de atrofia da mucosa é menor. Além da contribuição relativa do intestino para a economia energética no jejum, o tecido, aparentemente constitui uma importante fonte de aminoácidos para uso como substrato energético.
6. O conteúdo de água do tecido intestinal não varia durante o ciclo anual, exceto no despertar, enquanto que o conteúdo de proteína total e solúvel acompanha as variações de massa do órgão.

7. O intestino médio dos teiús exibe um elevado potencial para utilização de diferentes substratos como fonte de energia e, a seleção do tipo preferencial de substrato a ser utilizado parece ser um processo dinâmico que varia em função do estado nutricional e metabólico do animal.
8. A capacidade para utilização de carboidratos é relativamente alta e constante ao longo do ciclo anual e, além disso, o tecido tem o potencial de contribuir significativamente para a gliconeogênese durante curtos períodos de jejum na fase ativa, quando o sucesso na captura de alimento é incerto.
9. O elevado potencial de oxidação lipídica do tecido é deprimido durante a dormência e se ajusta de maneira coordenada à inibição da enzima mitocondrial CS. Porém, as taxas de oxidação lipídica aparentemente excedem a capacidade de oxidação mitocondrial, sugerindo que o intestino pode ser um sítio de cetogênese na fase em que os níveis plasmáticos de glicose encontram-se reduzidos. Além disso, as altas taxas de atividade das transaminases sugerem que o tecido também possui grande potencial para oxidação de aminoácidos, importante na provisão de energia e na regeneração do ciclo de Krebs.
10. Em animais submetidos ao jejum, a atividade máxima de todas as enzimas analisadas reduz em relação a animais alimentados, sugerindo uma diferença nos ajustes metabólicos do tecido entre animais dormentes e submetidos ao jejum na atividade. Essas diferenças, assim como as morfológicas, muito provavelmente decorrem do caráter previsível do jejum no inverno, com formação de grandes estoques energéticos, e da acentuada depressão metabólica que acompanha este fenômeno na dormência.



---

**IX. Referências Bibliográficas**

- Abe, A.S. 1995. Estivation in South American amphibians and reptiles. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 28, p. 1241-1247.
- Andrade, D. V.; Abe, A. S. 1999. Gas Exchange and ventilation during dormancy in the tegu lizard *Tupinambis merianae*. **The Journal of Experimental Biology**, v. 202, p. 3677-3685.
- Andrews, M. T. 2004. Genes controlling the metabolic switch in hibernating mammals. **Biochemical Society Transactions**, v. 32, parte 6, p. 1021-1024.
- Arévalo, F.; Burgos, M.J.; del Hoyo, N., López-Luna, P. 1990. Seasonal Variations in the Lipid Composition of White and Brown Tissues in the Bat *Pipistrellus pipistrellus*. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 95, parte B, p. 535-539.
- Barrenetxe, J.; Villaro, A.C.; Guembe, L.; Pascual, I.; Muñoz-Navas, M; Barber, A.; Latao, M.P. 2002. Distribution of the long leptin receptor isoform in brush border, basolateral membrane, and the cytoplasm of enterocytes. **Gut**, v. 50, p. 797-802.
- Bauman, W.A. 1990. Seasonal Changes in Pancreatic Insulin and Glucagon in the Little Brown Bat (*Myotis lucifugus*). **Pancreas**, v. 5, p. 342- 346.
- Boyer, B.B.; Barnes, B.M. 1999. Molecular and metabolic aspects of mammalian hibernation. **BioScience**, v. 49, p. 713-724.
- Bozic, F.; Srebocan, E.; Kozaric, Z. 2001. Starvation-associated pathobiology in the gut of carp (*Cyprinus carpio* L.). **Berl Munch Tierarztl Wochenschr**, v. 114, p. 134-138.
- Buschmann, I.; Schaper, W. 1999. Arteriogenesis versus angiogenesis: two mechanisms of vessel growth. **News Physiological Science**, v. 14, p. 121-125.
- Carey, H. V. 1990. Seasonal changes in mucosal structure and function in ground squirrel intestine. **American Journal of Physiology**, v. 259, p. R385-R392.
- Carey, H. V. 1995. Gut feelings about hibernation. **News in Physiological Science**, v. 10, p. 55-61.
- Carey, H. V.; Mangino, M. J.; Southard, J. H. 2001. Changes in gut function during hibernation: implications for bowel transplantation and surgery. **Gut**, v. 49, p. 459-461.
- Carey, H. V.; Martin, S.L. 1996. Preservation of intestinal gene expression during hibernation. **American Journal of Physiology**, v. 271, n. 34, p.805-813.
- Carey, H. V.; Sills, N. S. 1996. Hibernation enhances d-glucose uptake by intestinal brush border membrane vesicles in ground squirrels. **Journal of Comparative Physiology**, v. 166, parte B, p. 254-261.

