

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
MESTRADO EM NEUROCIÊNCIAS E COMPORTAMENTO

**IDENTIFICAÇÃO FUNCIONAL DE SUBTIPOS DE RECEPTORES
SEROTONÉRGICOS 5-HT_{1a}, 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} e 5-HT₃ NO CONTROLE
NEURAL DA INGESTÃO DE ALIMENTO E DE ÁGUA EM POMBOS
(*Columba livia*)**

SÉRGIO MURILO STEFFENS

FLORIANÓPOLIS, FEVEREIRO DE 1999.

SÉRGIO MURILO STEFFENS

**IDENTIFICAÇÃO FUNCIONAL DE SUBTIPOS DE RECEPTORES
SEROTONÉRGICOS 5-HT_{1a}, 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} e 5-HT₃ NO CONTROLE
NEURAL DA INGESTÃO DE ALIMENTO E DE ÁGUA EM POMBOS
(*Columba livia*)**

**Dissertação apresentada à Universidade
Federal de Santa Catarina, para obtenção do
grau de *Mestre em Neurociências e
Comportamento*.**

Orientadora: Prof^a Dr^a Marta Aparecida Paschoalini

FLORIANÓPOLIS, FEVEREIRO DE 1999.

“IDENTIFICAÇÃO FUNCIONAL DE SUBTIPOS DE RECEPTORES
SEROTONÉRGICOS 5-HT_{1a}; 5HT_{2a}/HT-HT_{2c} E 5-HT₃ NO CONTROLE
NEURAL DA INGESTÃO DE ALIMENTO E DE ÁGUA EM POMBOS”

SÉRGIO MURILO STEFFENS

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de

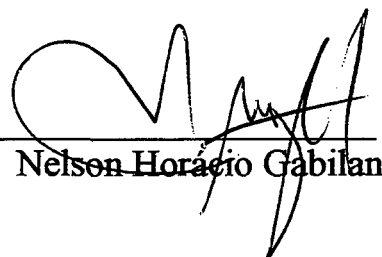
MESTRE EM NEUROCIÊNCIAS E COMPORTAMENTO

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

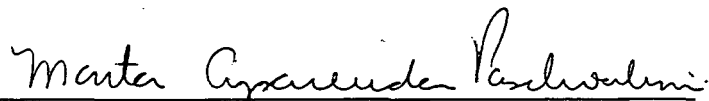
Orientadora


Marta Aparecida Paschoalini


Coordenador do Curso


Nelson Horácio Gabilan

Banca Examinadora


Marta Aparecida Paschoalini (Presidente)


Adelina Martha dos Reis


Moacir Serralvo Farias

Aos meus pais, Elísio Steffens e Olga Meurer Steffens, meu especial carinho e eterna gratidão.

***À Prof^a Dr^a Marta Aparecida Paschoalini,
orientadora e amiga, exemplo de capacidade,
pelo incentivo e disponibilidade em me ajudar
nas dificuldades, sem os quais não seria
possível a realização deste trabalho.***

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. José Marino Neto, pela convivência, pelos auxílios e sugestões na elaboração deste trabalho.

Aos colegas e amigos da Divisão de Tocoginegologia do HU/UFSC e Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HRSJ, pelo incentivo constante.

À amiga Lúcia Andréia Zanette Ramos Zeni, pelo convívio e bons momentos passados no Laboratório de Fisiologia do CCB/UFSC.

A Janaina das Neves, pelo companheirismo e cumplicidade compartilhados.

Ao Sr. João Francisco Vaz Sepetiba, pela revisão do texto.

Aos funcionários do Laboratório de Fisiologia, CCB/UFSC, pelo auxílio e ensinamentos técnicos durante a fase experimental.

Ao Sr. Nivaldo Manuel Vicente, secretário do Curso de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento.

Aos familiares, aos amigos, e a todas as pessoas não mencionadas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	xiii
INTRODUÇÃO.....	1
MATERIAL E MÉTODOS.....	18
1. ANIMAIS.....	19
2. IMPLANTAÇÃO DE CÂNULAS-GUIA NO VENTRÍCULO CEREBRAL LATERAL.....	19
3. ESQUEMA ALIMENTAR.....	20
4. ADMINISTRAÇÃO DAS DROGAS POR VIA i.c.v.....	21
5. ESQUEMA EXPERIMENTAL.....	21
6. REGISTRO COMPORTAMENTAL.....	22
7. DROGAS ADMINISTRADAS POR VIA i.c.v.....	23
8. REGISTRO ALIMENTAR.....	23
9. HISTOLOGIA.....	24
10. ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	24
RESULTADOS.....	25
1. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE 8-OH-DPAT SOBRE A INGESTÃO E ALIMENTO EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.....	26
1a. Efeito da administração i.c.v. de 8-OH-DPAT sobre a ingestão de alimento em pombos saciados	26
1b. Efeito da administração i.c.v. de 8-OH-DPAT sobre a ingestão de alimento em pombos em jejum de 24 horas.....	27
2. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE 8-OH-DPAT SOBRE A INGESTÃO DE ÁGUA EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.....	30
2a. Efeito da administração i.c.v. de 8-OH-DPAT sobre a ingestão de água em pombos saciados.....	30
2b. Efeito da administração i.c.v. de 8-OH-DPAT sobre a ingestão de água em pombos em jejum de 24 horas.....	31
3. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE 8-OH-DPAT SOBRE AS POSTURAS TÍPICAS DE SONO EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.....	34

4. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE DOI SOBRE A INGESTÃO DE ALIMENTO EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.....	37
4a. Efeito da administração i.c.v. de DOI sobre a ingestão de alimento em pombos saciados.....	37
4b. Efeito da administração i.c.v. de DOI sobre a ingestão de alimento em pombos em jejum de 24 horas.....	38
5. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE DOI SOBRE A INGESTÃO DE ÁGUA EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.....	41
5a. Efeito da administração i.c.v. de DOI sobre a ingestão de água em pombos saciados.....	41
5b. Efeito da administração i.c.v. de DOI sobre a ingestão de água em pombos em jejum de 24 horas.....	42
6. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE DOI SOBRE AS POSTURAS TÍPICAS DE SONO EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.....	45
7. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE QUIPAZINA SOBRE A INGESTÃO DE ALIMENTO EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.....	47
7a. Efeito da administração i.c.v. de quipazina sobre a ingestão de alimento em pombos saciados.....	47
7b. Efeito da administração i.c.v. de quipazina sobre a ingestão de alimento em pombos em jejum de 24 horas.....	48
8. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE QUIPAZINA SOBRE A INGESTÃO DE ÁGUA EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS	51
8a. Efeito da administração i.c.v. de quipazina sobre a ingestão de água em pombos saciados.....	51
8b. Efeito da administração i.c.v. de quipazina sobre a ingestão de água em pombos em jejum de 24 horas	52
9. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE QUIPAZINA SOBRE AS POSTURAS TÍPICAS DE SONO EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS	55
DISCUSSÃO.....	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76

RESUMO

O presente trabalho descreve uma série de experimentos realizados com o objetivo de identificar a função de subtipos de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1a}, 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} e 5-HT₃ no controle da ingestão de alimento e de água em aves. Foram utilizados pombos adultos (*Columba livia*) saciados e privados de alimento por 24 h e tratados por via intracerebroventricular (i.c.v.) com três diferentes agonistas de receptores serotoninérgicos: 8-OH-DPAT (8-Hidroxidipropilaminotetralina HBr - agonista de receptor 5-HT_{1a}) nas doses de 6, 30 e 60 nmol, DOI (Hidroclorato de 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina – agonista de receptores 5-HT_{2a}/5-HT_{2c}) nas doses de 28 e 56 nmol e Quipazina (Dimaleato de n-Metilquipazina – agonista de receptor 5-HT₃), além da administração de serotonina (5-HT, 155 nmol) e solução de ácido ascórbico a 1% (1µl). Cada animal recebeu uma injeção i.c.v. de ácido ascórbico, 5-HT ou uma das doses dos diferentes agonistas, com um intervalo de 7 dias entre os tratamentos. Durante 1 h após o tratamento, foram registradas as latências e as durações das respostas de ingestão de alimento, ingestão de água e das posturas típicas de sono. Ao final de 1 h de observação, o consumo de alimento e de água foi mensurado pela diferença entre a quantidade final e inicial. Os dados mostram que a administração i.c.v. de 5-HT em pombos saciados não modificou a ingestão de alimento, mas aumentou a latência para iniciar essa resposta, sem alterar a sua duração total. Nas aves realimentadas após jejum de 24 h, a injeção i.c.v. de 5-HT provocou uma redução no consumo de alimento, acompanhada por uma grande elevação na latência para iniciar consumo de alimento e por uma redução na duração total dessa resposta. Após a injeção i.c.v. de 5-HT, tanto no grupo de aves saciadas, como nas aves submetidas a jejum de 24 h ocorreu uma antecipação das posturas típicas de sono, com duração elevada. Esse quadro sugere que a 5-HT estivesse antecipando o sono pós-prandial, um dos comportamentos que faz parte da seqüência pós-prandial, sendo esse um indicador da saciedade. A injeção i.c.v. de 8-OH-DPAT desencadeou uma importante resposta hiperfágica, independentemente do estado nutricional, acompanhada por um

aumento na duração total dessa resposta e uma redução na latência para iniciar o consumo de alimento nas aves saciadas. O tratamento com 8-OH-DPAT, também provocou uma antecipação dos sinais de sono e um acréscimo na duração total dessa resposta. A administração i.c.v. de ambas as doses DOI (28 e 56 nmol) nas aves saciadas não provocou alteração no consumo de alimento. Houve, apenas, um aumento na latência para iniciar o consumo de alimento, sem alterar a duração total dessa resposta. As posturas típicas de sono, também mostraram uma antecipação no início de suas exhibições, acompanhadas por uma elevação em sua duração total. Nas aves realimentadas após jejum de 24 h, somente quando se administrou a dose de 56 nmol, ocorreu uma redução na duração e na quantidade de alimento ingerido. Nesse caso, nenhuma das aves exibiu as posturas típicas de sono. A injeção i.c.v. de quipazina nas aves saciadas não provocou modificações no consumo de alimento em nenhuma das doses utilizadas, porém ocorreu um aumento na latência para iniciar a resposta de ingestão de alimento, sem alterar a duração total dessa resposta. Nesse mesmo grupo de aves, a injeção i.c.v. de quipazina, em todas as doses empregadas, não provocou alterações na latência e na duração total das posturas de sono. Nas aves realimentadas após jejum de 24 h, todas as doses utilizadas de quipazina, nesse estudo, provocaram uma ligeira redução na quantidade de alimento ingerido, mantendo inalterada a latência para iniciar o consumo de alimento e desencadeando uma redução na duração total dessa resposta. Em relação às posturas típicas de sono, a injeção i.c.v. de quipazina em todas as doses, provocou uma redução na latência e uma elevação na duração total dessa resposta. No conjunto, os efeitos observados pela injeção i.c.v. de 5-HT e 8-OH-DPAT em pombos saciados e em jejum de 24 h sugerem que nas aves saciadas existiria uma liberação predominante de serotonina na fenda sináptica. Quando ocorresse uma redução na liberação de 5-HT provocada pela administração central de 8-OH-DPAT ou pelo jejum, as aves poderiam antecipar a refeição e/ou aumentar a quantidade de

alimento ingerido. Além disso, os dados obtidos com 5-HT e 8-OH-DPAT em aves, também sugerem a participação de outros subtipos de receptores serotoninérgicos localizados em membranas de neurônios pós-sinápticos. Dessa forma, um aumento da atividade serotoninérgica pós-sináptica poderia induzir uma redução no consumo de alimento nessas aves. De maneira geral, pode-se sugerir que o efeito hipofágico da 5-HT dependeria de sua interação com receptores pós-sinápticos 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} e 5-HT₃, uma vez que a hipofagia provocada pela administração central de DOI em pombos submetidos ao jejum, pode estar associada à hiperatividade, e a quipazina pode provocar uma alteração na discriminação visual, impedindo a localização correta dos recipientes com ração e água.

Quanto à ingestão de água, a injeção i.c.v. de 5-HT provocou uma acentuada resposta dipsogênica em pombos saciados ou realimentados após jejum de 24 horas. Essa resposta foi acompanhada por uma redução em sua latência e um aumento em sua duração total. A administração i.c.v. de todas as doses utilizadas de 8-OH-DPAT em aves saciadas provocou uma elevação no consumo de água, acompanhada por uma redução na latência para iniciar essa resposta e um aumento na sua duração total, no entanto, a intensidade dessa resposta foi de menor intensidade que aquela provocada pela 5-HT. Nas aves submetidas ao jejum por 24 h, apenas a dose de 30 nmol de 8-OH-DPAT desencadeou uma resposta dipsogênica com intensidade, latência e duração semelhantes às aquelas desencadeadas pela serotonina. Esse dado pode sugerir que o controle serotoninérgico sobre a ingestão de água em pombos pode incluir um tônus tônico inibitório, sendo essa influência modificada pelas condições nutricionais do animal. A administração i.c.v. de ambas as doses de DOI (28 e 56 nmol) nas aves saciadas desencadeou um aumento no consumo de água, acompanhado por um decréscimo na latência para iniciar essa resposta e por uma elevação em sua duração total. Nas aves privadas de alimento por 24 h, somente a injeção i.c.v. da dose intermediária de DOI (56

nmol) desencadeou um discreto efeito dipsogênico, no entanto, não houve alterações na latência e na duração total dessa resposta. É possível que a hiperatividade provocada por essas doses de DOI, tenham interferido com a resposta dipsogênica. A administração i.c.v. de quipazina nas aves saciadas não alterou significativamente o consumo de água, embora nenhuma das aves tratadas com a menor dose dessa droga (2,25 nmol) tenha ingerido água. As demais doses provocaram um aumento na latência para iniciar a ingestão hídrica, sem afetar a duração total dessa resposta. Nas aves submetidas ao jejum, apenas a injeção i.c.v. de quipazina na dose de 4,5 nmol provocou um aumento na ingestão de água, embora tenha ocorrido um acréscimo na latência para seu início e não tenha alterado a sua duração total. As demais doses de quipazina não provocaram alterações no volume de água ingerido e na duração total dessa resposta, embora tenha ocorrido um aumento na latência para iniciar a ingestão hídrica. O retardo na latência, para iniciar o consumo de água observado após o tratamento com quipazina, talvez possa ser explicado pela alteração da discriminação visual desencadeada por essa droga, prejudicando, assim, a localização do bebedouro. Por outro lado, o aumento no consumo de água desencadeado pela administração central de quipazina nas aves em jejum possa ser um efeito específico de sua ligação com receptores 5-HT₃. Esses dados sugerem que o controle serotoninérgico sobre a ingestão de água, além de envolver a participação de receptores pré-sinápticos 5-HT_{1a}, também necessita da presença de receptores pós-sinápticos 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} e 5-HT₃; indicam, também, que essa influência pode ser modificada de acordo com as condições nutricionais do animal.

