

CÉLULAS ENDÓCRINAS DO SISTEMA GASTROENTEROPANCREÁTICO: CONCEITOS, DISTRIBUIÇÃO, SECREÇÕES, AÇÃO E CONTROLE

Sirlene Souza Rodrigues
Cláudio César Fonseca
Marco Túlio David das Neves

RODRIGUES¹, S.S.; FONSECA², C.C.; NEVES³, M.T.D. Células endócrinas do sistema gastroenteropancreático: Conceitos, distribuição, secreções, ação e controle. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 8(2): p. 171-180, 2005.

RESUMO: Os sistemas nervoso e endócrino estão integrados para controlar os eventos motores e secretores, envolvidos no processo de digestão e absorção dos nutrientes no trato gastrointestinal (TGI). Nesta revisão, foi focado o sistema gastroenteropancreático (GEP), como um sistema endócrino difuso, constituído por células endócrinas dispersas ao longo do epitélio de revestimento do trato gastrointestinal e no pâncreas. Sobre esse sistema foram abordados conceitos e formas de classificação, distribuição das células endócrinas ao longo do TGI, principais tipos de secreção dessas células e sua ação sobre os eventos da digestão, além de alguns processos regulatórios que controlam tal secreção.

PALAVRAS-CHAVE: sistema gastroenteropancreático (GEP), trato gastrointestinal, células endócrinas GEP.

ENDOCRINE CELLS OF THE GASTROENTEROPANCREATIC SYSTEM: CONCEPTS, DISTRIBUTION, SECRETIONS, ACTION AND REGULATION

RODRIGUES¹, S.S.; FONSECA², C.C.; NEVES³, M.T.D. Endocrine cells of the gastroenteropancreatic system: Concepts, distribution, secretions, action and regulation. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 8(2): p. 171-180, 2005.

ABSTRACT: The nervous and endocrine systems are integrated to control the motor and secretor events which are involved in the digestion and absorption process of the nutrients in the gastrointestinal tract (GIT). In this revision the gastroenteropancreatic (GEP) system was focused as a diffuse endocrine system constituted by endocrine cells dispersed along the epithelial lining of the gastrointestinal tract and in the pancreas. On this system, concepts and forms of classification were discussed, as well as the distribution of the endocrine cells along the GIT, main types of secretion of these cells and their action on the events of the digestion, besides some regulatory processes which control such secretion.

KEY WORDS: gastroenteropancreatic (GEP) system, gastrointestinal tract, GEP endocrine cells.

CÉLULAS ENDOCRINAS DEL SISTEMA GASTROENTEROPANCREÁTICO: CONCEPTOS, DISTRIBUCIÓN, SECRECIONES, ACCIÓN Y REGULACIÓN

RODRIGUES¹, S.S.; FONSECA², C.C.; NEVES³, M.T.D. Células endócrinas del sistema gastroenteropancreático: Conceptos, distribución, secreciones, acción y regulación. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 8(2): p. 171-180, 2005.

RESUMEN: Los sistemas nervioso y endocrino interactúan para el control de la motilidad y la secreción involucradas en los procesos de digestión y absorción de los nutrientes en el tracto gastrointestinal (TGI). Esta revisión fue enfocada en el sistema gastroenteropancreático (GEP), el cual se caracteriza por ser un sistema endocrino difuso formado por células endócrinas dispersas a lo largo del epitelio de revestimiento del TGI y en el páncreas. Sobre este sistema fueron abordados conceptos y formas de la clasificación, así como la distribución de las células endócrinas a lo largo de TGI, principales tipos de secreción de éstas células y su acción sobre los eventos de la digestión, además de algunos procesos reguladores que controlan esa secreción.

PALABRA-CLAVE: sistema gastroenteropancreático (GEP), tracto gastrointestinal, células endócrinas GEP.

Introdução

Os eventos motores, secretores e absorptivos do trato gastrointestinal (TGI) devem ser integrados para permitir que os nutrientes, contidos no alimento ingerido, possam ser digeridos, com redução a partículas mais simples e,

assim, ser absorvidos (SWENSON & REECE, 1996). Essa integração é efetivada por ações e interações dos sistemas nervoso e endócrino, o que possibilita controlar a motilidade e a velocidade de trânsito da digestão, assim como as várias secreções do TGI, de modo que as enzimas possam ser secretadas, ativadas e agir sobre os nutrientes, no momento

¹ Bióloga, Mestre em Morfofisiologia de Animais Domésticos e Selvagens, Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, MG, Brasil. cep: 36571-000. rodrigues_sr@hotmail.com

² Veterinário, Professor Adjunto de Histologia da UFV, Doutor em Morfologia Animal, Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa - MG. cep: 36571-000. fonseca@ufv.br

³ Veterinário, Professor Assistente de Anatomia da UFV, Mestre em Fisiologia Animal, Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa - MG. cep: 36571-000.

certo, nas quantidades adequadas e em um meio com pH ideal. Desta maneira, os produtos oriundos das reações enzimáticas podem ser absorvidos pelos enterócitos e chegar às circulações sanguínea e linfática.

As ações dos sistemas sistema nervoso e endócrino, assim como as interações entre eles, são realizadas por meio dos mecanismos telécrino, parácrino, autócrino e/ou neurócrino (GANONG, 1998; REHFELD, 1998). No **mecanismo telécrino** (endócrino), os mensageiros químicos (hormônios) são liberados na corrente sanguínea, agindo sobre células em locais distantes de onde foram produzidos, a exemplo da secretina que, sendo liberada pelas células S presentes no duodeno e jejuno, atua sobre as células principais e parietais do estômago e sobre o pâncreas exócrino. No **mecanismo parácrino**, os mensageiros químicos (autacóides) são liberados nas proximidades do local onde foram produzidos, agindo sobre células vizinhas, a exemplo da serotonina, liberada pelas células enterocromafins presentes em todo TGI, com ações locais sobre a musculatura lisa. O **mecanismo autócrino** representa uma forma das células controlarem a síntese e liberação dos seus mensageiros que, quando liberados, atuam sobre os próprios tipos celulares que os secretaram. No **mecanismo neurócrino**, os mensageiros químicos são liberados nas terminações nervosas e atuam como neurotransmissores ou neuromoduladores, a exemplo do peptídeo intestinal vasoativo (PIV ou VIP).

A **regulação neural** das funções gastrointestinais está a cargo de um controle nervoso extrínseco, exercido pelo sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático, e por um controle nervoso intrínseco, representado pelo sistema nervoso entérico, que é constituído pelos plexos mioentérico e submucoso na parede do TGI (FURNESS & COSTA, 1980; GUYTON & HALL, 1996; HUDSON *et al.*, 2000). Os plexos estão interconectados e contêm neurônios motores que inervam os músculos lisos, neurônios secretores que regulam as secreções endócrinas e exócrinas na mucosa; neurônios sensoriais que respondem às alterações químicas e de estiramento e os interneurônios (GANONG, 1998). O sistema nervoso extrínseco atua modulando as atividades do sistema nervoso intrínseco (GUYTON & HALL, 1996; FURNESS *et al.*, 1999). Há também uma classe pouco comum de neurônios, os intestino-fugais, com corpos celulares na parede intestinal e projeções para fora dela, fazendo sinapses com o gânglio simpático pré-vertebral. Esses neurônios estão relacionados com o controle da motilidade intestinal no sentido distal-proximal e com a inibição da secreção de água e eletrólitos no intestino (FURNESS *et al.*, 1999; SZURSZEWSKI *et al.*, 2002).

A **regulação endócrina** é exercida pelo sistema endócrino difuso do aparelho digestório, também conhecido por sistema gastroenteropancreático (GEP), que representa uma complexa rede regulatória, cujas funções incluem o controle local da secreção, absorção, motilidade, proliferação das células da mucosa e, possivelmente, o controle da barreira imune (RINDI *et al.*, 2004).