- Carey, H.V., Andrews, M.T., Martin, S.L. 2003. Mammalian hibernation: Cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature. **Physiological Review**, v. 83, p. 1153-1181.
- Carvalho, J.E. 1999. Controle da homeostase metabólica na dormência sazonal em lagartos teiú (*Tupinambis meriana*). **Dissertação de mestrado**, Instituto de Biociências, USP, São Paulo.
- Castellini, M. A.; Rea, L. D. 1992. The biochemistry of natural fasting at its limits. **Experientia**, v. 48, p. 572-582.
- Christel, C. M.; DeNardo, D. F.; Secor, S. M. 2007. Metabolic and digestive response to food ingestion in a binge-feeding lizard, the Gila monster (*Heloderma suspectum*). **The Journal of Experimental Biology**, v. 210, p. 3430-3439.
- Churchill, T. A.; Storey, K. B. 1994. Effects of dehydration on organ metabolism in the frog *Pseudacris crucifer*: hyperglycemic responses to dehydration mimic freezing-induced cryoprotectant production. **Journal of Comparative Physiology**, v. 164, parte B, p. 492-498.
- Crabtree, B. Newsholme, E. A. The activities of phosphorylase, hexokinase, phosphofructokinase, lactate dehydrogenase and glycerol 3-phosphate dehydrogenase in muscles from vertebrates and invertebrates. **Biochemical Journal**, v. 126, p. 49-58.
- Cramp, R. L.; Franklin, C. E. 2003. Is re-feeding efficiency compromised by prolonged starvation during aestivation in the green striped burrowing frog, *Cyclorana alboguttata*? **Journal of Experimental Zoology**, v. 300, parte A, p. 126-132.
- Cramp, R. L.; Franklin, C. E. 2005. Arousal and re-feeding rapidly restores digestive tract morphology following aestivation in green-striped burrowing frogs. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 142, parte A, p. 451-460.
- Cramp, R. L.; Franklin, C. E.; Meyer, E. 2005. The impact of prolonged fasting during aestivation on the structure of the small intestine in the green-stripe burrowing frog, *Cyclorana alboguttata*. **Acta Zoologica** (Stockholm), v. 86, p. 13-24.
- Cristel, C. M.; DeNardo, D. F.; Secor, S. M. 2007. Metabolic and digestive response to food ingestion in a binge-feeding lizard, the Gila monster (*Heloderma suspectum*). **The Journal of Experimental Biology**, v. 210, p. 3430-3439.
- Croniger, C.M.; Olswang, Y.; Reshef, L.; Kalhan, S.C.; Tilghman, S.M.; Hanson, R.W. 2002. Phosphoenolpyruvate carboxykinase revisited: insights into its metabolic role. **Biochemistry and Molecular Biology Education**, v. 30, p. 14-20.
- Croset, M.; Rajas, F. Zitoun, C.; Hurot, J. M.; Montano, S.; Mithieux, S. 2001. Rat small intestine is an insulin-sensitive gluconeogenic organ. **Diabetes**, v. 50, p. 740- 746.