ABSTRACT

This paper describes a series of experiments carried out with the aim of identifying the function of subtypes of 5-HT receptors 5-HT_{1a}, 5HT_{2a}/5-HT_{2c} and 5/HT₃ in the control of food and water intake in pigeons. Adult pigeons (*Columba livia*) were utilized, some satiated and others deprived of food for 24 hrs and treated via intracerebroventricular (i.c.v) with three different agonists of 5-HT receptors: 8-OH-DPAT (8-Hydroxydipropylaminotetralin HBr – agonist of 5-HT_{1a}-receptor) in doses of 6, 30 and 60 nmol, DOI (2.5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine hydrochloride - agonist of 5-HT_{2a}/5HT_{2c}-receptor) in doses of 28 and 56 nmol and quipazine (N-Methylquipazine dimaleate – agonist of 5-HT₃- receptor), in addition to administering serotonin (5-HT, 155nmol) and an ascorbic acid solution at 1% (1μl). Each animal received an i.c.v. injection of ascorbic acid, 5-HT or one of the doses of the different agonists, with a seven-day interval between treatments. For an hour after the treatment, the latencies and duration of the responses to the to the food and water intake were registered, as well as typical sleeping postures. At the end of an hour of observation, food and water consumption was measured by the difference between the beginning and final quantity. The data show that administering 5-HT i.c.v. in satiated pigeons did not modify food intake, but increased the latency for beginning this reaction, with no alteration in the total duration. In pigeons re-fed after a 24-hour fast, the injection of 5-HT i.c.v. provoked reduced food consumption, accompanied by a great rise in latency for beginning food consumption and by a reduction of the total duration of this reaction. After the injection of 5-HT i.c.v., both in the group of satiated pigeon, and the pigeons undergoing a 24-hour fast, there was an anticipation of typical sleeping postures, with a longer duration. This conjunction of factors suggests that the 5-HT might anticipate after-meal sleep, one kind of behavior that is part of post-meal sequence, which may indicate satiety. The injection of 8-OH-DPAT i.c.v. released an important hyperphagic reaction, regardless of the nutritional state, accompanied by an increase in the total duration of that response and a reduction in the latency for beginning

food consumption in satiated pigeons. Treatment with 8-OH-DPAT also provoked an anticipation in the signs of sleep and an increase in the total duration of this response. The administration of i.c.v. of DOI (both of 28 and 56 nmol) in satiated pigeons caused no alteration in food consumption. There was only an increase in latency to begin food consumption, with no alteration in the total duration of this response. An anticipation of typical sleep postures was also shown, along with an increase in their total duration. In re-fed pigeons after a 24-hour fast, only after a dose of 56 nmol, a reduction took place in the duration and quantity of food intake. In this case, none of the pigeons showed typical sleeping postures. The i.c.v. injection of quipazine in satiated pigeon caused no modifications in food consumption in any of the doses utilized, although there was an increase in latency for beginning the response to food intake, without altering the total duration of this response. In this same group of pigeons, the i.c.v. injection of quipazine in all the doses employed, caused no alterations in the latency and total duration of sleeping postures. In the pigeon re-fed after a 24-hour fast, all the doses of quipazine utilized in this study, caused a slight reduction in the quantity of food intake, latency unaltered and decrease in the total duration of that response. Concerning typical sleeping postures, the i.c.v. injection of quipazine in all doses caused a reduction in latency and an increase in the total duration of that response. On the whole, the effects observed by the i.c.v. injection of 5-HT and 8-OH-DPAT in satiated pigeons and those on a 24-hour fast, suggest that in satiated pigeons, there might be a predominant release of serotonin in the synaptic slot. When there is a reduction in the release of 5-HT caused by the central administration of 8-OH-DPAT or by fast, the pigeons could anticipate a meal and/or increase the quantity of food intake. Furthermore, the data obtained with 5-HT and 8-OH-DPAT in fowls, also suggest the participation of other subtypes and 5-HT receptors located the membranes of post-synaptic neurons. In this way, an increase in post-synaptic serotonergic activity could induce a reduction in food consumption in these pigeons. In general, it can be suggested

that the hypophagic effect of 5-HT might depend on the interaction with post-synaptic 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} and 5-HT₃ receptors, inasmuch as the hypophagia by the central administration of DOI in fasting pigeons, might be associated with hyperactivity and quipazine could cause an alteration in visual discrimination, making it impossible to locate correctly receptacles for rations and water.

Regarding water intake, 5-HT i.c.v. injection caused an accentuated dipsogenic response in satiated pigeons or in those re-fed after a 24-hour fast. This reaction was accompanied by a reduction in its latency and an increase in its total duration. The i.c.v. administration of all the 8-OH-DPAT doses in satiated pigeons caused an increase in water consumption, coupled with a reduced latency for beginning this response and an increase in total duration, although the intensity of the response was less than that caused by 5-HT. In the pigeons on a 24-hour fast, only the 30 nmol dose of 8-OH-DPAT brought on a dipsogenic response, with intensity, latency and duration similar to those caused by serotonin. This datum would suggest that the serotonergic control over water intake in pigeons may include an inhibiting tonic, depending on the animal's nutritional conditions. Administration of i.c.v. in both DOI doses (28 and 56 nmol) in satiated pigeons, caused an increased consumption of water, along with a decreased latency for beginning the response and total duration increase. In pigeons deprived of food for 24 hours, with only an i.c.v. injection of the intermediate DOI dose (56 nmol) brought about a discrete dipsogenic effect, without alterations, however, in the latency and total duration of the response. It is possible that the hyperactivity provoked by these doses of DOI, may have interfered with the dipsogenic response. The i.c.v. administration of quipazine in satiated pigeons has not significantly altered water consumption, although none of the pigeon treated with the smallest drug dosage (2.25 nmol) have ingested water. The remaining doses caused an increase in latency for beginning water intake, without affecting the total duration of the response. In fasting pigeons, the i.c.v. injection of

quipazine alone in a dose of 4.5 nmol caused increased water intake, although there was an increase in latency for beginning the response and no alteration in its total duration. The remaining doses of quipazine caused no alterations in the volume of water intake nor in the total duration of that response, although there was an increased latency for beginning water intake. Perhaps the delay in latency for beginning water consumption observed after the quipazine treatment might be explained the alteration in visual discrimination caused by that drug, making it difficult to find the watering trough. On the other hand, the increase in water consumption, caused by the central administration of quipazine in fasting pigeons, may be a specific effect of the link with the receptors 5HT₃. These data suggest that the serotonergic control over water intake, besides involving the participation of pre-synaptic 5-HT_{1a} receptors, also requires the presence of post-synaptic 5HT_{2a}/5-HT_{2c} and 5-HT₃ receptors, which indicates, furthermore, that that influence may be modified according to the animal's nutritional conditions.

INTRODUÇÃO

1. Controle da ingestão de alimento

O comportamento alimentar é uma tarefa complexa e completamente essencial para a sobrevivência dos animais (Greger, 1996). No entanto, o mecanismo fisiológico básico no controle da ingestão de alimento ainda não está completamente elucidado. Assim, o controle do comportamento alimentar parece ser mediado por um sistema de retroalimentação com aferências que fornecem as informações da periferia ao sistema nervoso central, no qual são integradas, principalmente, no hipotálamo. Do sistema nervoso central partem eferências que irão fornecer informações necessárias para a periferia, no sentido de estimular ou inibir o comportamento alimentar (Bray e cols., 1989; Strubbe, 1994; Rowland e cols., 1996).

Em 1940, Hetherington e Ranson descreveram que pequenas lesões no hipotálamo ventromedial causava hiperfagia em animais. Anand e Brobeck em 1951, determinaram que lesões eletrolíticas da região mais lateral do hipotálamo ventral acarretavam uma hipofagia nos animais estudados. Com base nesses dados, Stellar em 1954, postulou a chamada teoria do duplo centro, na qual o hipotálamo lateral era o responsável pelo centro da fome e o hipotálamo ventromedial seria responsável pelo centro da saciedade. Embora muitas outras áreas cerebrais envolvidas com a regulação da ingestão de alimento tenham sido descobertas, a hipótese original de duplo centro não tem sido totalmente abandonada. Nas últimas décadas, esta hipótese original foi adaptada e refinada em razão desses novos achados.

Os estímulos sensoriais oriundos de diferentes níveis, como olfação, gustação, visão ou a partir de mecanorreceptores localizados no trato gastrointestinal, enviam informações que são integradas em diversas áreas do hipotálamo para modular a ingestão de alimento. Além desses estímulos sensoriais, existem outros fatores como os hormonais e metabólicos que podem aumentar ou diminuir a ingestão de alimento

atuando no sistema nervoso central. As alterações hormonais e metabólicas podem ser reconhecidas pelo sistema nervoso central e são usadas para determinar um padrão de comportamento que pode ser observado em condições de laboratório.

Nas últimas décadas, várias abordagens experimentais têm sido empregadas com o objetivo de investigar o controle metabólico e hormonal, bem como o padrão comportamental que acompanha a ingestão de alimento. Além disso, várias técnicas experimentais permitiram, também, a identificação de neurotransmissores e neuropeptídeos que modulam a ingestão de alimento, assim como o seu local de ação no sistema nervoso central.

A seguir, descreveremos abordagens experimentais que desencadeiam a ingestão alimentar:

1. Estímulo natural (Fome). A fome é a sensação psicológica que o animal aprende para empenhar-se num comportamento de procura e consumo de alimento. A privação ou a restrição alimentar pode ser o maior estímulo de fome em humanos (Rowland e cols., 1996). O aumento no requerimento energético, como a exposição crônica ao frio, o período de gestação e de lactação e os exercícios intensos, também podem estimular a fome.

2. Estímulo metabólico. A 2-desoxi-D-glicose (análogo competitivo da glicose) causa uma redução na utilização de glicose pela célula e, assim, estimula a ingestão de alimento (Beilin e Ritter, 1981; Rowland e cols., 1985; Rowland, 1991). Esse dado pode ser inserido na hipótese glicostática, proposta por Mayer em 1955. De acordo com esta teoria, quando ocorre uma redução na taxa da glicemia, existe um aumento na ingestão de alimento pelo animal. Outros metabólicos que resultam em aumento no consumo de alimentos são os produtos do metabolismo de lipídeos, provocados por inibidores da

oxidação de ácidos graxos, como o mercaptoacetato e o metilpalmoixirato (Ritter e cols., 1994).

3. Neurotransmissores. As catecolaminas foram os primeiros compostos administrados centralmente em mamíferos, e exercem um papel muito importante no controle da ingestão alimentar (Bray, 1992). Estudos mostraram que a injeção intracerebroventricular ou intra-hipotalâmica (hipotálamo medial) de adrenalina ou de noradrenalina aumenta a ingestão de alimento em muitas espécies de mamíferos (Antunes-Rodrigues e McCann, 1970; Leibowitz, 1975, 1980). A liberação de catecolaminas pelo sistema nervoso central, pode ser alterada pela composição da dieta e pela modificação na concentração sangüínea de glicose (Angel e Taranger, 1991; Levin e Planas, 1993) e por nutrientes (Femstrom e Fersntron, 1995).

Os neuropeptídeos também exercem um papel na regulação da ingestão de alimento (Hoebel, 1997). O neuropeptídeo Y pode ser encontrado nos corpos celulares e axônios do núcleo paraventricular e hipotálamo perifornical. Sua ação é semelhante ao efeito induzido pela noradrenalina, ou seja, promove um aumento na ingestão de alimento em animais saciados (Clark e cols., 1984) e estimula o apetite específico por carboidratos (Jhanwar-Uniyal e cols., 1993).

A galanina é outro neuropeptídeo também muito encontrado no núcleo paraventricular (Levin e cols., 1987), que estimula a ingestão de alimento (Kyrkouli e cols., 1986; Rowland e cols., 1996). Estudos mostraram que a injeção de galanina no núcleo paraventricular, na área periventricular, no terceiro ventrículo e na amígdala causa hiperfagia em mamíferos (Kyrkouli e cols., 1990). A galanina estimula o apetite específico para gordura (Leibowitz, 1994; Levin, 1995).

O hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH) provoca aumento na

ingestão alimentar de ratos, quando administrado centralmente (Vaccarino e cols., 1985; Feifel e Vaccarino, 1994). Estudos sugeriram que os sítios de ação do GHRH estão localizados no hipotálamo ventromedial e anterior (Tanaka e cols., 1991), no núcleo supraquiasmático (Rowland e cols., 1996) e na área pré-óptica medial (Vaccarino e Hayward, 1988; Dickson e Vaccarino, 1990). A administração central de GHRH estimula o apetite específico por proteínas (Dickson e Vaccarino, 1994).

Vários subtipos de receptores opiáceos podem estar relacionados com o controle da ingestão de alimento (Kuenzel, 1994; Rowland e cols., 1996). A administração central de peptídeos opiáceos também causa hiperfagia em ratos (Stanley e cols., 1988; Leibowitz e Hoebel, 1997). Os peptídeos opiáceos estimulam a ingestão de gordura e de proteínas (Leibowitz, 1986; Morley, 1987; Romsos e cols., 1987).

O ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato monossódico são dois aminoácidos que também apresentam efeitos sobre o controle da ingestão alimentar. A administração de GABA na área hipotalâmica lateral de ratos, estimula a ingestão de alimento (Kelly e cols., 1977; Olgiate e cols., 1980). O glutamato monossódico quando injetado no hipotálamo ventromedial ou no núcleo dorso medial de ovelhas, estimula a ingestão de alimento (Wandji e cols., 1988). Os autores atribuíram esse efeito a uma possível conversão do glutamato monossódico em GABA, visto que, o glutamato monossódico é um precursor na síntese de GABA. No entanto, não excluíram a possibilidade de existir uma via neural glutamatérgica envolvida nos mecanismos de controle da ingestão de alimento. A administração periférica de glutamato monossódico em ratos, estimulou a ingestão de alimento (Reddy e cols., 1986; Ritter e Stone, 1987).

Os mesmos fatores (sensoriais, metabólicos e hormonais) que estimulam a ingestão de alimento (desencadeando a sensação de fome) também podem reduzi-la (desencadeando a sensação de saciedade). Nos últimos anos, varias abordagens

experimentais foram utilizadas para reduzir o consumo de alimento e ressaltar o papel de metabólitos, hormônios, neurotransmissores e neuropeptídeos na redução da ingestão de alimento, que serão descritas a seguir.

1. Estimulo natural. O consumo de alimento é o estímulo mais eficaz nos animais para desencadear a saciedade. A quantidade de alimento ingerido durante uma refeição está relacionada com a duração do intervalo pós refeição, assim, grandes refeições produzem, em média, longa saciedade (Le Magnen, 1992).

2. Fatores gastrointestinais. A colecistocinina tem sido implicada em múltiplas funções (Crawley e Corwin, 1994), como a estimulação da saciedade (Smith e Gibbs, 1979). A injeção de colecistocinina no núcleo paraventricular inibe o sistema alimentar noradrenérgico (McCaleb e Myers, 1980), entretanto, seu efeito sobre a ingestão alimentar é maior quando combinado com estímulos relacionados com a própria ingestão de alimento (oral, gástrica e duodenal) (Cox, 1990; Schwartz e cols., 1991). A bombesina é outro peptídeo gastrointestinal que, administrado periféricamente, causa hipofagia nos animais estudados (Landenheim e Ritter, 1988; Stuckey e cols., 1995). Esse peptídeo e seus receptores estão localizados em várias regiões cerebrais relacionadas com o controle da ingestão de alimento, incluindo a área postrema e o núcleo do trato solitário (Panula e cols., 1982).

3. Fatores pancreáticos. A insulina é um hormônio que normalmente apresenta um papel importante no metabolismo energético. A infusão crônica de insulina por via intraperitoneal ou i.c.v causa redução na ingestão de alimento em ratos e primatas (Woods e cols., 1979; Vanderweele e cols., 1980; Plata-Salaman e cols., 1986), sendo que seu principal sítio de ação está localizado no núcleo hipotalâmico ventromedial e dorsomedial, núcleo paraventricular e núcleo arqueado (McGowan e cols., 1992). A amilina é outro peptídeo pancreático que, geralmente, é liberado com a insulina das

células β do pâncreas em resposta à ingestão de alimento, e a administração periférica de amilina em ratos diminui o consumo de alimento (Lutz e cols., 1995). A maioria dos receptores de amilina está localizada no núcleo acúmbens (Beaumont e cols., 1993). O glucagon pancreático é um agente saciador (Martin e Novin, 1977). Estudos mostraram que o sítio de ação do glucagon é o fígado, porque quando injetado na veia porta, o seu efeito de hipofagia é mais potente, principalmente em ratos saciados, por apresentarem uma alta reserva energética nesse órgão (Rowland e cols., 1996).

4. Fatores humorais. Existem estudos que indicam a presença de um fator de saciedade na circulação sangüínea, relacionado com o depósito de gordura do animal (Davis e cols., 1969). Esses dados reforçam a hipótese lipostática (Kennedy, 1953; Mayer, 1955) na qual a quantidade de gordura encontrada no organismo, particularmente a reserva de triglicérides, regularia a ingestão de alimento. Colemann em 1978, identificou um fator de saciedade denominado de leptina. Esse fator saciador foi encontrado em camundongos com mutações genéticas para diabetes e obesidade. A leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo de roedores e humanos e sua administração central ou periférica em camundongos causa hipofagia (Campfield e cols., 1995; Halaas e cols., 1995; Pelleymounter e cols., 1995).

5. Neurotransmissores. A serotonina quando administrada centralmente em ratos, reduziu o consumo de alimento (Pollock e Rowland, 1981; Blundell, 1984; Leibowitz e Shor-Posner, 1986; Eberle-Wang e cols., 1993; Simansky, 1996). O sistema serotoninérgico tem sido implicado como fonte de saciedade (Morley, 1987; Blundell, 1991). O principal sítio de ação parece ser o núcleo paraventricular (Rowland e cols., 1996). O hormônio liberador de corticotropina (CRH) tem sido relacionado com o aumento da atividade simpática (Bray, 1992). A administração de CRH no núcleo paraventricular diminui o consumo de alimento nos animais estudados (Krahn e cols., 1984, 1988).

6. Outros fatores: A sacietina é uma glicoproteína que tem sido isolada no sangue e urina de várias espécies, inclusive nos humanos (Knoll, 1988). A administração central de sacietina em ratos e camundongos causa anorexia (Bellinger e Mendell, 1995; Rowland e cols., 1996).

Em aves, a regulação neural da ingestão de alimento parece ser muito semelhante àquela discutida anteriormente em mamíferos, apesar da diferença existente no sistema digestivo e no modelo de comportamento alimentar (Zeigler e cols., 1972; Kuenzel, 1994).

Os primeiros compostos administrados centralmente em aves, também foram as catecolaminas. A injeção i.c.v. de adrenalina aumenta significativamente a ingestão de alimento em galinhas selecionadas geneticamente para o crescimento rápido, (Denbow e cols., 1981) e não houve mudança significativa observada, quando foi administrado adrenalina i.c.v. em galinhas tipo Leghorn, selecionadas geneticamente para a postura de ovos (Denbow e cols., 1983). No nosso laboratório, experimentos confirmaram que a injeção i.c.v. ou no núcleo paraventricular do hipotálamo dessa catecolamina aumenta o consumo de alimento em pombos saciados (Ravazio e Paschoalini, 1992; Hagemann e cols., 1998).

Em relação à noradrenalina, estudos mostraram que em locais específicos do cérebro, como a área pré-óptica medial, o núcleo hipotalâmico medial anterior, o núcleo paraventricular e o núcleo septal medial, a injeção de noradrenalina aumenta a ingestão alimentar em galinhas (Denbow e Sheppard, 1993). Quando a noradrenalina é injetada próxima ao núcleo septal lateral ou no núcleo reticular, ocorre uma redução no consumo de alimento (Denbow e Sheppard, 1993). No nosso laboratório, experimentos mostraram que a injeção i.c.v. e também no núcleo paraventricular do hipotálamo de noradrenalina, aumenta a ingestão de alimento em pombos saciados (Ravazio e Paschoalini, 1991,

1992; Hagemann e cols., 1998).

Assim como catecolaminas, os peptídeos opiáceos, como as β -endorfinas em pombos (Deviche e Schepers, 1984), em frangos (McCormack e Denbow, 1988) e as metaencefalinas em frangos (McCormack e Denbow, 1989), aumentaram o consumo de alimento quando administrados por via i.c.v.. Além dos peptídeos opiáceos, o neuropeptídeo Y, também aumentou o consumo de alimento em frango, quando administrado por via i.c.v. (Kuenzel, 1994).

A prolactina (Buntin, 1989) e o hormônio de crescimento (Buntin e Figge, 1988) também aumentaram a ingestão de alimento, quando administrados por via i.c.v. em pombos. Os sítios cerebrais mais sensíveis ao efeito hiperfágico da prolactina são o hipotálamo ventromedial e a área pré-óptica mediai (Hnasko e Buntin, 1993).

Em relação aos aminoácidos, apenas o muscinol, um agonista gabaérgico, estimulou o consumo de alimento quando injetado por via i.c.v. em perus (Denbow, 1991). Dados do nosso laboratório mostraram que a injeção i.c.v. de glutamato monossódico em pombos submetidos ao jejum de 24 horas provocou uma redução na quantidade de alimento ingerido, sugerindo que efeitos glutamatérgicos envolvidos na regulação da ingestão alimentar, sejam diferentes entre pombos e mamíferos (Zeni, 1997).

Quanto à serotonina, a sua administração por via i.c.v. em frangos saciados provocou uma redução na quantidade de alimento ingerido (Denbow e cols., 1981). Quando a serotonina foi administrada por via i.c.v. em galinhas submetidas ao jejum de 24 horas, também ocorreu uma redução no consumo da alimento (Denbow e cols., 1982). Experimentos realizados no nosso laboratório, mostraram que a injeção i.c.v. de serotonina provocou uma diminuição no consumo de alimento em pombos saciados ou submetidos ao jejum de 24 horas (Steffens e cols., 1997).

2. Controle da ingestão de água

A água é o principal constituinte do organismo e sua homeostasia é muito importante para o equilíbrio osmótico entre o meio intra e extracelular e para a manutenção da pressão arterial (Greger, 1996; Johnson e Johnson, 1997). Sendo assim, existem sinais periféricos continuamente monitorados e que determinam a ingestão de água; são eles: alterações na osmolaridade do meio interno que são continuamente acompanhadas por osmoreceptores localizados no hipotálamo ventromedial (AV3V); distensão atrial acompanhada por receptores de volume localizados no coração; pressão sangüínea arterial acompanhada pelos pressorreceptores localizados nas artérias carótidas; concentração plasmática de angiotensina acompanhada por receptores no órgão subfornical; aferências orofaríngeas e também, por osmoreceptores hepáticos. No controle da ingestão de água, o peptídeo natriurético atrial, produzido pelo coração e sistema nervoso central, também exerce um papel importante na manutenção da homeostase da água e do sódio. Todos esses sinais são coordenados e integrados no hipotálamo, determinando a modulação da ingestão de água. Além desses fatores, a ingestão de água pode ser influenciada pelo ritmo circadiano, específico para cada espécie animal e por associação de outros comportamentos, como por exemplo, o comportamento de ingestão alimentar.

A ingestão de água induzida por alterações na homeostasia, envolve mudanças na osmolaridade plasmática e no volume de líquido no espaço extracelular. A hiperosmolaridade induzida por injeção de salina hipertônica, ativa os osmorreceptores. Os osmoreceptores ou receptores de sódio estão localizados periféricamente no sistema hepatoportal e centralmente, como neurônios especializados que são encontrados na região anterior e ventral do terceiro ventrículo (Johnson, 1985; Ramieri e Panzica, 1989; McCann, 1997). Os osmorreceptores centrais são estimulados por variações na pressão

osmótica que irão produzir alterações no volume celular e, conseqüentemente, deformidades na membrana celular, ativando os canais iônicos (Bourque, 1994).

A hipovolemia e a hipotensão resultam na ativação de receptores periféricos. Nesse caso, os receptores periféricos são representados pelos barorreceptores e por receptores de volume, localizados em regiões de controle da circulação sanguínea. Esses receptores enviam aferências para o sistema nervoso central, via nervo vago e glossofaríngeo (Abboud e Thames, 1983; McCann, 1997).

O sistema nervoso central também pode receber informações associadas com o estado de hipovolemia e hipotensão devido ao aumento plasmático da angiotensina II (A II). Os níveis plasmáticos de A II são determinados pela liberação de renina e por mecanismos que envolvem barorreceptores renais (Davis e Freeman, 1976). Os níveis plasmáticos de A II são monitorados pelo órgão subfornical, neste local não existe a barreira hemato-encefálica. Existem vias de aferências do órgão subfornical que ativam vários locais do sistema nervoso central relacionados com a regulação da homeostasia do líquido extracelular (Johnson e Gross, 1993; McCann, 1997).

No controle da ingestão de água existe a influência do ritmo circadiano. Muitas informações sobre as vias e estruturas neurais que controlam o ritmo circadiano em mamíferos são bem conhecidas. O ritmo circadiano é controlado por um oscilador endógeno primário no hipotálamo, especificamente no núcleo supraquiasmático (Klein e cols., 1991). O comportamento de ingestão de água mostra uma distribuição bimodal, com picos ao anoitecer e ao amanhecer em ratos (Strubbe e cols., 1986). Tal efeito, parece ser mediado por projeções neurais retino-hipotalâmicas e projeções da retina ao corpo geniculado (Card e Moore, 1991).

A relação entre a ingestão de água e a ingestão de alimento é um processo

fisiológico que apresenta muitos aspectos ainda desconhecidos. Em ratos, a ingestão de água, normalmente está associada com a ingestão de alimento. Cerca de 70-90% da água ingerida diariamente ocorre durante as refeições (Strubbe e cols., 1986). A ingestão de água é muito importante para o processo de ingestão de alimento em ratos. Quando não existe água disponível, a quantidade de alimento consumido é extremamente reduzida (Fitzsimons e Le Magnem, 1969). Sendo assim, alguns argumentos podem ser feitos de que a ingestão de alimento controla a ingestão de água. Teoricamente, a ingestão de alimento pode acarretar em hiperosmolaridade, devido a ingestão de sais minerais e proteínas e hipovolemia por movimentação do líquido extracelular no trato gastrointestinal para o processo de digestão (Kraly, 1990). Assim, a hiperosmolaridade e a hipovolemia através de estímulos em seus receptores específicos, desencadeariam a ingestão de água.

Nas últimas décadas, várias abordagens experimentais têm sido empregadas com o objetivo de investigar o controle metabólico e hormonal, assim como o padrão comportamental que acompanha a ingestão de água. A seguir, descreveremos abordagens experimentais que evidenciam o controle neural da ingestão de água em mamíferos e aves.

Os primeiros estudos sobre a regulação da ingestão de água foram realizados em cabras. Nesses animais, a estimulação elétrica e química do hipotálamo anterior, bem como a injeção de solução salina hipertônica nesse local, determina um aumento na quantidade de água ingerida (Anderson, 1952, 1953; Anderson e McCann, 1955, 1956).