Nesta revisão, será abordado o sistema GEP: conceitos e formas de classificação, distribuição das suas células ao longo do TGI, principais tipos de secreção dessas células e sua ação sobre os eventos da digestão, além de alguns processos regulatórios que controlam a secreção das células GEP.

Revisão de Literatura

Conceitos e formas de classificação do sistema gastroenteropancreático

Já em 1870, HEIDENHAIN havia relatado a presença de células do tipo endócrinas no TGI, porém FEYTER (1938) foi o primeiro pesquisador a reconhecer o intestino e o pâncreas como os principais órgãos onde se localizam as células do sistema endócrino, o qual ele chamou de **sistema endócrino difuso**. Esse sistema foi assim denominado porque as células não constituem um órgão específico e se encontram dispersas por vários órgãos, dentre eles, órgãos do sistema digestório, respiratório e urinário. PEARSE (1968), por outro lado, denominou esse sistema de **sistema APUD** (do inglês *Amine Precursor Uptake and Decarboxilation*) devido à capacidade das células endócrinas de captar precursores de aminas biologicamente ativas, produzir aminas ativas por meio da subsequente descarboxilação intracelular e, então, estocá-las em grânulos secretórios. Recentemente, BLACKMORE *et al.* (2001) relataram que transporte de aminas pela membrana vesicular é feito por antiportos acoplados a próton e que a ativação desse transporte resulta em acumulação de aminas dentro das vesículas secretoras e conseqüente redução da acidificação intravesicular, o que altera o processamento do peptídeo secretado, uma vez que as enzimas responsáveis por tal processamento (endopeptidases, como as convertases pró-hormônio) são altamente sensíveis ao pH.

O termo **sistema endócrino gastroenteropancreático (GEP)** é usado para designar coletivamente as células endócrinas dispersas ao longo do trato gastrointestinal e no pâncreas (FUJITA, 1973), sendo esse sistema parte integrante dos sistemas endócrino difuso e APUD. Inicialmente, as células gastroenteropancreáticas foram consideradas como uma população homogênea, e classificadas de acordo com suas propriedades de coloração em: células acidófilas, argirófilas, argentafins, cromo-argentafins, argentófilas e células amarelas. Posteriormente, essas células foram classificadas como enterocromafins, por se corarem com sais de cromo, similarmente às células cromafins da medula adrenal (SANTOS & ZUCOLOTO, 1996).

Por meio de métodos histoquímicos, foi observado que as células enterocromafins têm a capacidade de reter sais de prata em seus grânulos citoplasmáticos, sendo, então, denominadas células argentafins. Outras células apresentam a capacidade de captar os sais de prata, porém não os reduzem naturalmente, sendo necessária a aplicação de um agente redutor externo, portanto foram denominadas células argirófilas (GRIMELIUS & WILANDER, 1980; POLAK *et al.*, 1993; LANGLEY, 1994; SANTOS & ZUCOLOTO, 1996; RODRIGUES, 2005).

Outra forma de classificação se baseia na morfologia dessas células, sendo denominadas do “tipo aberto” aquelas cujo ápice alcança a superfície da mucosa, respondendo a estímulos químicos e alterações do pH do meio luminal, e do “tipo fechado” aquelas cujo ápice não atinge a superfície da mucosa, respondendo a estímulos hormonais provenientes da corrente sanguínea e/ou ao estiramento da mucosa decorrente da passagem da digesta (DAYAL *et al.*, 1987;

SANTOS & ZUCOLOTO, 1996). As células do “tipo aberto” possuem microvilos sobre sua superfície apical, os quais são ainda maiores que aqueles apresentados pelos enterócitos e apresentam receptores/transportadores específicos, sendo atribuído a elas a função sensorial para percepção do conteúdo luminal, característica importante para que seja liberado o mensageiro químico adequado ao estímulo e no momento certo, para acionar as respostas devidas fisiológicas (BUCHAN, 1999). A percepção sensorial do meio luminal também é atribuída à aferência nervosa primária e/ou às células epiteliais sensoriais intermediárias presentes na mucosa gastrointestinal (BUCHAN, 1999; FURNESS *et al.*, 1999).

Por meio da microscopia eletrônica foi possível caracterizar os grânulos secretores das células endócrinas em relação ao seu tamanho, forma e densidade. Assim essas células foram tradicionalmente denominadas por letras maiúsculas do alfabeto conforme as características e o conteúdo de seus grânulos secretores (SOLCIA *et al.*, 1986): célula I, produtora de colecistocinina (CCK); célula D, de somatostatina; célula S, produtora de secretina; célula K, de peptídeo inibidor gástrico (PIG ou GIP), dentre outras. Contudo, em um tipo celular específico, o mesmo grânulo pode estocar mais de um mensageiro químico (células produtoras de glicentina e peptídeo tirosina tirosina: GLI/PYY), e tipos celulares, produzindo o mesmo conteúdo secretor, podem apresentar grânulos com diferentes características morfológicas em espécies distintas (RINDI *et al.*, 2004).

Atualmente as células endócrinas do sistema GEP são identificadas por técnicas de imuno-histoquímica, mais específicas, o que permitiu a identificação e posterior purificação dos mensageiros químicos que secretam. As características bioquímicas, ou seja, a seqüência de aminoácidos dos mensageiros químicos (geralmente peptídeos), constituem outro modo de caracterizá-los e agrupá-los. Assim, existem as seguintes famílias: CCK/G (colecistocinina e gastrina); VIP/secretina (peptídeo intestinal vasoativo, secretina, peptídeo inibidor gástrico e glucagon); Taquicininas (substância P, neurocininas e peptídeo liberador de gastrina - GRP); Neurotensina; Somatostatina; PP (polipeptídeo pancreático, peptídeo YY e neuropeptídeo Y); Motilina, dentre outras (POLAK *et al.*, 1993). Mais recentemente, essas células também têm sido classificadas com base na abundância de moléculas marcadoras específicas e na habilidade de expressar certos transgenes (RINDI *et al.*, 2004).

Ontogenia e filogenia das células endócrinas gastroenteropancreáticas

Até pouco tempo acreditava-se em que as células endócrinas GEP fossem derivadas da crista neural (ectoderma) (PEARSE, 1969; FUJITA & KOBAYASHI, 1977; POLAK *et al.*, 1993), uma vez que elas possuem características similares às de neurônios, como a presença de proteína com atividade enolásica (enolase específica de neurônio) (POLAK *et al.*, 1993), e alguns de seus mensageiros estão presentes também no sistema nervoso, a exemplo da substância P, serotonina, CCK, opiáceos, bombesina, somatostatina, dentre outros (FUJITA & KOBAYASHI, 1977). Assim as células GEP,

como as demais células APUD, foram consideradas a divisão endócrina do sistema nervoso periférico (POLAK *et al.*, 1993), ou seja, eram tidas como paraneurônios (FUJITA & KOBAYASHI, 1977).

Porém, como vários tipos dessas células não metabolizam aminas, estudos mais recentes têm negado a origem neuroectodérmica dessas células endócrinas, e fortes evidências indicam que, na mucosa digestiva, as células endócrinas originam-se de células-tronco comuns, de cuja diferenciação resultam também as células caliciformes, os enterócitos e as células de Paneth, sendo derivadas, então, do endoderma (SANTOS & ZUCOLOTO, 1996; RINDI *et al.*, 1999; MUTOH *et al.*, 2000; YANG *et al.*, 2001; HASSAN & SHAFI, 2002; MONTUEGA *et al.*, 2003; PUZYREV *et al.*, 2003; SCHONHOFF *et al.*, 2004; RINDI *et al.*, 2004).