- Doi, T.; Liu, M.; Seeley, R.J.; Woods, S.C.; Tso, P. 2001. Effect of leptin on intestinal apolipoprotein AIV in response to lipid feeding. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v.281, p. 753-759.
- Duée, B. P. H.; Darci-Vrillon, B.; Blachier, F.; Morel, M. T. 1995. Fuel selection in intestinal cells. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 54, p. 83-84.
- Dunel-Erb, S.; Chevalier, C.; Laurent, P.; Bach, A.; Decrock, F.; Le Maho, Y. 2001. Restoration of the jejuna mucosa in rats refed after prolonged fasting. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 129, parte A, p. 933-947.
- Fleck, C. C.; Carey, H. V. 2005. Modulation of apoptotic pathways in intestinal mucosa during hibernation. **American Journal of Physiology**, v. 289, p. R586-595.
- Fleming, S. E.; Zambell, K. L.; Fitch, M. D. 1997. Glucose and glutamine provide similar proportions of energy to mucosal cells of rat small intestine. **American Journal of Physiology (Gastrointestinal and Liver Physiology)**, v. 273, n. 4, p. G968-G978.
- Gans, C. 1977. **Biology of the reptilian: Morphology E**, 1ª ed., v. 6, Academic Press London and New York.
- Garland, T.J.; Carter, P. 1994. Evolutionary physiology. **Annual Review of Physiology**, v. 56, p. 579-621.
- Gregory, P. T. 1982. Reptilian hibernation. In: Gans, C.; Pough, F. H. (eds). **Biology of the Reptilia**, 1ª ed., v. 13, Academic Press: London, p. 53-154.
- Gundersen, H. J.; Bendtsen, T. F.; Korbo, L.; Marcussen, N.; Moller, A.; Nielsen, K.; Nyengaard, J. R.; Pakkenberg, B.; Sorensen, F. B.; Vesterby, A. 1988. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. **Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica**, v. 96, p. 379-394.
- Habold, C.; Foltzer-Jourdainne, C.; Le Maho, Y.; Lignot, J. H.; Oudart, H. 2005. Intestinal gluconeogenesis and glucose transport according to body fuel availability in rats. **Journal of Physiology**, v. 566, n.2, p. 575-586.
- Haddad, L. S. 2007. O papel dos lipídios na reorganização metabólica associada à dormência sazonal no lagarto teiú *Tupinambis Merianae* (Sauria, Teiidae). **Tese de Doutorado**, Instituto de Biociências, USP, São Paulo.
- Hammond, K.A., Diamond, J. 1997. Maximal sustained energy budgets in humans and animals. **Nature**, v. 386, p. 457-462.
- Häussinger, D. 1996. The role of cellular hydration in the regulation of cell function. **Biochemical Journal**, v. 313, p. 697-710.

- Häussinger, D.; Roth, E.; Lang, F.; Gerok, W. 1993. Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. **The Lancet**, v. 341, p. 1330-1332.
- Heldmaier, G.; Ortmann, S., Elvert, R. 2004. Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals. **Respiratory Physiology e Neurobiology**, v. 141, p. 317-329.
- Hochachka, P. W.; Darveau, C. A.; Andrews, R. D, Suarez, R. K. 2003. Allometric cascade: a model for resolving body mass effects on metabolism. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 134, parte A, p. 675-691.
- Hochachka, P. W.; Somero, G. N. 2002. **Biochemical adaptation: mechanism and process in physiological evolution**. 1ª ed. New York: Oxford University Press.
- Hochachka, P. W.; Stanley, C.; McKenzie, D. C.; Villena, A.; Monge, C. 1992. Enzyme mechanisms for pyruvate-to-lactate flux attenuation: a study of Sherpas, Quechuas, and Hummingbirds. **International Journal Sports of Medicine**, v. 13, parte 1, p. 119-122.
- Hodin, R. A.; Graham, J. R.; Meng, S.; Upton, M. P. 1994. Temporal pattern of rat small intestinal gene expression with refeeding. **American Journal of Physiology**, v. 266, p. G83-89.
- Hudson, N. J.; Franklin, C. E. 2002. Maintaining muscle mass during extended disuse: aestivating frogs as a model species. **The Journal of Experimental Biology**, v. 205, p. 2297-2303.
- Hulbert, A.J., Else, P.L. 2000. Mechanisms underlying the cost of living in animals. **Annual Review of Physiology**, v. 62, p. 207-235.
- Hume, I. D.; Beiglböck, C.; Ruf, T.; Frey-Roos, F.; Bruns, U.; Arnold, W. 2002. Seasonal changes in morphology and function of the gastrointestinal tract of free-living alpine marmots (*Marmota marmota*). **Journal of Comparative Physiology**, v. 172, p. 197-207.
- Junqueira, L. C.; Carneiro, J. 2004. **Histologia Básica**, 10ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro.
- Karasov, W. H.; Pinshow, B.; Stark, J. M.; Afik, D. 2004. Anatomical and histological changes in the alimentary tract of migrating blackcaps (*Sylvia atricapilla*): a comparison among fed, fasted, food-restricted, and refed birds. **Physiological and Biochemical Zoology**, v. 77, n. 1, p. 149-160.
- Król, E; Speakman, J. R. 2007. Regulation of body mass and adiposity in the field vole, *Microtus agrestis*: a model of leptin resistance. **Journal of Endocrinology**, v.192, p.271-278.