Posteriormente, outros estudos foram realizados para determinar a participação de peptídeos no balanço hidro-eletrolítico. Entre os peptídeos, a participação da angiotensina II (A II) nesse controle tem sido extensivamente estudado. A A II quando administrada centralmente, promove a ingestão de água em ratos (Simpson e

Routtenberg, 1973). Os receptores de angiotensina estão localizados principalmente no órgão subfornical e circunventricular (Severs e cols., 1978; Mangiopane e Simpson, 1980). Outros sítios de receptores para A II são descritos no hipotálamo ântero-ventral e área pré-óptica de ratos (Buggy e cols., 1975). A administração central de A II além de aumentar o consumo de água, provoca um aumento na ingestão de sódio em ratos (Avrith e Fitzsimons, 1980).

Outro peptídeo envolvido na regulação da ingestão de água e o peptídeo natriurético atrial (ANP). Esse peptídeo pode ser encontrado no coração e no sistema nervoso central, principalmente em áreas cerebrais que participam da regulação do equilíbrio hidro-eletrolítico (Gutkowska, 1997). A área AV3V é rica em neurônios contendo ANP e um importante centro do comportamento de ingestão hídrica (Buggy e Johnson, 1978).

A lesão eletrolítica da área AV3V, promove uma importante mudança no comportamento de ingestão hídrica, causando uma acentuada redução no consumo de água. Por outro lado, a estimulação osmótica ou elétrica dessa mesma região, evoca uma resposta dipsogênica (Anderson e McCann, 1955). A injeção i.c.v. de ANP em ratos conscientes e privados de água por 12 horas, inibe significativamente a ingestão de água (Antunes-Rodrigues e cols., 1985; Nakamura e cols., 1986).

A dopamina é um neurotransmissor liberado pelos circuitos neurais que modulam a ingestão de água. A dopamina quando administrada por via i.c.v. em ratos, aumenta a ingestão de água (Fitzsimons e Setler, 1975) e quando administrada no hipotálamo lateral (área perifornical) reduz o consumo de água (Leibowitz e Rossakis, 1979).

O sistema catecolaminérgico, também apresenta uma participação importante no controle da ingestão de água em mamíferos. A administração de noradrenalina por via

intraperitoneal provoca uma redução na ingestão de água em ratos (Russek, 1991).

Com relação a estes dois últimos sistemas de neurotransmissão, Zabik, em 1992 trabalhando com ratos privados de água por 23 horas e administrando periféricamente agonistas e antagonistas de dopamina e noradrenalina, mostrou que a ingestão de água é iniciada por uma mediação dopaminérgica e que o mecanismo de saciedade da sede é regulado por uma mediação catecolaminérgica.

A participação do sistema serotoninérgico no controle da ingestão hídrica foi estudada por Montgomery em 1985. Esse autor mostrou que a administração periférica de serotonina em ratos saciados ou em jejum, provoca uma resposta dipsogênica, sugerindo que essa resposta possa ser mediada pela estimulação do sistema renina-angiotensina. De fato, existem evidências na literatura mostrando que os neurônios serotoninérgicos estimulam a secreção de renina, especificamente no núcleo dorsal da rafe e núcleo paraventricular hipotalâmico (Van de Kar, 1991).

O óxido nítrico, quando administrado periféricamente em ratos, modula a ingestão de água reduzindo o seu consumo (Calapai e cols., 1992; Calignano, 1993; Squadrito e cols., 1993) O efeito do óxido nítrico é dose dependente e os resultados obtidos indicam que sua ação é realizada através de mecanismos inibitórios quando a sede é estimulada por privação de água ou por A II. A área pré-óptica pode ser uma das áreas cerebrais responsáveis pela ação antidipsogênica do óxido nítrico. A oxido nítrico sintase pode ser inibida durante a privação de água (Calapai e cols., 1992).

O receptor NMDA tem sido implicado em várias funções, incluindo os efeitos sobre a ingestão de alimento e de água (Wirtschafter e Trifunovic, 1988). Entre os aminoácidos excitatórios, apenas o NMDA (N-metil-D-aspartato) e o kainato, quando administrados por via intra-muscular em pombos desencadearam uma resposta

dipsogênica. O consumo de água foi de aproximadamente 30% do peso corporal ao final de 3 horas de observação (Baron e Woods, 1992).

Recentemente, a participação do glucagon-*like*-peptídeo (GLP-1) na modulação da ingestão de água foi estabelecida. O GLP-1 é um hormônio peptídico gastrointestinal, encontrado nas células L do trato gastrointestinal. No pâncreas atua como participante no controle da glicemia e quando administrado centralmente em ratos, causa uma inibição no consumo de água. Os receptores de GLP-1 foram encontrados no hipotálamo e áreas cerebrais que não apresentam a barreira hemato-encefálica (Tang-Christenssen, 1996; Navarro e cols., 1996).

Em aves, a regulação da ingestão de água parece ser similar àquela descrita anteriormente em mamíferos (Wilson, 1984; Thorton, 1986; Simon-Oppermann e cols., 1988). Em pombos, o controle da ingestão de água está associado com a ingestão de alimento. A privação total de água é seguida por uma importante redução no consumo de alimento em pombos, comparado àquela descrita em ratos (McFarland, 1964; McFarland, 1967; Strubbe e cols., 1986).

A injeção de solução salina hipertônica no hipotálamo lateral e na área pré-óptica de pombos, resulta no aumento da ingestão de água, confirmando a hipótese de que essas áreas cerebrais apresentam osmorreceptores que são responsáveis pela modulação da ingestão de água (Thorton, 1986).

A participação da A II no controle da ingestão de água em aves também parece ser similar àquela encontrada em mamíferos. A administração central de análogos de A II em pombos, estimula o consumo de água nessas aves (Takei, 1977; Evered e Fitzsimons, 1981; Gerstberger e cols., 1984).

Existem osmorreceptores no núcleo supra-óptico responsáveis pela liberação de

arginina vasotocina, que em aves corresponde ao hormônio antidiurético (Jewel e Vemey, 1957).

Assim como nos mamíferos, o peptídeo natriurético atrial também é encontrado em aves. Existem fibras neuronais que contêm o peptídeo natriurético atrial no hipotálamo basal, órgão circumventricular e órgão subfornical (Schutz, 1992).

Em nosso laboratório, estudos realizados com o objetivo de demonstrar o papel da serotonina no controle da ingestão de alimento em pombos, mostraram que a administração central de serotonina aumenta significativamente o consumo de água em pombos saciados e nos pombos realimentados após jejum de 24 horas. A primeira evidência de neurônios contendo serotonina no cérebro de aves (*Columba livia*) foi obtida por Fuxe e Ljunggren (1965) usando um método de fluorescência induzida por formaldeído. Os receptores serotoninérgicos estão localizados principalmente no hipotálamo (órgão periventricular e recesso infundibular) e tronco cerebral (Challet e cols., 1996).

A serotonina tem sido implicada em muitas funções mediadas pelo sistema nervoso central que incluem atividade motora, resposta ao stress, sono e comportamento alimentar (Rueter e cols., 1997). Em pombos, o sistema serotoninérgico parece ter um importante papel no controle da ingestão de alimento e no controle da ingestão de água, assim como, uma participação no controle das posturas típicas de sono (Steffens e cols., 1997). De fato, existem neurônios serotoninérgicos que se originam do núcleo da rafe e terminam em estruturas neurais que estão envolvidas no controle da ingestão de alimento e de água de aves (Challet e cols., 1996). Essa regulação pode estar acontecendo a partir da interação de serotonina com os seus diferentes subtipos de receptores.

Os receptores serotoninérgicos podem ser classificados em sete subtipos

diferentes: 5-HT₁ (5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT_{1d}, 5-HT_{1e} e 5-HT_{1f}), 5-HT₂ (5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} e 5-HT_{2c}), 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇. Todos esses receptores serotoninérgicos pertencem à família de receptores acoplados à proteína G, exceto o receptor 5-HT₃ que possui canal iônico (Gerhardt e van Heerikhuizen, 1997).

O objetivo desse trabalho foi avaliar a identificação funcional de subtipos de receptores serotoninérgicos: 5-HT_{1a}, 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} e 5-HT₃ no controle neural da ingestão de alimento e de água, assim como, sobre as posturas típicas de sono em pombos. Para essa finalidade, foram realizados os seguintes experimentos:

- Administração intracerebroventricular (i.c.v.) de ácido ascórbico 1% em pombos saciados ou realimentados após jejum de 24 horas.

- Administração i.c.v. de serotonina (155 nmol) em pombos saciados ou realimentados após jejum de 24 horas.

- Administração i.c.v. de 8-OH-DPAT (8-Hidroxidipropilaminotetralina HBr - agonista de receptor 5-HT_{1a}) nas doses de 6, 30 e 60 nmol em pombos saciados ou realimentados após jejum de 24 horas.

- Administração i.c.v. de DOI (Hidroclorato de 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina – agonista de receptores 5-HT_{2a}/5-HT_{2c}) nas doses de 28 e 56 nmol em pombos saciados ou realimentados após jejum de 24 horas.

- Administração i.c.v. de Quipazina (Dimaleato de N-metilquipazina – agonista de receptor 5-HT₃) nas doses de 2,25, 4,5 e 9 nmol em pombos saciados ou realimentados após jejum de 24 horas.

MATERIAL E MÉTODOS

1. ANIMAIS

Foram utilizados pombos domésticos (*Columba livia*) adultos, de ambos os sexos, com peso entre 300 a 400 gramas, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina. Antes e após a cirurgia, as aves foram mantidas em gaiolas individuais no Biotério Setorial do Departamento de Ciências Fisiológicas (CFS/CCB - UFSC), com ciclo de claro/escuro de 12/12 horas (período de escuro iniciando-se às 19 horas), temperatura mantida entre 22 a 25°C e receberam ração e água *ad libitum*. Os experimentos foram realizados respeitando-se os princípios éticos de experimentação animal, postulados pelo COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal, 1991).

2. IMPLANTAÇÃO DE CÂNULAS NO VENTRÍCULO CEREBRAL LATERAL

Os pombos foram anestesiados com solução de Equitesin (0,15 ml/100g) injetado por via intraperitoneal. Em seguida, as aves foram colocadas no aparelho estereotáxico (David Kopf Instruments), tendo a cabeça fixada por intermédio de barras posicionadas no conduto auditivo e no bico, sendo a distância entre os dois pontos ajustada para 16 mm e formando um ângulo de 45°. Após a anti-sepsia com álcool iodado, uma incisão longitudinal foi realizada no escalpo, de tal forma a expor a calota craniana. A porção exposta da calota craniana foi raspada e seca, com o objetivo de melhorar a adesão do acrílico. Em seguida, foi marcada a posição para a perfuração e implantação da cânula guia, de acordo com as coordenadas descritas por Karten e Hodós (1967):

Plano frontal - 6,0 mm anterior à linha interaural

Plano sagital - 1,0 mm lateral à sutura sagital

Plano horizontal - 6,0 mm abaixo da dura mater

Na posição previamente determinada, foi realizado um orifício na calota craniana com aproximadamente 3 mm de diâmetro, por intermédio de uma broca esférica de uso odontológico. A cânula-guia foi introduzida neste local e o contato da mesma com o ventrículo foi identificado pela queda na coluna líquida registrada em um manômetro contendo solução fisiológica.

As cânulas-guia foram confeccionadas a partir de agulhas hipodérmicas, com 0,7 mm de diâmetro externo e 15 mm de comprimento. Para evitar o contato do acrílico com o tecido cerebral, o orifício realizado na calota craniana foi preenchido com fibrina (Fibrinol-Baldacci). A cânula foi fixada à calota craniana por meio de parafusos de joalheiro distribuídos ao seu redor, sendo este conjunto envolvido por acrílico autopolimerizável, formando uma estrutura sólida capaz de resistir aos eventuais choques mecânicos com a gaiola. Em cada cânula foi ajustado um mandril de aço inoxidável para evitar sua obstrução.

3. ESQUEMA ALIMENTAR

Foram utilizados pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento (ração) por 24 horas (jejum) antes de cada experimento. Sete dias após a implantação da cânula-guia no ventrículo cerebral lateral, as aves foram tratadas com 1 μ l de solução de ácido ascórbico 1% (veículo), serotonina (5-HT, 155 nmol) ou seus diferentes agonistas: 8-OH-DPAT (6, 30, 60 nmol), DOI (28 e 56 nmol) Quipazina (2,25, 4,5 e 9 nmol) por via intracerebroventricular.

4. ADMINISTRAÇÃO DAS DROGAS POR VIA i.c.v.

As administrações das drogas por via i.c.v. foram realizadas através de agulha injetora (Mizzi-Slide-Park), introduzida na cânula-guia e conectada por um tubo de polietileno a uma microseringa Hamilton de 10 μ l. Seu tamanho excedeu o da cânula-guia em 1 mm. Com o objetivo de minimizar variações na pressão i.c.v., as soluções foram administradas no período de 1 minuto. O volume injetado foi sempre constante de 1 μ l. A injeção i.c.v. de veículo, 5-HT e de seus diferentes agonistas foi realizada em animais despertos, sete dias após a implantação da cânula-guia no ventrículo cerebral lateral.

5. ESQUEMA EXPERIMENTAL

Após um período mínimo de sete dias de recuperação, as aves foram transferidas para a sala de registro com um tempo mínimo de 1 hora para habituação ao ambiente.

As aves receberam injeções i.c.v. de solução de ácido ascórbico 1%, serotonina (155 nmol), ou de apenas uma das doses dos diferentes agonistas de 5-HT, com intervalo de sete dias entre cada um dos experimentos. Imediatamente após o tratamento, as aves retornaram às suas gaiolas. Durante 1 hora foi realizado o registro comportamental por meio de observação direta e sistemática dos comportamentos emitidos pelas aves.

O registro e a monitorização visual dos comportamentos foram realizados através de uma janela de vidro pequena, de forma a permitir que o animal seja observado sem que perceba a presença do pesquisador.