O sistema nervoso é mais primitivo que o endócrino, sendo encontrado em grande parte dos animais primitivos como os celenterados. A próxima etapa na evolução do sistema neuro-endócrino é o aparecimento de células endócrinas do “tipo aberto” na mucosa do trato alimentar, presentes em muitos invertebrados, tanto protostômios quanto deuterostômios, e elas tornam-se mais diversificadas nos vertebrados, com o surgimento das células do “tipo fechado”. A presença de glândulas endócrinas clássicas parece ser uma característica restrita aos vertebrados superiores. Assim nos peixes sem mandíbula e nos cartilaginosos, o parênquima de tais glândulas é formado por células disseminadas, a exemplo das ilhotas de Langerhans, formadas por células do “tipo aberto” na mucosa intestinal (FALKMER, 1993).

CASTRO *et al.* (2003) verificaram a presença de células endócrinas argirófilas no estômago de três espécies de peixes (*Prochilodus marginatus*, *Leporinus reinhardt* e *Salminus brasiliensis*), em número 39.000 vezes menor que o encontrado no estômago de mamíferos, como no do gambá *Didelphis albiventris* (FONSECA, 1996) ou no de embriões de camundongo (ITO, 1988). Provavelmente o menor número indique menor influência das células endócrinas na regulação de determinados processos fisiológicos, se comparadas com aquelas de mamíferos em número muito maior (CASTRO *et al.*, 2003).

Coexistência de mensageiros químicos nas células GEP

Muitas dessas células endócrinas do sistema GEP produzem e secretam mais de um tipo de mensageiro químico, a exemplo das células enterocromafins (EC), cujo principal produto de secreção é a serotonina (5HT); porém imunorreações para peptídeos, tais como substância P e motilina (FUJITA & KOBAYASHI, 1977; SJÖLUND *et al.*, 1983), leucina-encefalina (SJÖLUND *et al.*, 1983), uroguanilina (PERKINS *et al.*, 1997) e orexina A (SANCHEZ & BURREL, 2002), têm sido descritas. Estudos verificaram a coexistência de CCK e serotonina no trato intestinal de ratos e cobaias (WANG *et al.*, 1995). A coexpressão de serotonina e substância P, além de serotonina e secretina, foi verificada em proporções variadas ao longo do TGI de camundongos e ao longo do eixo vilo-cripta (ROTH & GORDONH, 1990). Enteroglucagon e PYY são produzidos pela célula L e encontrados, inclusive, dentro do mesmo grânulo de secreção (POLAK *et al.*, 1993; RINDI *et al.*, 2004).

Distribuição das células gastroenteropancreáticas

Por meio de técnicas de radioimunoensaio e imunocitoquímica, tem-se observado que cada tipo de célula GEP possui um padrão característico de distribuição no trato gastroenteropancreático (POLAK *et al.*, 1993), embora haja superposição na distribuição topográfica das diferentes células endócrinas (SANTOS & ZUCOLOTO, 1996) (Quadro 1).

Assim, quanto à distribuição das células endócrinas, apesar de ser muito variável, existem populações celulares que usualmente predominam em uma região específica (SJÖLUND *et al.*, 1983). As células enterocromafins (EC), produtoras de serotonina, são encontradas na mucosa de quase todo o tubo digestivo e constituem a população predominante do sistema de células endócrinas do aparelho digestório. Células enterocromafins do intestino delgado, mas não do estômago nem do intestino grosso, também produzem motilina, sendo a maior concentração desse mensageiro encontrada na mucosa do jejuno (POLAK *et al.*, 1993). As células D de somatostatina exibem uma maior distribuição na mucosa gástrica (principalmente no antro) e no duodeno. As células semelhantes às enterocromafins (ECL), relacionadas com a produção de histamina, estão localizadas nas porções intermédias e profundas das glândulas gástricas. As células G, produtoras de gastrina, estão presentes, predominantemente, nos terços médio e profundo da mucosa antro-pilórica e no duodeno proximal. O duodeno é rico em células G e células I (produtoras de CCK), principalmente na região das criptas, enquanto as células S de secretina estão situadas entre as criptas e as vilosidades na mucosa duodenal. O GIP está presente em maior concentração na mucosa jejunal, enquanto o enteroglucagon é mais encontrado na mucosa do íleo (POLAK *et al.*, 1993; REHFELD, 1998; VELÁSQUEZ, 2001).

No restante do tubo digestivo, as demais células endócrinas ocorrem em menor concentração em relação às células EC. No reto, o número de células endócrinas é elevado, e além das células EC, várias outras que armazenam somatostatina, PP, enteroglucagon, glicentina e PYY são encontradas. No pâncreas, além das células A de glucagon e B de insulina, há muitas células PP de polipeptídeo pancreático e células D de somatostatina (SJÖLUND *et al.*, 1983; POLAK *et al.*, 1993).

Dentre os órgãos do aparelho digestório, células endócrinas também têm sido encontradas no esôfago, principalmente nas porções acinares e ductos das glândulas cardíacas esofágicas e no fígado. Assim células endócrinas argirófilas foram observadas na mucosa esofágica do muçã *Kinosternon scorpioidis* (PEREIRA *et al.*, 2000) e no parênquima epitelial do fígado de capivara *Hydrochoerus hydrochaeris* (VELÁSQUEZ, 2001).

Ações e controle de alguns mensageiros químicos no trato gastroenteropancreático

A colecistocinina e a gastrina pertencem à família CCK/G, sendo que ambas inibem o esvaziamento gástrico, por meio da ligação em seus receptores ou por reflexos nervosos (MO & WANG, 1994). A gastrina é um hormônio secretado pelas células G, presentes principalmente no antro pilórico e duodeno. As principais funções da gastrina são:

estimular a secreção de ácido gástrico pelas células parietais, estimular o crescimento da mucosa gástrica e intestinal, a secreção de pepsinogênio, a motilidade gástrica, a contração muscular da junção esôfago-estômago, a secreção de água e eletrólitos pelo estômago, pâncreas, fígado e intestino delgado, e a secreção de insulina (GANONG, 1998; POLAK *et al.*, 1993), além de inibir o esvaziamento gástrico (SMITH *et al.*, 1988).

A liberação da gastrina é estimulada pela presença de peptídios e aminoácidos no antro pilórico, pelo estiramento físico do estômago, assim como pela ação do nervo vago (TWEDT, 1987; POLAK *et al.*, 1993). A secreção da gastrina é inibida por baixo valor de pH (acidez gástrica) e pelos peptídios gastrointestinais GIP, CCK, somatostatina, secretina e VIP (SMITH *et al.*, 1988). A somatostatina, além de inibir diretamente a secreção de gastrina pelas células G, também inibe a inervação vagal, responsável pela estimulação das células G e inibição das células D produtoras de somatostatina (SWENSON & REECE, 1996). Os receptores que medeiam as respostas da gastrina causadas por alterações no conteúdo gástrico se localizam, provavelmente, nas microvilosidades que a célula G apresenta em seu pólo apical, em contato com a luz estomacal (GANONG, 1998).

Além da gastrina, outros mensageiros químicos estimulam diretamente a secreção das glândulas gástricas, como a acetilcolina e a histamina. A acetilcolina estimula a secreção de todos os tipos celulares secretores nas glândulas gástricas, incluindo a secreção de pepsinogênio pelas células pépticas, de ácido clorídrico pelas células parietais e de muco pelas células mucosas (SWENSON & REECE, 1996). Já a **histamina**, secretada pelas células semelhantes às enterocromafins (ECL) do estômago, estimula acentuadamente a secreção de ácido pelas células parietais, porém exerce pouco efeito na estimulação das outras células (GUYTON & HALL, 1996).