- Lang, F.; Waldegger, S. 1997. Regulating cell volume. **American Scientist**, v. 85, p. 456-463.
- Lignot, J.H.; Helmstetter, C.; Secor, S.M. 2005. Postprandial morphological response of the intestinal epithelium of the Burmese python (*Python molurus*). **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 141, parte A, p. 280-291.
- Lopes, H. R.; Abe, A. S. 1999. Biologia reprodutiva e comportamento do teiú *Tupinambis merianae* em cativeiro (Reptilie, Teiidae). In **Manejo y conservación de Fauna Silvestre em América Latina** (Ed. Fang, T. G.; Montenegro, O. L.; Bodmer, R. E.). La Paz: Instituto de Ecologia, p. 259-274.
- Lowry, O.H., Resenbrought, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J. 1951 Protein measurement with the folin phenol reagent. **Journal of Biological Chemistry**, v. 193, 265-257.
- Maloiy, G. M. O. 1979. **Comparative Physiology of Osmoregulation in Animals**, v. 1, Academic Press: Londres.
- Mandarim-De-Lacerda, C. A. 2003. Stereological tools in biomedical research. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 73, n. 4, p. 469-486.
- Mautz. 1982. Reptilian hibernation. In Gans, C. Pough, F. H. (eds) **Biology of the Reptilia**, 1ª ed., v. 12, London: Academic Press, p. 443-476.
- Mayhew, T. M. 1991. The new stereological methods for interpreting functional morphology from slices of cells and organs. **Experimental Physiology**, v. 76, p. 639-665.
- McWilliams, S.R., Karasov, W. 2001. Phenotypic flexibility in digestive system structure and function in migratory birds and its ecological significance. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 128, parte A, p. 579-593.
- Milligan, C. L.; Girard, S. S. 1993. Lactate metabolism in rainbow trout. **The Journal of Experimental Biology**, v. 180, p. 175-193.
- Mithieux, G.; Gautier-Stein, A.; Rajas, F.; Zitoun, C. 2006. Contribution of intestine and kidney to glucose fluxes in different nutritional states in rat. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 143, parte B, p. 195-200.
- Morton, N. M.; Emilsson, V.; Liu, Y.L.; Cawthorne, M.A. 1998. Leptin Action in Intestinal Cells. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n.40, p. 26194-26201.
- Nelson, D. L.; Cox, M. M. 2000. **Lehninger Principles of biochemistry**. 3ª ed. New York: Worth Publishers.
- Newsholme, E. A.; Carrié, A. L. 1994. Quantitative aspects of glucose and glutamine metabolism by intestinal cells. **Gut**, supplement 1, p. S13-S17.

- Pappenheimer, J. R. 1998. Scaling of dimensions of small intestines in non-ruminant eutherian mammals and its significance for absorptive mechanisms. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 121, parte A, p. 45-58.
- Parra, J.; Pette, D. 1995. Effects of low-frequency stimulation on soluble and structure-bound activities of hexokinase and phosphofructokinase in rat fast-twitch muscle. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1251, p. 154-160.
- Pennisi, E. 2005. The dynamic gut. **Science**, v. 307, p. 1896-1899.
- Piersma, T.; Gudmundsson, G. A.; Lilliendahl, K. 1999. Rapid changes in the size of different functional organ and muscle groups during refueling in a long-distance migrating shorebird. **Physiological and Biochemical Zoology**, v. 72, n. 4, p. 405-415.
- Rolfe, D. F. S.; Brown, G.C. 1997. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. **Physiological Reviews**, v. 77, p. 731-758.
- Romer, A. S.; Parsons, T. S. 1986. **The vertebrate body**. 6<sup>a</sup> ed. Japão: Saunders College Publishing.
- Schmidt-Nielsen, K. 2002. **Fisiologia animal: adaptações e meio ambiente**. 5<sup>a</sup> ed. São Paulo: Editora Santos.
- Schuhler, S.; Ebling, F. J. P. 2006. Role of melanocotin in the long-term regulation of energy balance: Lessons from a seasonal model. **Peptides**, v. 27, p. 301-309.
- Secor, S. M. 2003. Gastric function and its contribution to the postprandial metabolic response of the Burmese python, *Python molurus*. **The Journal of Experimental Biology**, v. 206, p. 1621-1630.
- Secor, S. M. 2005. Physiological responses to feeding, fasting and estivation for anurans. **The Journal of Experimental Biology**, v. 208, p. 2595-2608.
- Secor, S. M.; Diamond, J. 1995. Adaptative responses to feeding in Burmese pythons: pay before pumping. **The Journal of Experimental Biology**, v. 198, p. 1312-1325.
- Secor, S. M.; Diamond, J. 1998a. A vertebrate model of extreme physiological regulation. **Nature**, v. 395, p. 659-662.
- Secor, S. M.; Diamond, J. 2000. Evolution of regulatory responses to feeding in snakes. **Physiological and Biochemical Zoology**, v. 73, p. 123-141.
- Secor, S.M.; Diamond, J.1998b. Effects of meal size on postprandial response in juvenile Burmese pythons (*Python molurus*). **American Journal of Physiology**, v. 41, p. 902-912.
- Souza, S. C.; Carvalho, J. E.; Abe, A. S.; Bicudo, J. E. P. W.; Bianconcini, M. S. C. 2004. Seasonal metabolic depression, substrate utilization and changes in scaling patterns