6. REGISTRO COMPORTAMENTAL

Todos os experimentos foram realizados entre as 09:00 e 12:00 horas. Para acompanhar as possíveis mudanças comportamentais desencadeadas pelos diferentes tratamentos, foi realizado o registro das posturas e dos movimentos corporais executados pelos pombos, cuja descrição será apresentada no quadro abaixo:

Comer	Comportamento de deglutição, quando a ave ingerir alimento sólido
Beber	Movimentos rápidos com o bico, semelhantes aos de ingestão de alimento, porém associados à ingestão de água
Imobilidade/alerta	A ave permanecia imóvel, com a cabeça elevada, olhos abertos e fixos, com movimentos de piscar muito rápidos, sem fechar os olhos
Auto-limpeza	Movimento de esfregar o bico nas penas de qualquer parte do corpo
Postura típica de sono	A ave permanecia com os olhos fechados, cabeça fletida e apoiada sobre o peito, retração do pescoço, penas do peito arrepiadas, eventualmente apoiada sobre apenas uma das pernas ou deitada sobre o piso da gaiola

7. DROGAS ADMINISTRADAS POR VIA I.C.V.

- a. Solução de ácido ascórbico 1%
- b. Solução de serotonina (155 nmol)
- c. Solução de 8-OH-DPAT (8-Hidroxidipropilaminotetralina) nas concentrações de 6, 30 e 60 nmol
- d. Solução de DOI (Hidroclorato de 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina) nas concentrações de 28 e 56 nmol
- e. Solução de Quipazina (Dimaleato de N-metilquipazina) nas concentrações de 2,25, 4,5 e 9 nmol.

As soluções utilizadas foram preparadas com soro isotônico de cloreto de sódio a 0,9% e todas as drogas foram adquiridas na RBI - Research Biochemicals International, Natick, MA, USA.

8. REGISTRO ALIMENTAR

Ao final de uma hora de observação, o consumo de alimento e de água foi quantificado pela diferença entre a quantidade inicial e final (100 g de alimento e 100 ml de água).

9. HISTOLOGIA

Ao final dos experimentos, as aves receberam dose letal de Solução de Equitesin (2,5 ml por via intraperitoneal). A verificação do posicionamento correto das cânulas no ventrículo cerebral lateral foi realizado através da injeção i.c.v. de 1 μ l de azul de Evans e pela observação no microscópio óptico dos cortes histológicos da região ventrículo-cerebral.

10. ANÁLISE DOS RESULTADOS

O número de aves utilizadas em cada tratamento foi sempre nove (n=9). Os dados obtidos foram analisados estatisticamente por intermédio de uma análise de variância (ANOVA de duas vias), tendo como fatores o estado nutricional (saciado e jejum) e os diversos tratamentos realizados (veículo, 5-HT e diferentes doses de 8-OH-DPAT, DOI, quipazina). A comparação entre os grupos foi realizada aplicando-se o teste de Duncan. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

RESULTADOS

1. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE 8-OH-DPAT SOBRE A INGESTÃO DE ALIMENTO EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.

A ANOVA de duas vias mostrou diferenças significantes no consumo de alimento em relação aos fatores estado nutricional [$F(1, 96) = 70,02; p = 10^{-6}$] e aos diversos tratamentos efetuados (veículo, serotonina e diferentes doses de 8-OH-DPAT) [$F(5, 96) = 75,75; p = 10^{-6}$]. Houve, também, uma interação significativa entre os dois fatores abordados [$F(1, 96) = 70,02; p = 10^{-6}$].

1a. Efeito da administração i.c.v. de 8-OH-DPAT sobre a ingestão de alimento em pombos saciados.

A injeção i.c.v. de serotonina não modificou o consumo de alimento em pombos saciados (Fig. 1). No entanto, aumentou a latência para iniciar essa resposta (Tab. 1); sem provocar alteração em sua duração total (Tab. 2). A injeção i.c.v. de 8-OH-DPAT, em todas as doses utilizadas nas aves saciadas, provocou uma elevação na quantidade de alimento ingerido (Fig. 1). O aumento no consumo de alimento em relação ao grupo controle foi de aproximadamente 10 vezes maior na dose de 6 nmol, 9 vezes na dose de 30 nmol e 13 vezes na dose de 60 nmol. Interessante notar que, após o tratamento com a dose de 60 nmol de 8-OH-DPAT houve uma resposta hiperfágica significativamente maior que as demais doses utilizadas (Fig. 1). A resposta hiperfágica desencadeada pela administração i.c.v. de 8-OH-DPAT, em todas as doses empregadas, foi acompanhada por uma intensa redução na latência para iniciar a ingestão de alimento (Tab. 1) e por um aumento em sua duração total (Tab. 2).

1b. Efeito da administração i.c.v. de 8-OH-DPAT sobre a ingestão de alimento em pombos em jejum de 24 horas.

A administração i.c.v. de serotonina em pombos realimentados após jejum de 24h, provocou uma redução de aproximadamente 68% no consumo de alimento (Fig. 1). Essa queda, foi acompanhada por uma grande elevação na latência para iniciar a resposta de ingestão de alimento (Tab. 1) e por uma redução em sua duração total (Tab. 2). A administração i.c.v. de todas as doses empregadas de 8-OH-DPAT, provocou um aumento na quantidade de alimento consumido em relação ao grupo tratado com o veículo (Fig. 1). Esse aumento foi de aproximadamente 30% na dose de 6 nmol, 52% na dose de 30 nmol e 70% na dose de 60 nmol. Nesse grupo, a latência para iniciar a ingestão de alimento foi ligeiramente menor que aquele observado no grupo tratado com o veículo, porém, não foi estatisticamente significante (Tab. 1). A duração total da ingestão alimentar somente foi maior nas aves que receberam a dose de 30 nmol de 8-OH-DPAT (Tab. 2).

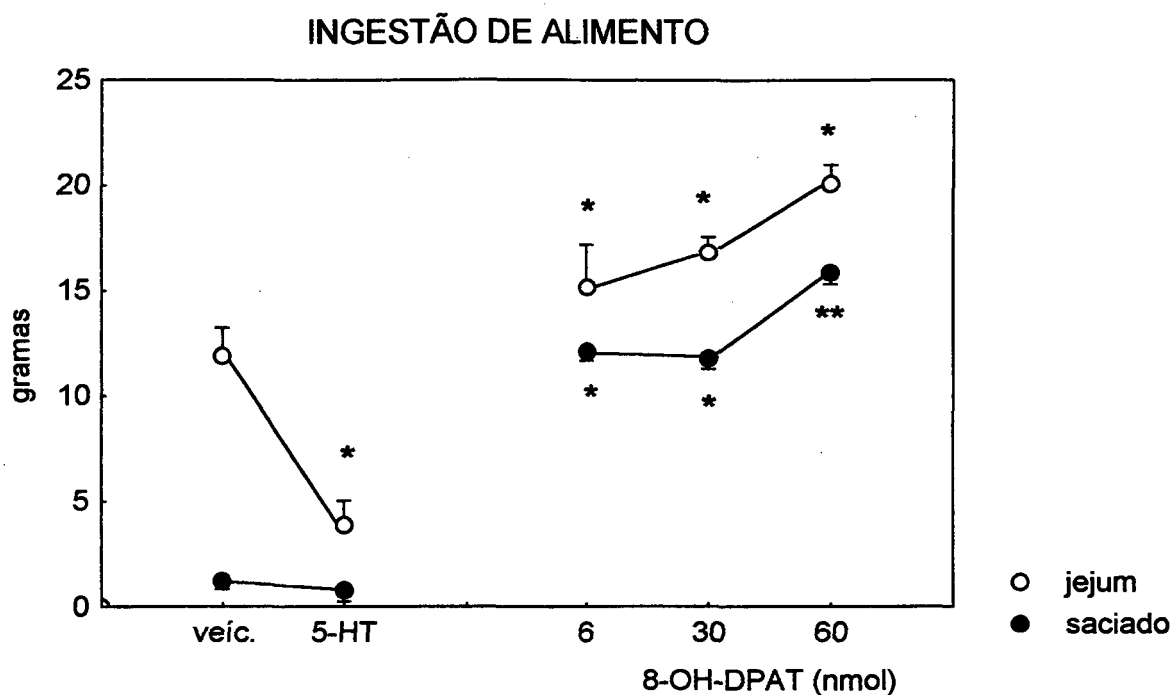


Figura 1. Efeito da administração i.c.v. de veículo (veíc.), serotonina (5-HT, 155 nmol) e 8-OH-DPAT sobre a ingestão de alimento em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum). A avaliação da quantidade de alimento foi realizado 1 hora após a injeção. Os dados representam a média \pm erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo. (**) $p < 0,05$ em relação ao veículo e as demais doses de 8-OH-DPAT.

Tabela 1. Latência (segundos) para iniciar a ingestão de alimento, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina(5-HT, 155 nmol) e 8-OH-DPAT em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Ingestão de alimento	
Saciado	Veículo	1931 ± 528	
	5-HT	2881 ± 476 *	
	8-OH-DPAT		
	6 nmol	108 ± 28 *	
	30 nmol	95 ± 18 *	
	60 nmol	120 ± 15 *	
Jejum	Veículo	104 ± 36	
	5-HT	2166 ± 512 *	
	8-OH-DPAT		
	6 nmol	20 ± 15	
	30 nmol	4 ± 2	
		60 nmol	18 ± 4

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) p < 0,05 em relação ao veículo.

Tabela 2. Duração (segundos) da ingestão de alimento, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina (5-HT, 155 nmol) e 8-OH-DPAT em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Ingestão de alimento	
Saciado	Veículo	17 ± 6	
	5-HT	8 ± 5	
	8-OH-DPAT		
	6 nmol	110 ± 13 *	
	30 nmol	115 ± 6 *	
	60 nmol	139 ± 15 *	
Jejum	Veículo	173 ± 33	
	5-HT	44 ± 18 *	
	8-OH-DPAT		
	6 nmol	162 ± 17	
	30 nmol	295 ± 47 *	
		60 nmol	221 ± 10

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) p < 0,05 em relação ao veículo.

2. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE 8-OH-DPAT SOBRE A INGESTÃO DE ÁGUA EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.

A ANOVA de duas vias mostrou diferenças significantes na quantidade de água ingerida em relação aos fatores estado nutricional [$F(1, 96) = 71,07; p = 10^{-6}$] e aos diversos tratamentos efetuados (veículo, serotonina e diferentes doses de 8-OH-DPAT) [$F(5, 96) = 75,08; p=10^{-6}$]. Ocorreu, também, uma interação significativa entre os dois fatores estudados [$F(1, 96) = 71,07; p = 10^{-6}$].

2a. Efeito da administração i.c.v. de 8-OH-DPAT sobre a ingestão de água em pombos saciados.

A administração i.c.v. de serotonina nas aves saciadas provocou uma grande elevação na quantidade de água ingerida (aproximadamente 24 vezes maior que o volume de água consumido pelas aves tratadas com o veículo) (Fig. 2). Esse aumento na quantidade de água ingerida foi seguido por uma redução acentuada na latência para iniciar a ingestão hídrica e também, por um aumento na duração total dessa resposta (Tab. 3 e 4). A injeção i.c.v. de 8-OH-DPAT, também induziu o aparecimento de uma resposta dipsogênica, porém com efeito menor que o observado nas aves tratadas com serotonina (Fig. 2). O aumento no consumo de água em relação ao grupo controle foi de aproximadamente 11 vezes na dose de 6 nmol, 9 vezes na dose de 30 nmol e 7 vezes na dose de 60 nmol. Houve uma redução, em relação ao veículo, na latência para iniciar a resposta dipsogênica quando foram administradas todas as diferentes doses de 8-OH-DPAT por via i.c.v. No entanto, essa latência foi mais elevada quando comparada ao tratamento com serotonina (Tab. 3). A duração total dessa resposta apresentou uma tendência de elevação em relação ao grupo controle, no entanto, esse efeito não foi estatisticamente significativo (Tab. 2).

2b. Efeito da administração i.c.v. de 8-OH-DPAT sobre a ingestão de água em pombos em jejum de 24 horas.

A administração i.c.v. de serotonina em aves realimentadas após jejum de 24h, provocou uma resposta dipsogênica importante (aumento de 2,6 vezes no volume de água ingerido em relação ao grupo controle) (Fig. 2). O volume total de água ingerido desencadeado pela administração i.c.v. de 5-HT nesses animais foi semelhante àquele observado após sua injeção em pombos saciados. No entanto, esse efeito dipsogênico nas aves em jejum foi de menor intensidade porque os pombos controle ao final de 1h ingeriram um volume de água aproximadamente 10 vezes maior que aquele observado nas aves saciadas tratadas com o veículo (grupo controle). Não ocorreram alterações na latência para iniciar a ingestão hídrica (Tab. 3), porém, a duração total dessa resposta foi ligeiramente maior do que aquela verificada no grupo controle (Tab. 4). A injeção i.c.v. de 8-OH-DPAT, somente na dose de 30 nmol foi que provocou uma elevação na quantidade de água ingerida semelhante aquela verificada após a administração i.c.v. de serotonina (Fig. 2). Quando foi administrado a menor dose (6 nmol) e a maior dose (60 nmol) de 8-OH-DPAT não houve alterações no volume de água ingerido pelas aves realimentadas após jejum de 24h (Fig. 2). Não ocorreram modificações na latência para iniciar o comportamento de ingestão de água quando foram administradas as diferentes doses de 8-OH-DPAT (Tab. 3). A duração total desse comportamento somente foi maior quando se administrou a dose de 30 nmol (Tab. 4).