A **colecistocinina** (CCK) é secretada pelas células I presentes especialmente no duodeno e no jejuno, atuando, principalmente, por mecanismo telócrino (POLAK *et al.*, 1993). Ela estimula a contração da vesícula biliar, a secreção pancreática de amilase, a atividade motora intestinal, a secreção de pepsina gástrica e a secreção das glândulas de Brunner, além de inibir a secreção ácida das células parietais, a atividade motora e o esvaziamento gástrico, a contração do esfíncter inferior esofágico, a contração do esfíncter de Oddi e a absorção de fluidos e eletrólitos no jejuno e no íleo (GRANNER, 1988; POLAK *et al.*, 1993). A colecistocinina também inibe a ingestão de alimentos, atuando por mecanismo neurócrino no centro da fome e da saciedade no SNC. A liberação de CCK pelas células I é estimulada pela presença de nutrientes no duodeno, como peptídios, gorduras e carboidratos. A CCK liberada atua sobre o pâncreas exócrino, resultando na liberação das enzimas pancreáticas na luz duodenal (tripsina, amilase e lipase). Essas, por sua vez, inibem a liberação da CCK pelas células I, exercendo um “feedback” negativo e, completando, assim, o ciclo de ação desse hormônio (SWENSON & REECE, 1996).

A família PP contém o polipeptídeo pancreático (PP), o peptídeo tirosina tirosina (PYY) e o neuropeptídeo tirosina (NPY). O PYY foi localizado em células próprias dos intestinos delgado e grosso e, assim como o NPY, atua

QUADRO 1 - Células endócrinas e seus mensageiros químicos, tipos de comunicação intercelular e localização no trato gastroenteropancreático (GEP)

CÉLULA SECRETORA	FAMÍLIA	MENSAGEIRO QUÍMICO	COMUNICAÇÃO INTERCELULAR			LOCALIZAÇÃO MAIS FREQUENTE
			T (E)	P	N	
I	CCK/G	CCK	+	-	+	Duodeno/jejuno
G		Gastrina	+	-	-	Antro/duodeno
S	VIP/ secretina	Secretina	+	-	-	Duodeno/jejuno
K		GIP	+	-	-	Duodeno/jejuno
D ₁ ou H		VIP	-	+	+	Sistema nervoso central e periférico
A		Glucagon	+	+	+	Pâncreas/regiões cárdica e pilórica do estômago, intestino delgado
L ou EG		Enteroglucagon (EG)/glicentina	+	+	-	Íleo e cólon
L		Oxintomodulina	+	-	-	Intestino grosso
L		GLP-1	+	-	-	Intestino grosso
L		GLP-2	+	-	-	Intestino grosso
EC ₂	Taquicininas	Substância P	-	+	+	Todo TGI e glândulas anexas, principalmente no fundo gástrico
		Neurocininas	-	-	+	Sistema nervoso entérico
P		GRP/ Bombesina	-	+	+	Estômago e duodeno
N	Neurotensina	Neurotensina	-	+	+	Íleo
D	Somatostatina	Somatostatina	+	+	+	Estômago (antro), Duodeno, jejuno e Pâncreas
F ou PP	PP	Polipeptídeo pancreático (PP)	+	+	+	Pâncreas
L		Peptídeo YY	+	+	+	Intestino delgado e pâncreas
L		Neuropeptídeo Y	+	-	+	Sistema nervoso central e periférico
M ou EC ₁	Motilina	Motilina	+	-	-	Intestino delgado
M ou EC ₂		Encefalinas/Endorfinas	-	+	+	Todo o TGI, especialmente no antro
EC		Serotonina	-	+	+	Todo o TGI
ECL		Histamina	-	+	-	estômago
Enterócitos*		Prostaglandinas (PGE ₂)	-	+	+	Todo o TGI

* Os enterócitos não são células endócrinas, mas como a maioria das células, senão todas, secretam algum(s) tipo(s) de eicosanoíde(s). T(E)- telócrina (endócrina); P-parócrina; N-neurócrina. GLP-peptídeos semelhantes ao glucagon.

inibindo o esvaziamento gástrico ao suprimir a contração do músculo liso (POLAK *et al.*, 1993). Em contraste, o PP estimula o músculo do trato gastrointestinal acelerando o esvaziamento gástrico.

De acordo com SMITH *et al.* (1988), o **polipeptídeo pancreático (PP)** foi identificado em células acinares e células especiais das ilhotas pancreáticas (células F ou células PP). Esse PP, quando injetado em cães, em doses reduzidas, estimula a secreção de ácido gástrico e de enzimas, reduz a motilidade gastrointestinal, relaxa a vesícula biliar e aumenta a secreção pancreática de bicarbonato estimulada pela secretina. Por outro lado, em doses elevadas, o PP inibe

a secreção de ácido gástrico estimulada pela pentagastrina, bem como aumenta a motilidade intestinal e inibe a secreção pancreática de enzimas, água e bicarbonato. GANONG (1998) constatou que a secreção de PP é aumentada pela ingestão de proteína, jejum, exercício e hipoglicemia aguda; por outro lado, ela é reduzida pela somatostatina e glicose intravenosa. POLAK *et al.* (1993) verificaram que a concentração do PP no plasma humano se eleva após a alimentação, sendo sua secreção mediada pelo hormônio CCK. Além da estimulação hormonal (CCK, gastrina e secretina), a secreção do PP também é estimulada pelo nervo vago (CUNNINGHAM, 1993).

O **NPY** localiza-se nos sistemas nervoso central e periférico, desempenhando a função de neurotransmissor ou neuromodulador, relacionado à noradrenalina (POLAK *et al.*, 1993). O **NPY** presente no sistema nervoso simpático está, freqüentemente, localizado nos neurônios noradrenérgicos e funciona, aparentemente, tanto como vasoconstritor quanto como co-transmissor, juntamente com a noradrenalina. O **NPY** produz vários efeitos sobre o sistema nervoso central, incluindo aumento na ingestão de alimento (REID, 1998). O **NPY** encontrado em alguns neurônios secretomotores do sistema nervoso entérico pode inibir a secreção de água e eletrólitos no intestino (KATZUNG, 1998). Também foi encontrado em células L, coexistindo com **PYY** e glicentina.

A **família VIP/secretina** contém peptídeo inibidor vasoativo (**VIP**), secretina, glucagon e peptídeo inibidor gástrico (**GIP**). Para SMITH *et al.* (1988) e REID (1998), o papel fisiológico do **VIP** como hormônio permanece incerto, porém acredita-se em que ele possa atuar como hormônio local, sendo produzido por células denominadas D_1 ou H. Esse peptídeo ocorre em terminações nervosas do intestino, a partir das quais é liberado por estímulo do vago. Assim o **VIP** age como um neurotransmissor em neurônios motores, efetuando o relaxamento à frente da onda peristáltica e o relaxamento dos esfíncteres, e em neurônios secretores, estimulando a secreção intestinal de eletrólitos e água (KATZUNG, 1998). O **VIP** também atua inibindo a secreção de ácido gástrico pelas células parietais, estimulando a secreção de insulina e glucagon pelas ilhotas pancreáticas, e estimulando a secreção de bicarbonato pelo pâncreas exócrino, além de ter efeito vasodilatador (SMITH *et al.*, 1988; POLAK *et al.*, 1993).

A **secretina**, assim como a **CCK**, age como um hormônio, sendo liberada na corrente sanguínea em resposta às soluções ácidas, gordurosas e hipertônicas provenientes do estômago que alcançam o duodeno. A secretina é liberada pelas células S presentes, principalmente, no duodeno e no jejuno proximal, estimulando a secreção de pepsinogênio pelas células principais e inibindo a de HCl pelas células parietais, além de inibir contrações nas regiões fúndica e pilórica (JOHNSON, 1991). A secretina também estimula a secreção de bicarbonato pelo pâncreas, a secreção intestinal e a liberação de insulina (POLAK *et al.*, 1993).

O **GIP** é liberado na corrente sanguínea pelas células K, presentes principalmente no duodeno e jejuno, após a ingestão de gordura (ROSS & SHAFFER, 1981; GANONG, 1998), sendo que a presença de ácidos graxos de cadeia longa no duodeno estimula a liberação de **GIP** enquanto ácidos graxos de cadeia média não o fazem (ONHEDA *et al.*, 1984). De acordo com SMITH *et al.* (1988), a secreção de **GIP** é estimulada, inicialmente, pela presença de carboidratos no duodeno, e esse peptídeo age diretamente sobre as células das ilhotas pancreáticas, potencializando a liberação de insulina estimulada pela glicose. O **GIP** é um potente inibidor da secreção de ácido gástrico e de pepsina, assim como da motilidade e do esvaziamento gástricos (TWEDT, 1987; MO & WANG, 1994). Ele também potencializa a liberação de insulina mediada pela glicose (POLAK *et al.*, 1993).