- during the first year cycle of tegu lizards (*Tupinambis meriana*). **The Journal of Experimental Biology**, v. 207, p. 307-318.
- Speakman, J.R.; Król, E. 2005. Limits to sustained energy intake IX: a review of hypotheses. **Journal of Comparative Physiology**, v. 175, parte B, p. 375-394.
- Starck, J. M. 1996. Phenotypic plasticity, cellular dynamics, and epithelial turnover of the intestine of Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). **Journal of Zoology** (London), v. 238, p. 53-79.
- Starck, J. M. 2005. Structural flexibility of the digestive system of tetrapods – patterns and process at the cellular and tissue level. In **Physiological and Ecological Adaptations to Feeding in Vertebrates**. Starck, J. M.; Wang, T. (eds). 1<sup>a</sup> ed, Science Publishers: Enfield, New Hampshire.
- Starck, J. M.; Beese, K. 2001. Structural flexibility of the intestine of Burmese python in response to feeding. **The Journal of Experimental Biology**, v. 204, p. 325-335.
- Starck, J. M.; Rahmaan, G. H. 2003. Phenotypic flexibility of structure and function of the digestive system of Japanese quail. **The Journal of Experimental of Biology**, v. 206, p. 1887-1897.
- Stark, J. M.; Beese, K. 2002. Structural flexibility of the small intestine and liver of garter snakes in response to feeding and fasting. **The Journal of Experimental Biology**, v. 205, p. 1377-1388.
- Stoll, B.; Burrin, D. G.; Henry, J.; Yu, H.; Jahoor, F.; Reeds, P. J. 1999. Substrate oxidation by the portal drained viscera of fed piglets. **American Physiological Society**, E, p. 168-175.
- Storey, S.B. 2002. Life in the slow lane: molecular mechanisms of estivation. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 133, parte A, p. 733-754.
- Stuart, J. A.; Ballantyne, J. S. 1997. Importance of ketone bodies to the intermediary metabolism of the terrestrial snail *Archachatina ventricosa*: evidence from enzyme activities. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 117, parte B 2, p. 197-201.
- Suarez, R. K.; Mallet, M. D.; Daxboeck, C.; Hochachka, P. W. 1986. Enzymes of energy metabolism and gluconeogenesis in the pacific blue marlin, *Makaira nigricans*. **Canadian Journal of Zoology**, v. 64, n. 3, p. 694-697.
- Tilly, B. C.; Van Den Berghe, N.; Tertoolen, L. G. J.; Edixhoven, M. J.; De Jonge, H. R. 1993. Protein tyrosine phosphorylation is involved in osmoregulation of ionic conductances **The Journal of Biological Chemistry**, v. 268, p. 19919-19922.
- Toole, L.; Belai, A.; Shochina, M.; Burnstock, G. 1999. The effects of hibernation on the myenteric plexus of the golden hamster small and large intestine. **Cell Tissue**

**Research**, v. 296, p. 479-487.

Tracy, C.R.; Diamond, J. 2005. Regulation of gut function varies with life-history traits in chuckwallas (*Sauromalus obesus* Iguanidae). **Physiological and Biochemical Zoology**, v. 78, p. 469-481.

Van Breukelen, F.; Carey, H.V. 2002. Ubiquitin conjugate dynamics in the gut and liver of hibernating ground squirrels. **Journal of Comparative Physiology**, v. 172, parte B, p. 269-273.

Van Breukelen, F.; Martin, S. L. 2002. Reversible depression of transcription during hibernation. **Journal of Comparative Physiology**, v. 172, parte B, p. 335-361.

Walker Jr., W. F.; Liem, k. F. 1994. **Functional anatomy of the vertebrates**. 2<sup>a</sup> ed. United States of America: Saunders College Publishing.

Wang, T.; Hung, C. C. Y.; Randall, D. J. 2006. The comparative physiology of food deprivation: from feast to famine. **Annual Review of Physiology**, v. 68, p. 223-251.

Willmer, P.; Stone, G.; Johnston, I. 2000. **Environmental Physiology of Animals**. 1<sup>a</sup> ed. Oxford: Blackwell Science.

Zar, J.H.1999. **Biostatistical analysis**. 4<sup>o</sup> ed. New Jersey: Prentice-Hall.