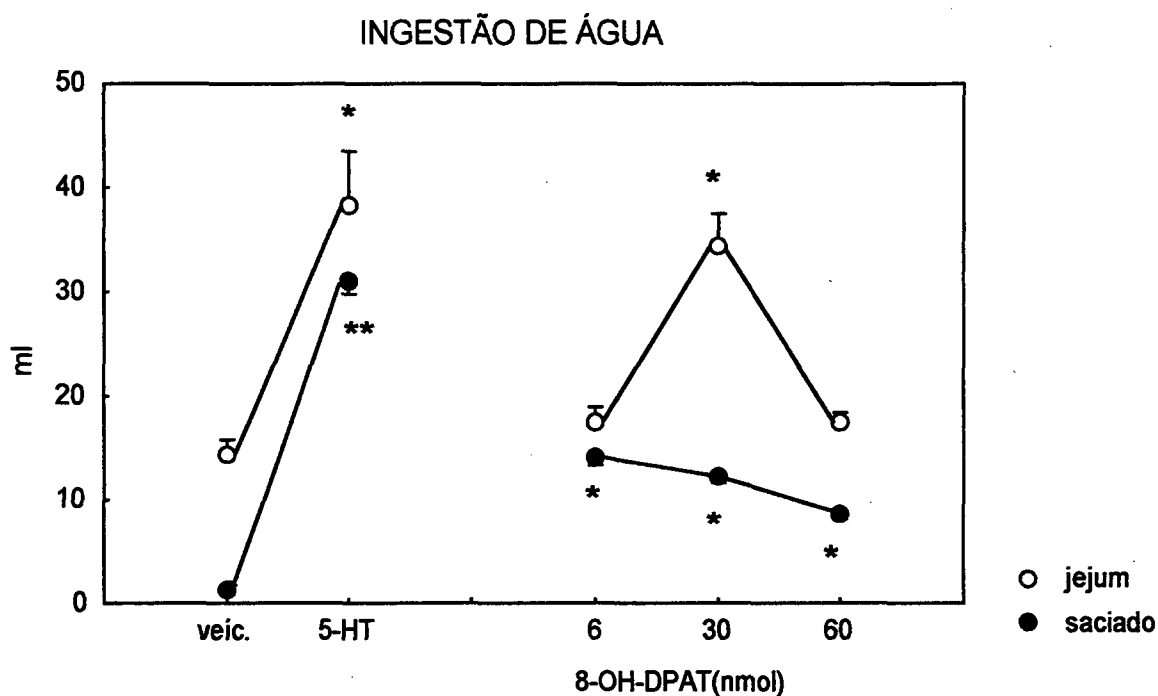


Figura 2. Efeito da administração i.c.v. de veículo (veíc.), serotonina (5-HT, 155 nmol) e 8-OH-DPAT sobre a ingestão de água em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum). A avaliação da quantidade de água ingerida foi realizada 1 hora após a injeção. Os dados representam a média \pm erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo. (**) $p < 0,05$ em relação ao veículo e as demais doses de 8-OH-DPAT.

Tabela 3. Latência (em segundos) para iniciar a ingestão de água, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina (5-HT, 155 nmol) e 8-OH-DPAT em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Ingestão de água
Saciado	Veículo	2231 ± 434
	5-HT	36 ± 6 *
	8-OH-DPAT	
	6 nmol	321 ± 33 **
	30 nmol	120 ± 22 **
	60 nmol	277 ± 15 **
Jejum	Veículo	335 ± 49
	5-HT	226 ± 96
	8-OH-DPAT	
	6 nmol	956 ± 447
	30 nmol	215 ± 30
	60 nmol	286 ± 36

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo. (**) $p < 0,05$ em relação ao veículo e a serotonina.

Tabela 4. Duração (segundos) da ingestão de água, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina (5-HT, 155 nmol) e 8-OH-DPAT em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Ingestão de água
Saciado	Veículo	16 ± 5
	5-HT	107 ± 7 *
	8-OH-DPAT	
	6 nmol	61 ± 4
	30 nmol	59 ± 6
	60 nmol	61 ± 6
Jejum	Veículo	109 ± 20
	5-HT	157 ± 20 *
	8-OH-DPAT	
	6 nmol	109 ± 11
	30 nmol	297 ± 39 *
	60 nmol	91 ± 5

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo.

3. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE 8-OH-DPAT SOBRE AS POSTURAS TÍPICAS DE SONO EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.

A ANOVA de duas vias mostrou diferenças significantes nas posturas típicas de sono em relação aos fatores estado nutricional [$F(1,96)=31,91$; $p=10^{-6}$] e aos diversos tratamentos efetuados (veículo, serotonina e diferentes doses de 8-OH-DPAT) [$F(5,96)=55,09$; $p=10^{-6}$]. Houve, também, interação significativa entre os dois fatores estudados [$F(1,96)=31,91$; $p=10^{-6}$].

A injeção i.c.v. de serotonina provocou uma acentuada redução na latência para desencadear as posturas típicas de sono, tanto nas aves saciadas como naquelas submetidas ao jejum de 24h (Tab. 5). Essa redução foi acompanhada por um aumento na duração total desse comportamento nos dois grupos estudados (aves saciadas ou em jejum) (Tab. 6).

A administração i.c.v. das diferentes doses de 8-OH-DPAT, nas aves saciadas, provocou uma redução acentuada na latência para iniciar as posturas típicas de sono, principalmente quando se administrou a menor dose (6 nmol), sendo que nas maiores doses (30 e 60 nmol) foi praticamente semelhante ao efeito produzido pela injeção i.c.v. de serotonina (Tab. 5). A duração total desse efeito foi maior em relação ao grupo controle, sendo que na dose mais elevada de 8-OH-DPAT (60 nmol) essa duração foi significativamente mais duradoura que nas demais doses utilizadas e, inclusive, quando foi administrado serotonina (Tab. 6).

Nas aves realimentadas após jejum de 24h, a latência para iniciar as posturas típicas de sono foi menor quando se utilizaram as diferentes dose de 8-OH-DPAT. Esse efeito apresentou uma relação com a dose utilizada; conforme a dose administrada da

droga foi se elevando, a latência foi reduzindo cada vez mais, de tal forma que quando se injetou dose maior, a latência observada após o tratamento com o 8-OH-DPAT foi semelhante àquela observada pela 5-HT (Tab. 5). Quanto à duração total dessa resposta, ocorreu um acréscimo, sendo que a maior dose empregada de 8-OH-DPAT (60 nmol), provocou uma elevação de magnitude aproximadamente duas vezes maior que aquela observada após a injeção i.c.v. de 5-HT, no entanto, essa elevação não foi estatisticamente significativa (Tab. 6).

Tabela 5. Latência (segundos) para iniciar as posturas típicas de sono, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina (5-HT, 155 nmol) e 8-OH-DPAT em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Posturas típicas de sono
Saciado	Veículo	3397 ± 104
	5-HT	843 ± 86 *
	8-OH-DPAT	
	6 nmol	388 ± 26 *
	30 nmol	861 ± 62 *
	60 nmol	952 ± 55 *
Jejum	Veículo	3516 ± 84
	5-HT	1091 ± 82 *
	8-OH-DPAT	
	6 nmol	2378 ± 403 *
	30 nmol	1826 ± 216 *
	60 nmol	999 ± 78 *

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) p < 0,05 em relação ao veículo.

Tabela 6. Duração (segundos) das posturas típicas de sono, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina (5-HT, 155 nmol) e 8-OH-DPAT em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Posturas típicas de sono
Saciado	Veículo	61 ± 31
	5-HT	487 ± 34 *
	8-OH-DPAT	
	6 nmol	388 ± 26 *
	30 nmol	364 ± 24 *
	60 nmol	833 ± 90 *
Jejum	Veículo	34 ± 34
	5-HT	255 ± 15 *
	8-OH-DPAT	
	6 nmol	207 ± 39 *
	30 nmol	297 ± 29 *
	60 nmol	501 ± 23 *

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) p < 0,05 em relação ao veículo.

4. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE DOI SOBRE A INGESTÃO DE ALIMENTO EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.

A ANOVA de duas vias mostrou diferenças significantes na ingestão de alimento em relação aos fatores estado nutricional [$F(1, 63) = 187,22; p = 10^{-6}$] e aos diversos tratamentos (veículo, serotonina e diferentes doses de DOI) [$F(2, 63) = 21,52; p = 10^{-6}$]. Houve, também, interação significativa entre os dois fatores observados [$F(2, 63) = 18,53; p = 10^{-6}$].

4a. Efeito da administração i.c.v. de DOI sobre a ingestão de alimento em pombos saciados.

A injeção i.c.v. de serotonina não provocou alteração no consumo de alimento nas aves saciadas (Fig. 3), ocorrendo somente um acréscimo na latência para iniciar a ingestão de alimento (Tab. 7) sem afetar a duração total dessa resposta (Tab. 8). A administração i.c.v. de DOI na dose de 28 nmol não provocou alteração na quantidade de alimento ingerido nas aves saciadas (Fig. 3). É interessante observar que após o tratamento com a dose de 56 nmol, nenhuma das aves ingeriu alimento, embora não houvesse diferença estatística em relação ao grupo controle (Fig. 3). Houve uma alteração estatisticamente significativa na latência para iniciar o consumo de alimento quando essa dose foi empregada (DOI 56 nmol) (Tab. 7). Não ocorreram modificações na duração total da resposta de ingestão de alimento, após o tratamento com ambas as doses de DOI (Tab. 8).

4b. Efeito da administração i.c.v. de DOI sobre a ingestão de alimento em pombos em jejum de 24 horas.

A injeção i.c.v. de serotonina provocou uma redução de aproximadamente 81% no consumo de alimento ingerido pelas aves na realimentação após jejum de 24 horas (Fig. 3). Essa acentuada resposta hipofágica exibida por esses animais, foi acompanhada por uma elevação na latência para iniciar a ingestão de alimento (Tab. 7) e por uma redução em sua duração total (Tab. 8). Apenas a injeção i.c.v. de 56 nmol de DOI causou uma diminuição na quantidade de alimento ingerido pelas aves em jejum (aproximadamente 57%) (Fig. 3). Essa resposta hipofágica desencadeada pela administração i.c.v. de DOI não foi acompanhada por modificações na latência para iniciar a ingestão de alimento (Tab. 7). No entanto, ocorreu uma redução na duração total da ingestão alimentar, quando se utilizou a dose de 56 nmol de DOI, reproduzindo o efeito provocado pela administração i.c.v. de serotonina, nessas mesmas aves (Tab. 8). A administração i.c.v. de DOI na dose de 112 nmol, também causou uma resposta hipofágica de menor intensidade, quando comparada àquela provocada pela injeção i.c.v. da dose de 56 nmol (redução de aproximadamente 27% no consumo de alimentos). Não houve alterações na latência e na duração dessa resposta (dados não apresentados).

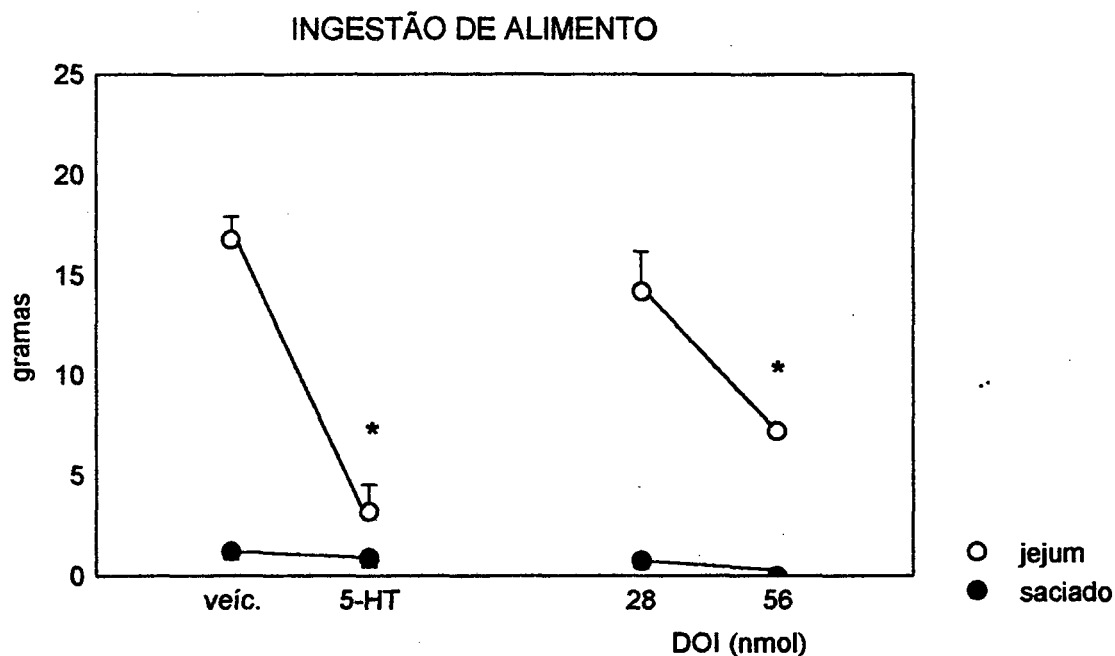


Figura 3. Efeito da administração i.c.v. de veículo (veíc.), serotonina (5-HT, 155 nmol) e DOI sobre a ingestão de alimento em pombos alimentados ad libitum (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum), 1 hora após o tratamento. Os dados são expressos como média \pm erro padrão da média e o número de aves utilizadas por grupo foi 9. (*) $p < 0,05$ em relação ao seu respectivo veículo. veículo.

Tabela 7. Latência (segundos) para iniciar a ingestão de alimento, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina(5-HT, 155 nmol) e DOI em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Ingestão de alimento
Saciado	Veículo	1827 ± 510
	5-HT	2906 ± 420 *
	DOI 28 nmol	2837 ± 389
	DOI 56 nmol	3600 *
Jejum	Veículo	15 ± 6
	5-HT	2020 ± 625 *
	DOI 28 nmol	17 ± 5
	DOI 56 nmol	53 ± 11

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) p < 0,05 em relação ao veículo.

Tabela 8. Duração (segundos) da ingestão de alimento, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina (5-HT, 155 nmol) e DOI em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Ingestão de alimento
Saciado	Veículo	12 ± 4
	5-HT	11 ± 7
	DOI 28 nmol	10 ± 5
	DOI 56 nmol	0
Jejum	Veículo	157 ± 24
	5-HT	50 ± 24 *
	DOI 28 nmol	136 ± 24
	DOI 56 nmol	49 ± 8 *

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) p < 0,05 em relação ao veículo.

5. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE DOI SOBRE A INGESTÃO DE ÁGUA EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.

A ANOVA de duas vias demonstrou diferenças significantes na ingestão de água em relação aos fatores estado nutricional [$F(1, 63) = 67,22; p = 10^{-6}$] e dos diversos tratamentos efetuados (veículo, serotonina e diferentes doses de DOI) [$F(3, 63) = 7,44; p = 10^{-6}$]. Houve, também, interação significativa entre os dois fatores estudados [$F(3, 63) = 5,92; p = 10^{-6}$].