A síntese de **glucagon** começa com a formação de uma grande molécula precursora, o pré-proglucagon no

interior das células α pancreáticas. Posteriormente, essa molécula é clivada para proglucagon e para glucagon ativo, o qual é estocado em grânulos secretores e liberado por exocitose, sendo secretado na circulação portal (ALLEN, 1987). O principal fator que regula a secreção de glucagon é a baixa concentração de glicose sanguínea (CUNNINGHAM, 1993). O sistema nervoso autônomo e vários hormônios gastrointestinais regulam a secreção do glucagon pelas células α pancreáticas (SMITH *et al.*, 1988). A acetilcolina, como neurotransmissor parassimpático, estimula a liberação de glucagon via receptores colinérgicos muscarínicos, enquanto o sistema nervoso simpático estimula a liberação de glucagon por meio de receptores β adrenérgicos. A somatostatina e a insulina inibem a secreção de glucagon via controle parácrino. GANONG (1998) relatou que a **CCK** e a gastrina aumentam a secreção de glucagon, enquanto a secretina, ácidos graxos e corpos cetônicos inibem. ALLEN (1987) relatou que os principais estímulos para a secreção de glucagon incluem a ingestão de proteína e exercício físico. De acordo com DICKSON (1996), o glucagon estimula a secreção de insulina e de somatostatina, bem como aumenta a gliconeogênese, a glicogenólise e a lipólise, resultando em aumento da glicose sanguínea. Além disso, o glucagon pode diminuir o esvaziamento gástrico por mecanismos vagais.

Além do glucagon, outros peptídeos são liberados na clivagem do **pró-glucagon pancreático**, como **GRPP** (peptídeo pancreático relacionado à glicentina) e **MPGF** (fragmento maior do pro-glucagon), ambos sem função aparente; enquanto na clivagem do **pró-glucagon intestinal** resultam os seguintes peptídeos: glicentina (**EG**), oxindomodulina, peptídeo semelhante ao glucagon 1 (**GLP-1**) e peptídeo semelhante ao glucagon 2 (**GLP-2**) (HOLST, 1983; 1997). A **oxintomodulina** atua, principalmente, diminuindo a secreção ácida gástrica (HOLST, 1997). Por outro lado, **GLP-1** estimula a secreção de insulina pelas células B pancreáticas, assim como a proliferação dessas células; atua também inibindo a secreção ácida e o esvaziamento gástrico, e reduzindo a ingestão de alimento e a secreção de glucagon (DRUCKER, 2002). E **GLP-2** promove absorção de nutrientes via expansão do epitélio da mucosa ao estimular a proliferação das células das criptas e inibir a apoptose no intestino delgado (DRUCKER, 2002), e também por inibir a secreção e a motilidade gástricos e por estimular o transporte de nutrientes (BARRIN *et al.*, 2003). **GLP-1** e **GLP-2** são co-secretados das células L localizadas no intestino distal em resposta à presença de nutrientes no intestino, especialmente carboidratos e gorduras. **GLP-2** também é liberado indiretamente por estimulação neural (nervo vago) e hormonal (**GIP** e **GRP**) (BARRIN *et al.*, 2003).

O **enteroglucagon** (**EG**), também chamado glicentina, é um peptídeo secretado por células, presente na mucosa do intestino delgado, e essas células apresentam reação cruzada com o soro antiglucagon. As principais ações desse hormônio incluem estímulo à glicogenólise e à lipólise, bem como a inibição da liberação de ácido gástrico e gastrina, inibição da secreção pancreática de enzimas e de bicarbonato (SMITH *et al.*, 1988). Por outro lado, a hiperglicemia pós-prandial causada por esse hormônio, possivelmente seja um sinal para liberação de insulina em antecipação à absorção de

glicose (TWEDT, 1987). O EG apresenta ação trófica sobre a mucosa intestinal (POLAK *et al.*, 1993), além de inibir a motilidade gastrointestinal e reduzir a velocidade do trânsito (TWEDT, 1987).

A **motilina** é secretada pelas células M presentes na mucosa do intestino delgado e, atuando de modo telécrino, pode retardar o esvaziamento gástrico, iniciar a motilidade gastrointestinal e regular o tônus do esfíncter esofágico caudal (SMITH *et al.*, 1988), além de estimular a secreção de pepsina (POLAK *et al.*, 1993) e regular o padrão da motilidade intestinal no período entre as refeições (CUNNINGAM, 1993). A secreção desse hormônio é estimulada pela ação da acetilcolina CUNNINGAM (1993).

A **somatostatina** é um mensageiro químico secretado pelas células D, presentes no estômago (região do antro pilórico), intestino e pâncreas, podendo atuar de modo telécrino, parácrino e/ou neurócrino. Sua secreção é estimulada pela presença de ácido no interior do estômago, de nutrientes no intestino (glicose, aminoácidos e gordura), por neurotransmissores do sistema nervoso autônomo, além dos hormônios CCK e do glucagon pancreático (ALLEN, 1987; DICKSON, 1996). A somatostatina age, inibindo a secreção de outros hormônios, como insulina e glucagon no pâncreas, bem como a secreção dos hormônios gastrointestinais G, CCK, S, GIP, VIP, SP, PP, EG e motilina (TWEDT, 1987). A somatostatina também inibe a secreção de ácido gástrico, a motilidade gástrica e duodenal, a secreção pancreática exócrina, a contração da vesícula biliar e a absorção de nutrientes (GANONG, 1998). Também parece inibir a secreção de histamina na região do antro pilórico, ao menos no homem, cão e rato (ZAKI *et al.*, 1996). Além disso, GUNSHESKILA *et al.* (1992) verificaram que a somatostatina estimula o esôfago humano normal, em ação mediada por efeitos diretos, por ação do sistema nervoso central, ou indiretamente, inibindo a secreção de hormônios gastrointestinais que influenciam a sua atividade motora.

A **família das Taquicininas** é constituída pela substância P (SP), neurocininas e GRP/bombesina. A **substância P** é secretada por células enterocromafins (EC₂) presentes em todo trato gastrointestinal (principalmente no fundo gástrico) e por neurônios nos plexos nervosos entéricos, atuando de modo parácrino e neurócrino, respectivamente (SMITH *et al.*, 1988). Ela estimula a musculatura lisa intestinal, por meio de neurônios motores; inibe a secreção ácida do estômago e estimula a secreção de pepsina pelas células principais das glândulas gástricas, por meio de neurônios secretores (GANONG, 1998). Sua ação também implica em vasodilatação, estimulação da secreção salivar, inibição da secreção de insulina pelo pâncreas (POLAK *et al.*, 1993; REID, 1998) e estimulação da secreção intestinal, particularmente no jejuno (COUPAR & Di IULIO, 2003). Essa última função também é verificada para as **neurocininas A e B**, sendo a primeira ainda mais potente que a SP como estimulante da secreção intestinal (COUPAR & Di IULIO, 2003).

A **bombesina**, oriunda da pele de anfíbios, possui uma variedade de efeitos sobre o trato gastrointestinal de mamíferos: estimula a liberação de gastrina e a secreção de ácido gástrico, a liberação de CCK, a contração da vesícula biliar, a secreção pancreática de bicarbonato e enzimas, assim

como inibe a motilidade intestinal (SMITH *et al.*, 1988). O **peptídeo liberador de gastrina (GRP)** é denominado também de bombesina mamífera, atuando nas células G como um potente transmissor excitatório (KATZUNG, 1998).

A **neurotensina** é um peptídeo isolado inicialmente do SNC e, posteriormente, verificado no trato gastrointestinal e na corrente sanguínea (REID, 1998). A neurotensina é secretada pelas células N, encontradas principalmente no íleo. Ela atua como agente vasodilatador e inibe a secreção ácida pelas células parietais, mediada pela gastrina, mas não pela histamina. Ela também inibe a motilidade gástrica e intestinal e a liberação de insulina das ilhotas pancreáticas (SMITH *et al.*, 1988). De acordo com POLAK *et al.* (1993), esse peptídeo também estimula a glicogenólise e a liberação de glucagon. De acordo com CALAM *et al.* (1983), a neurotensina estimula a defecação por atuar principalmente na motilidade do cólon. A neurotensina também causa resposta contrátil na porção distal do íleo, no esfíncter ileocecal e no cólon proximal (ROTHSTEIN & OUYANG, 1989). Esse peptídeo pode aumentar a secreção de fluido no intestino delgado e a velocidade no trânsito intestinal em humanos (WIKLUND *et al.*, 1984). A neurotensina aumenta rapidamente a secreção de muco pelas células caliciformes do intestino humano (AUGERON *et al.*, 1992), além de participar da ativação dos mastócitos na mucosa do cólon de ratos, após estresse por imobilização (CASTAGLIVOLO *et al.*, 1996). A neurotensina também está relacionada com o crescimento do pâncreas e da porção proximal do intestino delgado em ratos (WOOD *et al.*, 1988; IZUKURA *et al.*, 1992). HERMANN *et al.* (1992) constataram que bombesina, SP e metacolina são fortes estimuladores da secreção de neurotensina em ratos, revelando uma complexa inter-relação funcional entre o sistema nervoso intramural e as células N intestinais.

A **serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT)** é um mensageiro químico derivado do triptofano, sendo sintetizado dentro do citosol e armazenado em grânulos secretores pelas células enterocromafins (SANTOS & ZUCOLOTO, 1996; RODRIGUES, 2005). A serotonina também pode estar presente no sistema nervoso central e nos neurônios serotoninérgicos do gânglio mioentérico intestinal que podem mediar reflexos locais (LI *et al.*, 2000). RACKE *et al.* (1996) verificaram que a secreção de serotonina pelas células enterocromafins (EC) ocorre, predominantemente, do lado intersticial, sendo controlada por um complexo mecanismo neuroendócrino, mediado por receptores. Adicionalmente, a serotonina é secretada em resposta a uma ampla variedade de estímulos no lume duodenal, incluindo acidificação, instilação de glicose hipertônica ou solução de sacarose, estimulação vagal, aumento da pressão intraluminal, obstrução mecânica do intestino e isquemia intestinal (LI *et al.*, 2000). As células EC são consideradas os sensores primários da glicose no lume intestinal, sendo que a liberação de serotonina, em resposta à glicose, ativa receptores sobre terminais nervosos aferentes para evocar alterações reflexas na motilidade e esvaziamento gástricos (RAYBOULD *et al.*, 2003).

A serotonina é conhecida por estimular a contração da musculatura lisa do aparelho gastroentérico e provocar a secreção exócrina (CECCARELLI *et al.*, 1995), além

de estimular os neurônios mioentéricos promovendo respostas vasodilatadoras na submucosa (VANNER, 2000). Na tentativa de inter-relacionar os sistemas nervoso e endócrino morfometricamente, BRESSAN (2003), estudando o ceco da capivara *Hydrochoerus hydrochaeris*, procurou estabelecer uma relação numérica entre as células endócrinas, particularmente as células produtoras de serotonina, e os plexos nervosos, porém essa relação não foi verificada. De acordo com TUO & ISENBERG (2003), a serotonina é um potente ativador da secreção de bicarbonato pela mucosa duodenal em camundongos, via um caminho neural colinérgico. A serotonina também está envolvida no mecanismo de emese: drogas citotóxicas evocam a liberação de 5-HT das células EC na mucosa intestinal, estimulando nervos aferentes vagais adjacentes que alcançam o centro do vômito no tronco encefálico e, conseqüentemente, induzindo o reflexo do vômito (MINAMI *et al.*, 2003).

As **endorfinas** estão presentes em terminações nervosas no estômago, duodeno e vesícula biliar, podendo ocorrer também em células endócrinas, juntamente com outros peptídeos e aminas. As endorfinas inibem a motilidade do intestino delgado de maneira semelhante à morfina; esse resultado é devido à sua combinação com receptores para opióides na musculatura lisa gastrointestinal (SMITH *et al.*, 1988). A morfina é considerada um agente anti-diarréico, por inibição da formação do AMP cíclico (AMPc) nas células da mucosa intestinal. A endorfina também inibe a formação de AMPc nas células, isso indica sua ação no intestino. Porém, a morfina apresenta outras ações sobre o intestino e, provavelmente, partilhadas com os opióides endógenos (encefalinas e endorfinas). Essa reduz a motilidade do estômago, a secreção de HCl, estimula a contração do esfíncter pilórico e aumenta o tônus do esfíncter da papila duodenal maior e também inibe a secreção pancreática e biliar, assim como a contração vesicular (POLAK *et al.*, 1993). As ações dos peptídeos opióides no trato gastrointestinal incluem a modulação de neurotransmissores e a regulação de secreções neuroendócrinas (TWEDT, 1987). KATZUNG (1998) relatou que as **encefalinas** e peptídeos opióides relacionados, presentes em alguns neurônios secretomotores e interneurônios do sistema nervoso entérico, parecem inibir a liberação de acetilcolina e, portanto, o peristaltismo, podendo também estimular a secreção das glândulas intestinais.

As **prostaglandinas** (PG) são derivadas de ácidos graxos encontrados nas membranas celulares de vários tipos de células como os enterócitos, sendo encontradas também no sistema nervoso. As PG parecem exercer seus efeitos por meio da modulação de reações mediadas pelo AMPc (GANONG, 1998). As PGs são produzidas por quase todos os tecidos do corpo, sendo que algumas causam vasoconstrição, enquanto outras atuam como agentes vasodilatadores (GUYTON & HALL, 1996). Algumas PGs diminuem a secreção ácida gástrica e estimulam a secreção de muco gástrico, o que inibe a formação de úlceras pépticas em animais experimentais; enquanto outras PGs aumentam a motilidade e secreção do intestino delgado (DICKSON, 1996). De acordo com BANKS (1992), os efeitos biológicos das PGs manifestam-se localmente, uma vez que o fígado e os rins desativam rapidamente essas substâncias.

Outros mensageiros químicos foram descobertos

recentemente, presentes em células endócrinas na mucosa gastrointestinal e/ou em neurônios no sistema nervoso. O peptídeo **galanina** no sistema nervoso central e periférico (POLAK *et al.*, 1993), a **xenina** em células gástricas produtoras de GIP (células K); a **grelina** em células gástricas denominadas P/D₁ (RINDI *et al.*, 2004), a **orexina A** em células enterocromafins do estômago e intestino delgado, coexistindo com a serotonina (SANCHEZ & BURREL, 2002), são alguns dos mensageiros descobertos recentemente.

Comentários

Apesar dos inúmeros estudos sobre o sistema gastroenteropancreático, ainda há muitas incógnitas a ser descobertas. Pouco se sabe sobre alguns peptídeos regulatórios do TGI, principalmente os descobertos recentemente. Pesquisas têm demonstrado a presença de células endócrinas no esôfago e no fígado, mas pouco se conhece sobre os efeitos de suas secreções sobre os processos fisiológicos da digestão. A presença de células endócrinas na cavidade bucal e faríngea e suas implicações funcionais também precisam ser pesquisadas. Os estímulos que resultam na liberação dos mensageiros químicos, assim como os mecanismos envolvidos na atuação dos mesmos precisam ser mais bem entendidos. A inter-relação das células GEP com neurônios, principalmente do sistema nervoso entérico, como forma de regulação local dos eventos digestivos ainda é pouco conhecida. Enfim, muitos dados precisam ser reunidos para desvendar a complexidade do controle neuroendócrino responsável pela regulação dos eventos secretomotores envolvidos na digestão e, assim, propiciar pesquisas específicas visando ao uso terapêutico de mensageiros químicos em disfunções gastrointestinais.