5a. Efeito da administração i.c.v. de DOI sobre a ingestão de água em pombos saciados.

A injeção i.c.v. de serotonina mostrou um aumento acentuado no volume de água ingerido nas aves saciadas (Fig. 4). Este aumento foi de aproximadamente 23 vezes do volume de água ingerido, quando se utilizou o tratamento com o veículo nessas mesmas aves. A latência para iniciar a ingestão hídrica foi extremamente reduzida (Tab. 5), e a duração total desse comportamento foi maior do que aquele observado no grupo de aves tratadas com o veículo (Tab. 6). A injeção i.c.v. das diferentes doses de DOI provocou um acréscimo na quantidade de água ingerida, sendo que na dose de 56 nmol, ocorreu uma elevação semelhante àquela desencadeada pela administração i.c.v. de serotonina (Fig. 4). Houve uma redução na latência para iniciar o consumo de água após a injeção de ambas as doses de DOI, porém ligeiramente maior que aquela observada quando se administrou serotonina (Tab. 5). A duração total da resposta dipsogênica foi maior em relação ao grupo controle após ambas as injeções de DOI (Tab. 6).

5b. Efeito da administração i.c.v. de DOI sobre a ingestão de água em pombos em jejum de 24 horas.

A administração i.c.v. de serotonina induziu uma elevação no volume de água consumido pelas aves em jejum de 24h (Fig. 4). Normalmente, as aves realimentadas após jejum de 24h consomem água em maior quantidade do que as aves saciadas. Assim, esse aumento foi proporcionalmente menor (comparado ao seu respectivo grupo controle) do que aquele observado nas aves saciadas; mas, em termos de volume absoluto de água ingerido foi semelhante (Fig. 4). Não houve alteração na latência para iniciar a ingestão de água (Tab. 9), porém, a duração total dessa resposta foi maior que aquela observada no grupo controle (Tab. 10). A injeção i.c.v. de DOI, somente na maior dose (56 nmol) foi que provocou uma pequena elevação na quantidade de água ingerida (aproximadamente 46%) (Fig. 4). Não houve alterações na latência para iniciar a ingestão de água (Tab. 9) e na duração total desse comportamento (Tab. 10). Quando foi administrado a dose de 112 nmol de DOI por via i.c.v. não ocorreram modificações na quantidade de água ingerida, na latência e na duração dessa resposta (dados não apresentados).

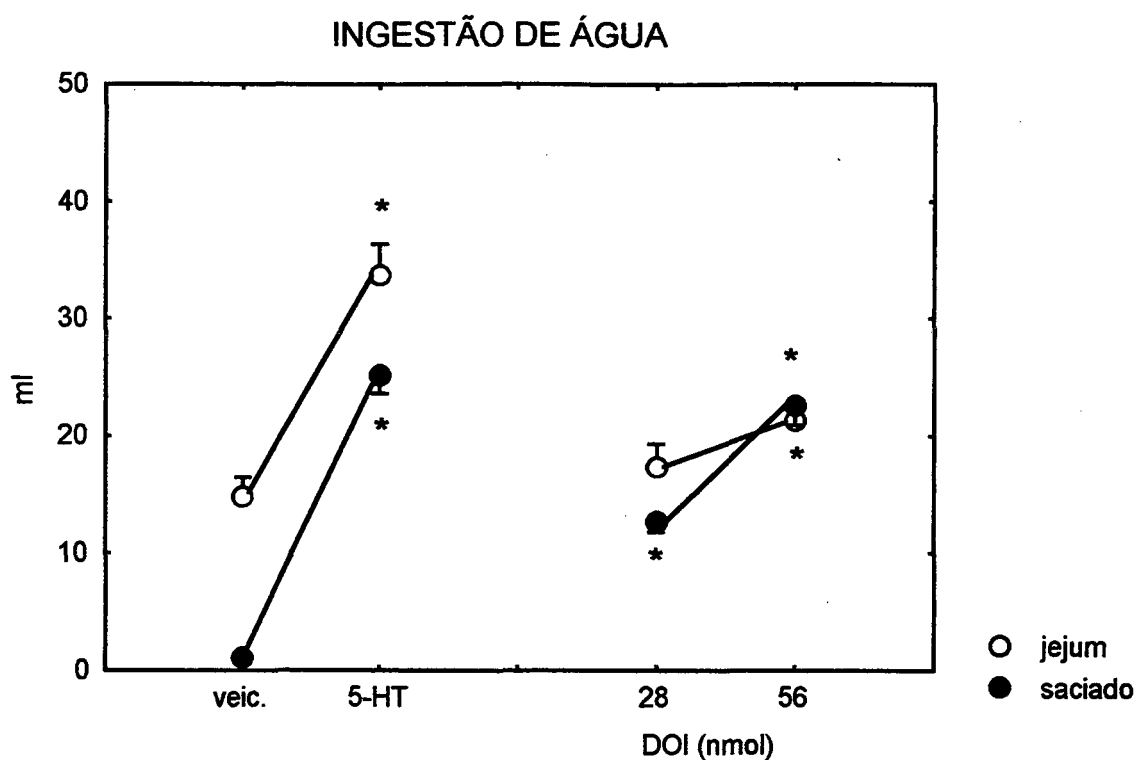


Figura 4. Efeito da administração i.c.v. de veículo (veic.), serotonina (5-HT, 155 nmol) e DOI sobre a ingestão de água em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum), 1 hora após o tratamento. Os dados são expressos como média \pm erro padrão da média e o número de aves utilizadas por grupo foi 9. (*) $p < 0,05$ em relação ao seu respectivo veículo.

Tabela 9. Latência (segundos) para iniciar a ingestão de água, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina(5-HT, 155 nmol) e DOI em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Ingestão de água
Saciado	Veículo	2631 ± 491
	5-HT	50 ± 13 *
	DOI 28 nmol	220 ± 44 **
	DOI 56 nmol	220 ± 76 **
Jejum	Veículo	132 ± 14
	5-HT	146 ± 36
	DOI 28 nmol	113 ± 26
	DOI 56 nmol	95 ± 39

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) p < 0,05 em relação ao veículo. (**) p<0,05 em relação ao seu respectivo veículo e a serotonina.

Tabela 10. Duração (segundos) da ingestão de água, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina (5-HT, 155 nmol) e DOI em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Ingestão de água
Saciado	Veículo	10 ± 4
	5-HT	63 ± 4 *
	DOI 28 nmol	44 ± 3 *
	DOI 56 nmol	82 ± 9 *
Jejum	Veículo	88 ± 12
	5-HT	148 ± 11 *
	DOI 28 nmol	57 ± 8
	DOI 56 nmol	44 ± 7

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) p < 0,05 em relação ao veículo.

6. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE DOI SOBRE AS POSTURAS TÍPICAS DE SONO EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.

A ANOVA de duas vias mostrou diferenças significantes na duração das posturas típicas de sono em relação aos fatores estado nutricional [$F(1, 63) = 41,20; p = 10^{-6}$] e aos diversos tratamentos efetuados (veículo, serotonina e diferentes doses de DOI) [$F(3, 63) = 50,27; p = 10^{-6}$]. Houve, também, interação significativa entre esses dois fatores estudados [$F(3, 63) = 14,53; p = 10^{-6}$].

A injeção i.c.v. de serotonina, nas aves saciadas e em jejum de 24h, induziu uma redução na latência para iniciar as posturas típicas de sono (Tab. 11) e aumentou a duração total dessa resposta (Tab. 12).

A administração i.c.v. de DOI, nas aves saciadas, diminuiu a latência para iniciar as posturas típicas de sono, quando a maior dose de DOI (56 nmol) foi utilizada (Tab. 11) e aumentou a duração total dessa resposta quando foram administradas ambas as doses de DOI (Tab. 12).

Após a administração i.c.v. de ambas as doses de DOI (28 e 56 nmol), as aves realimentadas após jejum de 24 horas não exibiram as posturas típicas de sono. Como o período de observação utilizado foi de 1 hora, a latência para esta resposta foi de 3600 segundos e não houve registro de duração total. Desta forma, ocorreu uma diferença estatisticamente significativa tanto na latência para iniciar essa resposta (Tab. 11) como na sua duração total (Tab. 12). A injeção i.c.v. da dose de 112 nmol de DOI, nas aves em jejum, provocou uma redução na latência para iniciar as posturas típicas de sono e um aumento em sua duração total (dados não apresentados).

Tabela 11. Latência (segundos) para iniciar as posturas típicas de sono, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina(5-HT, 155 nmol) e DOI em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Posturas típicas de sono
Saciado	Veículo	3191 ± 219
	5-HT	1238 ± 59 *
	DOI 28 nmol	2818 ± 253
	DOI 56 nmol	1708 ± 146 *
Jejum	Veículo	2984 ± 252
	5-HT	938 ± 78 *
	DOI 28 nmol	3600 *
	DOI 56 nmol	3600 *

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo.

Tabela 12. Duração (segundos) das posturas típicas de sono, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina (5-HT, 155 nmol) e DOI em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Posturas típicas de sono
Saciado	Veículo	64 ± 35
	5-HT	457 ± 13 *
	DOI 28 nmol	175 ± 56 *
	DOI 56 nmol	415 ± 36 *
Jejum	Veículo	64 ± 34
	5-HT	422 ± 50 *
	DOI 28 nmol	0 *
	DOI 56 nmol	0 *

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo.

7. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE QUIPAZINA SOBRE A INGESTÃO DE ALIMENTO EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.

A ANOVA de duas vias mostrou diferenças significantes na quantidade de alimento ingerido pelas aves em relação aos fatores estado nutricional [$F(1, 63) = 462,13$; $p = 10^{-6}$] e aos diversos tratamentos efetuados (veículo, serotonina e diferentes doses de quipazina [$F(3, 63) = 15,24$; $p = 10^{-6}$]). Ocorreu, também, interação significativa entre os dois fatores abordados [$F(3, 63) = 11,46$; $p = 10^{-6}$].

7a. Efeito da administração i.c.v. de quipazina sobre a ingestão de alimento em pombos saciados.

A injeção i.c.v. de serotonina não provocou alteração no consumo de alimento nas aves saciadas (Fig. 5). No entanto, desencadeou uma elevação na latência para iniciar a ingestão de alimento (Tab. 13), sem alterar a duração total dessa resposta (Tab. 14). De forma semelhante à serotonina, a administração i.c.v. de quipazina em nenhuma das doses utilizadas, provocou modificações no consumo de alimento nessas aves (Fig. 6), induziu um aumento na latência para iniciar a ingestão alimentar (Tab. 13) e não afetou a duração total desse comportamento (Tab. 14).

7b. Efeito da administração i.c.v. de quipazina sobre a ingestão de alimento em pombos em jejum de 24 horas.

A injeção i.c.v. de serotonina nas aves em jejum de 24 horas desencadeou uma resposta hipofágica significativa, reduzindo em aproximadamente 68% a quantidade de alimento ingerido em relação ao grupo tratado com o veículo (Fig. 5). Essa resposta hipofágica foi acompanhada por uma elevação em sua latência (Tab. 13) e por uma intensa redução na sua duração total (Tab. 14). A administração i.c.v. de todas as doses utilizadas de quipazina, também provocou uma ligeira redução na ingestão de alimento nas aves em jejum (Fig. 5). Essa redução no consumo de alimento foi de aproximadamente 15% quando foi administrada a dose de 2,25 nmol, 23% na dose de 4,5 nmol e 16% na dose de 9 nmol. Essa redução foi de menor intensidade que aquela provocada pela administração i.c.v. de 5-HT. Não ocorreu alteração na latência para iniciar a ingestão de alimento (Tab. 13) e houve uma redução na duração total dessa resposta com todas as doses empregadas de quipazina (Tab. 14). Porém, a duração total da resposta de ingestão de alimento provocada pela quipazina foi maior que aquela verificada com a utilização de serotonina e menor que no grupo tratado com veículo.

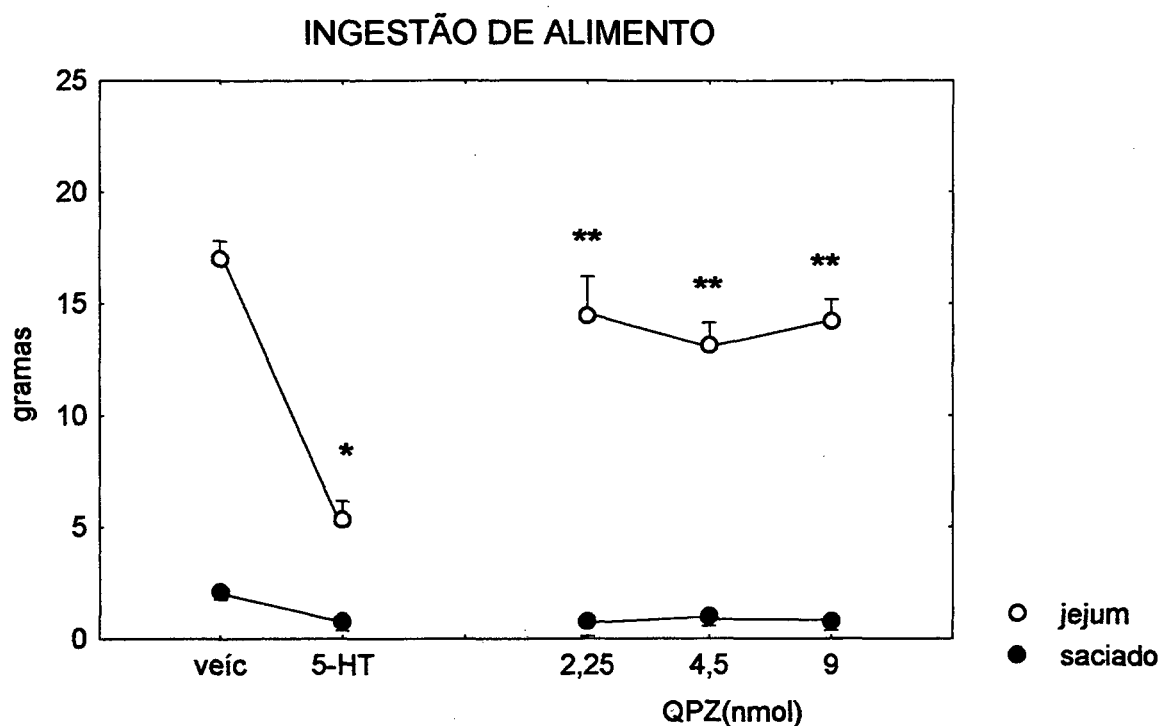


Figura 5. Efeito da administração i.c.v. de veículo (veíc.), serotonina (5-HT, 155 nmol) e quipazina sobre a ingestão de alimento em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum), 1 hora após o tratamento. Os dados são expressos como média \pm erro padrão da média e o número de pombos utilizados por grupo foi 9. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo. (**) $p < 0,05$ em relação ao veículo e a serotonina.