Referências

- ALLEN, T. A. The endocrine pancreas. In: DRAZNER, F. H. *Small animal endocrinology*. New York: Churchill Livingstone, 1987. 508 p.
- AUGERON, *et al.* Neutensin and neuromedin N stimulate mucin output from human goblet cells (Cl.16E) via neutensin receptors. *Am. J. Physiol.* v. 262, n. 3, p. 470-476, 1992.
- BANKS, W. J. *Histologia veterinária aplicada*. São Paulo: Manole, 1992. 629 p.
- BLACKMORE, C. G *et al.* Measurement of secretory vesicle pH reveals intravesicular alkalinization by vesicular monoamine transporter type 2 resulting in inhibition of prohormone cleavage. *Journal of Physiology*. v. 531, p. 605-617, 2001.
- BRESSAN, M. S. *Aspectos anatomo-histológicos e neuroendócrinos do ceco da capivara Hydrochoerus hydrochaeris Linnaeus, 1766 (Mammalia, Rodentia)*. 2003. 56 f. Dissertação (Mestrado em Veterinária, Setor de Morfologia)- Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2003.
- BUCHAN, A. M. J. Nutrient Tasting and Signaling Mechanisms in the Gut. III. Endocrine cell recognition of luminal nutrients. *Am. J. Physiol.* 277 (*Gastrointest. Liver Physiol.* 40): p. 1103-1107, 1999.
- BURRIN, D. G.; STOLL, B.; GUAN, X. Glucagon-like peptide 2 function in domestic animals. *Domestic Animal Endocrinology*. v. 24, n. 2, p. 103-122, Mar. 2003.

- CALAM, J.; UNWIN, R.; PEART, W. S. Neurotensin stimulates defaecation. *Lancet*, v. 2, 1, n.8327, p. 737-738, 1983.
- CASTAGLIVOLO, I. *et al.* A neurotensin antagonist, SR 48692, inhibits colonic responses to immobilization stress in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 29, n. 22, p. 12611-5, 1996.
- CASTRO, F. C. *et al.* Caracterização histológica e detecção de células endócrinas no estômago de peixes de água doce, com diferentes hábitos alimentares. *Biotemas*, v. 16, n. 2, p. 105-130, 2003.
- CECCARELLI, P.; PEDINI, V.; GARGIULO, M. Serotonin-containing cells in the horse gastrointestinal tract. *Anat. Histol. Embryol.* v. 24, p. 97-99, 1995.
- COUPAR, I. M.; DI IULIO, J. L. Effects of tachykinins and 5-hydroxytryptamine on intestinal secretion. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* v. 30, n. 10, p. 764-768, Oct. 2003.
- CUNNINGHAM, J. G. *Tratado de fisiologia veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. 454 p.
- DAYAL, Y.; DELELLIS, R. A.; WOLF, H. J. Hiperplastic lesion of the gastrointestinal endocrine cells. *Am. J. Surg. Pathol.* v. 11, p. 87, 1987.
- DICKSON, W. M. Glândulas endócrinas. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. *Fisiologia dos animais domésticos*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 856 p.
- DRUCKER, D. J. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology*, v. 122, n. 2, p. 531-544, Febr. 2002.
- FALKMER, S. Phylogeny and Ontogeny of the Neuroendocrine Cells of the Gastrointestinal Tract. *Gastrointestinal Hormone in Medicine*. v. 22, n. 4, Dec. 1993.
- FEYTER, F. *Über diffuse endokrine epitheliale Organe*. Barth: Leipzig, 1938.
- FONSECA, C. C. *Identificação imunocitoquímica e ultraestrutural das células produtoras de glucagon no pâncreas e nas mucosas do corpo do estômago, do íleo e do cólon durante o desenvolvimento do gambá Didelphis albiventris, LUND, 1841 (Marsupialia)*. 180 f. Tese (Doutorado em Morfologia Animal, Setor de Morfologia)-Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1996.
- FUJITA, T. Insulo-acinar portal system in the horse pancreas. *Arch. Histol. Jpn.* v. 35, p. 161-171, 1973.
- FUJITA, T.; KOBAYASHI, S. Structure and Function of Gut Endocrine Cells. *Int. Rev. Cytol. Suppl.* 6, p. 187-233, 1977.
- FURNESS, J. B.; KUNZE, W. A. A.; CLERC, N. Nutrient tasting and Signaling Mechanisms in the Gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am. J. Physiol.* 277 (*Gastrointest. Liver Physiol.* 40): G922-G928, 1999.
- GANONG, W. F. *Fisiologia Médica*. 17. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 578 p.
- GRANNER, D. K. Gastrointestinal hormones. In: *Haper's Biochemistry*. Editores R. K. Murray; D.K. Granner; P. A. Mayes e V. W. Rodwell; 21st edition, 1988, p. 564-569.
- GRIMELIUS, L.; WILANDER, E. Silver stains in the study of endocrine cells of the gut and pancreas. *Invest. Cell. Pathol.* v. 3, p. 3-12, 1980.
- GUNSHESKILA, L. A. *et al.* Somatostatin stimulation of the normal esophagus. *American Journal of Surgery*, v. 163, n. 1, p. 59-62, 1992.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 1014 p.
- HASSAN, G.; SHAFI, M. Diffuse endocrinology the (APUD-system) anatomical, histological and clinical perspectives. *JK-Practitioner*. v. 9, n. 4, p. 260-261, Oct-Dec. 2002.
- HEIDENHAIN, R. Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen. *Arch. Mikrosk. Anat.* v. 6, p. 368, 1870.
- HERMANN, C. *et al.* Cooperative effects of bombesin, substance P and methacholine on the release of intestinal neurotensin in rats. *Regl. Pept.* v. 23, 37, n. 2, p. 123-34, 1992.
- HOLST, J. J. Enteroglucagon. *Annu. Rev. Physiol.* v. 59, p. 257-71, 1997.
- _____. Gut Glucagon, Enteroglucagon, Gut Glucagonlike Immunoreactivity, Glicentin – Current Status. *Gastroenterology*, v. 84, p. 1602-13, 1983.
- HUDSON, N. P. H.; PEARSON, G. T.; MAYHEW, I. G. Tissue Culture of the Enteric Nervous System from Equine Ileum. *Veterinary Research Communications*. v. 24, p. 299-307, 2000.
- ITO, H. *et al.* Ontogeny of gastroenteropancreatic (GEP) endocrine cells in mouse and porcine embryos. *Nippon juigaku Zasshi*, v. 50, n. 1, p. 99-110, 1988.
- IZUKURA, M. *et al.* Neurotensin augments intestinal regeneration after small bowel resection in rats. *Ann. Surg.* v. 215, n. 5, p. 520-526, 1992.
- JOHNSON, L. R. *Gastrointestinal Physiology*. 4. ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1991. 176 p.
- KATZUNG, B. G. Introdução à farmacologia autonômica. In: _____. *Farmacologia básica & clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 854 p.
- LANGLEY, K. The neuroendocrine concept today. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 733, p. 1-17, 1994.
- LI, Y. *et al.* Serotonin released from intestinal enterochromaffin cells mediates luminal non-cholecystokinin-stimulated pancreatic secretion in rats. *Gastroenterology*. v. 118, p. 1197-1207, 2000.
- MINAMI, M. *et al.* Pharmacological aspects of anticancer drug-induced emesis with emphasis on serotonin release and vagal nerve activity. *Pharmacol. Ther.* v. 99, n. 2, p. 149-65, 2003.
- MO, J. Z.; WANG, C. D. Effects of the gut hormones on gastric-emptying. *Biomdical Research-Tokyo*, v. 15, n. 2, p. 127-131, 1994.
- MONTUEGA, L. M. *et al.* The diffuse endocrine system: from embryogenesis to carcinogenesis. *Prog. Histochem. Cytochem.* v. 38, n. 2, p. 155-272, 2003.
- MUTOH, H. *et al.* Review article: transcriptional events controlling the terminal differentiation of intestinal endocrine cells. *Alimentary Pharmacology and therapeutics*. v. 14, suppl.1, p. 170-175, Apr. 2000.
- ONHEDA, A.; KOBAYASHI, T.; NIHEI, J. Response of gastric inhibitory polypeptide to fat ingestion in normal dogs. *Reg. Pept.* v. 8, n. 2, p. 123-130, 1984.
- PEARSE A. G. E. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C-cells and calcitonin. *Proc Roy Soc B*, v. 170, p. 71-80, 1968.

- _____. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. v. 17, p. 303-313, 1969.
- PEREIRA, J. G. *et al.* Estudo histológico e histoquímico do esôfago do muçua *Kinosternon scorpioidis* LINNAEUS, 1766 (RAPTLIA, CHELONIA, KINOSTERNIDAE). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ZOOLOGIA, 23, 2000, Cuiabá. *Anais...* Cuiabá: SBZ, 2000.
- PERKINS, A.; GOY, M. F.; LI, Z. Uroguanylin is expressed by enterochromaffin cells in the rat gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. v. 113, n. 3, p. 1036-1038, 1997.
- POLAK, J. M. *et al.* Hormônios gastrointestinais. In: DANI, R.; CASTRO, L. P. *Gastroenterologia clínica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v. 2, p. 1107-2015, 1993.
- PUZRYEV, A. A.; IVANOVA, V. F.; KOSTIUKOVICH, S. V. Regularities of cytogenesis in the enocrine gastroenteropancreatic system in vertebrates. *Morfologiya*. v. 124, n. 4, p. 11-19, 2003.
- RACKE, K. *et al.* Regulation of 5-HT release from enterochromaffin cells. *Behav. Brain. Res.* v. 73, n. 1-2, p. 83-87, 1996.
- RAYBOULD, H. E. *et al.* Expression of 5-HT₃ receptors by extrinsic duodenal afferents contribute to inhibition of gastric emptying. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* v. 284, n. 3, p. G367-72, mar. 2003.
- REHFELD, J. F. The New Biology of Gastrointestinal Hormones. *Physiol. Rev.* v. 78, p. 1087-1108, 1998.
- REID, I. A. Peptídios vasoativos. In: KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica & clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 854 p.
- RINDI, G. *et al.* Targeted ablation of secretin-producing cells in transgenic mice reveals a common differentiation pathway with multiple enteroendocrine cell lineages in the small intestine. *Development Cambridge*. v. 126, n. 18, p. 4149-4156, Sept. 1999.
- RINDI, G. *et al.* The "normal" endocrine cell of the gut changing concepts and new evidences. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* v. 1014, p. 1-12, 2004.
- RODRIGUES, S. S. *Aspectos anátomo-histológicos e neuro-endócrinos do intestino delgado da capivara Hydrochoerus hydrochaeris Linnaeus, 1766 (Mammalia, Rodentia, Hydrochaeridae)*. 2005. 94 f. Dissertação (Mestrado em Morfofisiologia de Animais Domésticos e Silvestres, Setor de Morfologia)- Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2005.
- ROSS, S. A.; SHAFFER, E. A. The importance of triglyceride hydrolysis for the release of gastric inhibitory polypeptide. *Gastroenterology*, v. 80, n. 1, p. 108-111, 1981.
- ROTH, K. A.; GORDON, J. I. Spatial differentiation of the intestinal epithelium: Analysis of enteroendocrine cells containing immunoreactive serotonin, secretin, and substance P in normal and transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. v. 87, p. 6408-6412, 1990.
- ROTHSTEIN, R. D.; OUYANG, A. Mechanism of action of neurotensin at the ileocecal sphincter region. *Life Sci*. v. 45, n. 16, p. 1475-1482, 1989.
- SANCHEZ, M. M. J.; BURREL, M. A. Immunocytochemical detection of orexina A in endocrine cells of the developing mouse gut. *J. Histochem. Cytochem.* v. 50, n. 1, p. 63-69, Jan. 2002.
- SANTOS, G. C.; ZUCOLOTO, S. Células endócrinas gastrointestinais: breve histórico e principais métodos de identificação à microscopia óptica. *Arq. Gastroenterol.* v. 33, n. 1, p. 36-43, 1996.
- SCHONHOFF, S. E.; GIEL-MOLONEY, M.; LEITER, A. B. Minireview: Development and Differentiation of Gut Endocrine Cells. *Endocrinology*. v. 145, n. 6, p. 2639-2644, 2004.
- SJÖLUND, K. *et al.* Endocrine cells in human intestine: an immunocytochemical study. *Gastroenterology*. v. 85, p. 1120-1130, 1983.
- SMITH, E. L. *et al.* *Bioquímica de mamíferos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. 620 p.
- SOLCIA, E.; CAPELLA, C.; SESSA, F. Gastric carcinoids and related endocrine growths. *Digestion*, v. 35, p. 3-22, 1986.
- SZURSZEWSKI, J. H.; ERMILOV, L. G.; MILLER, S. M. Prevertebral ganglia and intestinofugal afferent neurons. *Gut*. v. 51 (suppl 1), p. i6-i10, 2002.
- SWENSON, M. J.; REECE, W. O. *Dukes. Fisiologia dos animais domésticos*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 856 p.
- TUO, B. G.; ISENBERG, J. I. Effect of 5-hydroxytryptamine on duodenal mucosal bicarbonate secretion in mice. *Gastroenterology*, v. 125, n. 3, p. 805-814, Sep. 2003.
- TWEDT, D. C. Gastrointestinal peptide hormones. In: DRAZNER, F. H. *Small animal endocrinology*. New York: Churchill Livingstone, 1987. 508 p.
- VANNER, S. Myenteric neurons activate submucosal vasodilator neurons in guinea pig ileum. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* v. 279, p. 380-387, 2000.
- VELÁSQUEZ, J. C. C. *Estudos histológico e histoquímico dos órgãos do tubo digestivo, fígado e pâncreas de capivaras adultas Hydrochoerus hydrochaeris Linnaeus, 1766 (Mammalia, Rodentia, Hydrochaeridae)*. 2001. 132 f. Tese (Mestrado em Morfofisiologia de Animais Domésticos e Selvagens, Setor de Morfologia)- Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2001.
- WANG, R. A.; CAI, W. Q.; SU, H. C. Immunohistochemical localization and distribution of cholecystokinin octapeptide in porcine, rat and guinea pig intestinal tract. *Acta Zoologica Sinica*, v. 41, n. 2, p. 181-184, 1995.
- WIKLUND, B.; LILJEQVIST, L.; ROKAEUS, A. Neurotensin increases net fluid secretion and transit rate in the small intestine of man. *Regul. Pept.* v. 8, n.1, p. 33-39, 1984.
- WOOD, J. G. *et al.* Neurotensin stimulates growth of small intestine in rats. *Am. J. Physiol.* v. 255, n. 6, p. G813-817, 1988.
- YANG, Q. *et al.* Requirement of Math 1 for secretory cell lineage commitment in the mouse intestine. *Science Washington D C*. v. 294, n. 5549, p. 2155-2158, Dec. 2001.
- ZAKI, M. *et al.* Somatostatin receptor subtype 2 mediates inhibition of gastrin and histamine secretion from human, dog, and rat antrum. *Gastroenterology*, v. 11, n. 4, p. 919-924, 1996.

Recebido para publicação em 04/05/2005
 Received for publication on 04 May 2005
 Recibido para publicación en 04/05/2005
 Aceito para publicação em 02/08/2005
 Accepted for publication on 02 August 2005
 Acepto para publicación en 02/08/2005