Tabela 13. Latência (segundos) para iniciar a ingestão de alimento, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina (5-HT, 155 nmol) e Quipazina em pombos saciados *ad libitum* ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Ingestão de alimento
Saciado	Veículo	1212 ± 376
	5-HT	2770 ± 431*
	Quipazina	
	2,25 nmol	3109 ± 1071*
	4,5 nmol	2438 ± 474*
	9 nmol	2734 ± 435*
Jejum	Veículo	26 ± 9
	5-HT	2032 ± 21 *
	Quipazina	
	2,25 nmol	32 ± 8
	4,5 nmol	26 ± 4
	9 nmol	14 ± 3

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) p<0,05 em relação ao seu respectivo veículo.

Tabela 14. Duração (segundos) da ingestão de alimento, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina (5-HT, 155 nmol) e Quipazina em pombos saciados *ad libitum* ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Ingestão de alimento
Saciado	Veículo	24 ± 4
	5-HT	11 ± 6
	Quipazina	
	2,25 nmol	6 ± 12
	4,5 nmol	12 ± 5
	9 nmol	8 ± 4
Jejum	Veículo	190 ± 26
	5-HT	43 ± 4 *
	Quipazina	
	2,25 nmol	135 ± 20 *
	4,5 nmol	110 ± 17 *
	9 nmol	150 ± 13 *

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) p<0,05 em relação ao seu respectivo veículo.

8. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE QUIPAZINA SOBRE A INGESTÃO DE ÁGUA EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.

A ANOVA de duas vias mostrou diferenças significativas na quantidade de água ingerida pelas aves em relação aos fatores estado nutricional [$F(1, 64) = 176,93; p = 10^{-6}$] e aos diversos tratamentos efetuados (veículo, serotonina e diferentes doses de quipazina) [$F(3, 64) = 111,65; p = 10^{-6}$]. Ocorreu, também, interação significativa entre os dois fatores abordados [$F(3, 64) = 13,84; p = 10^{-5}$].

8a. Efeito da administração i.c.v. de quipazina sobre a ingestão de água em pombos saciados.

Nas aves saciadas, a injeção i.c.v. de serotonina provocou uma resposta dipsogênica significativa (aumentou aproximadamente 7 vezes a quantidade de água ingerida em relação ao grupo de aves tratadas com o veículo) (Fig. 6). Esse aumento na quantidade de água ingerida foi acompanhado por uma intensa redução na sua latência (Tab. 15) e por um aumento na sua duração total (Tab. 16).

A administração i.c.v. de quipazina nas doses de 4,5 e 9 nmol não provocou modificações no consumo de água (Fig. 6). No entanto, quando foi administrada a dose de 2,25 nmol nenhuma das aves observadas ingeriu água (Fig. 6). Houve um acréscimo na latência para iniciar a resposta de ingestão de água com a administração de todas as doses de quipazina (Tab. 15), porém, sem alterar a sua duração total (Tab. 16).

8b. Efeito da administração i.c.v. de quipazina sobre a ingestão de água em pombos em jejum de 24 horas.

A injeção i.c.v. de serotonina nas aves realimentadas após jejum de 24h provocou uma resposta dipsogênica importante (aproximadamente 2 vezes maior do que aquela verificada no grupo de aves tratadas com o veículo) (Fig. 6). Não ocorreu alteração na latência para iniciar a ingestão de água (Tab. 15), mas houve um aumento em sua duração total (Tab. 16).

A administração i.c.v. de quipazina provocou uma elevação na quantidade de água ingerida apenas quando se utilizou a dose de 4,5 nmol de quipazina. Esse aumento foi semelhante àquele provocado pela administração i.c.v. de 5-HT (Fig. 6). Ocorreu um aumento na latência para iniciar a ingestão de água, quando foram utilizadas todas as doses de quipazina (Tab. 15). Após a administração da menor e maior dose de quipazina (2,25 e 9 nmol, respectivamente), a duração total da ingestão hídrica foi menor em relação ao grupo de aves tratadas com o veículo (Tab. 16).

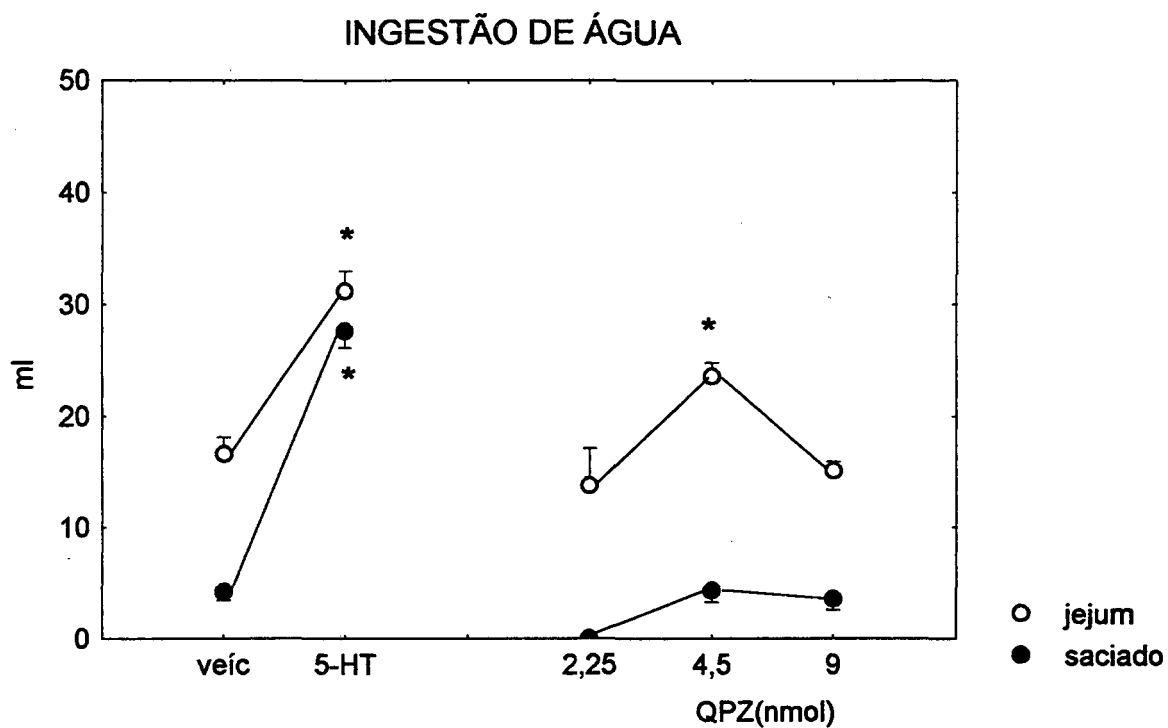


Figura 6. Efeito da administração i.c.v. de veículo (veíc.), serotonina (5-HT, 155 nmol) e quipazina sobre a ingestão de alimento em pombos alimentados *ad libitum* (saciado) ou privados de alimento por 24 horas (jejum), 1 hora após o tratamento. Os dados são expressos como média \pm erro padrão da média e o número de pombos utilizados por grupo foi 9. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo.

Tabela 15. Latência (segundos) para iniciar a ingestão de água, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina (5-HT, 155 nmol) e Quipazina em pombos saciados *ad libitum* ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Ingestão de água
Saciado	Veículo	903 ± 365
	5-HT	64 ± 16 *
	Quipazina	
	2,25 nmol	3600 *
Jejum	4,5 nmol	1677 ± 392 *
	9 nmol	1984 ± 419 *
	Veículo	154 ± 15
	5-HT	46 ± 12
	Quipazina	
	2,25 nmol	240 ± 58 **
	4,5 nmol	266 ± 62 **
9 nmol	368 ± 52 **	

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) $p < 0,05$ em relação ao seu respectivo veículo. (**) $p < 0,05$ em relação ao seu respectivo veículo e a serotonina.

Tabela 16. Duração (segundos) da ingestão de água, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina (5-HT, 155 nmol) e Quipazina em pombos saciados *ad libitum* ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Ingestão de água
Saciado	Veículo	18 ± 3
	5-HT	88 ± 9 *
	Quipazina	
	2,25 nmol	0
Jejum	4,5 nmol	22 ± 5
	9 nmol	22 ± 6
	Veículo	102 ± 13
	5-HT	134 ± 10 *
	Quipazina	
	2,25 nmol	42 ± 45 *
	4,5 nmol	92 ± 13
9 nmol	65 ± 5 *	

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) $p < 0,05$ em relação ao seu respectivo veículo.

9. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE QUIPAZINA SOBRE AS POSTURAS TÍPICAS DE SONO EM POMBOS SACIADOS OU EM JEJUM DE 24 HORAS.

A ANOVA de duas vias mostrou diferenças significantes nas posturas típicas de sono exibidas pelas aves em relação aos fatores estado nutricional [$F(1, 64) = 22,29$; $p = 10^{-4}$] e aos diversos tratamentos efetuados (veículo, serotonina e diferentes doses de quipazina) [$F(3, 64) = 51,91$; $p = 10^{-6}$]. Não ocorreu interação significativa entre os dois fatores abordados [$F(3, 64) = 1,26$; $p = 0,2954$].

A injeção i.c.v. de serotonina provocou uma redução na latência para iniciar as posturas típicas de sono (Tab. 17) e um aumento significativo em sua duração total (Tab. 18) independentemente do estado nutricional das aves estudadas.

A administração i.c.v. de todas as doses de quipazina não induziu modificações na latência para iniciar as posturas típicas de sono nas aves saciadas e diminuiu nas aves realimentadas após jejum de 24h, reproduzindo as alterações provocadas pela administração i.c.v. de 5-HT (Tab. 17). Nas aves saciadas não ocorreram alterações na duração total desse comportamento em todas as doses de quipazina empregadas por via i.c.v.. No entanto, nas aves submetidas ao jejum de 24h, a administração i.c.v. de todas as doses de quipazina provocou uma elevação na duração total desse comportamento (Tab. 18). Embora o tratamento com quipazina provocasse uma duração total de sono menor que aquele observado com a administração de serotonina, essa tendência não foi estatisticamente significativa.

Tabela 17. Latência (segundos) para iniciar as posturas típicas de sono, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina (5-HT, 155 nmol) e Quipazina em pombos saciados *ad libitum* ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Posturas típicas de sono
Saciado	Veículo	3600
	5-HT	1450 ± 183 *
	Quipazina 2,25 nmol	3043 ± 727
	4,5 nmol	3043 ± 284
Jejum	9 nmol	3092 ± 224
	Veículo	2820 ± 324
	5-HT	1486 ± 303 *
	Quipazina 2,25 nmol	1729 ± 844 *
	4,5 nmol	1428 ± 102 *
	9 nmol	1867 ± 112 *

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) $p < 0,05$ em relação ao seu respectivo veículo.

Tabela 18. Duração (segundos) das posturas típicas de sono, observado durante 1 hora após a injeção i.c.v. de veículo (ácido ascórbico), serotonina (5-HT, 155 nmol) e Quipazina em pombos saciados *ad libitum* ou privados de alimento por 24 horas (jejum).

Estado nutricional	Tratamento	Posturas típicas de sono
Saciado	Veículo	0
	5-HT	389 ± 25 *
	Quipazina 2,25 nmol	87 ± 34
	4,5 nmol	73 ± 37
Jejum	9 nmol	99 ± 41
	Veículo	96 ± 43
	5-HT	424 ± 25 *
	Quipazina 2,25 nmol	260 ± 43 *
	4,5 nmol	205 ± 21 *
	9 nmol	238 ± 25 *

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 9 animais por tratamento. (*) $p < 0,05$ em relação ao seu respectivo veículo.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo enfatizam a participação de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos (5-HT_{1a}, 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} e 5-HT₃) no controle da ingestão de alimento e de água em pombos saciados e realimentados após jejum de 24 horas.

Inicialmente, serão discutidos os efeitos da serotonina e seus agonistas sobre a ingestão de alimento. Nesse caso, serão utilizados os conceitos de saciação e saciedade propostos por Blundell em 1991. De acordo com esse autor, saciação é o processo no qual sinais aferentes como: estímulos sensoriais (visuais, gustativos, olfativos), o aumento na motilidade do trato gastrointestinal, hormônios liberados durante a digestão ou os metabólitos originados a partir da digestão dos alimentos desencadeiam o término da refeição iniciada. Saciedade se refere aos sinais que impedem o início de uma refeição, determinando o intervalo entre o final de uma refeição e o início de outra. Este fenômeno é intensamente influenciado pela quantidade de calorias ingeridas e pela composição da dieta. De acordo com esses conceitos, a saciação define o tamanho da refeição (quantidade de alimento ingerido); e a saciedade define o intervalo entre as refeições.

Os resultados apresentados no presente trabalho mostraram que a injeção i.c.v. de serotonina em pombos saciados não modifica a ingestão de alimento, mas altera a latência para iniciar essa resposta, sem alterar a sua duração total. Assim, interferindo somente no fenômeno de saciedade. Nas aves realimentadas após jejum de 24 horas, a administração i.c.v. de serotonina provocou uma redução no consumo de alimento. Essa resposta hipofágica foi acompanhada por uma grande elevação na latência para iniciar a ingestão de alimento e por uma redução na duração total dessa resposta. Nesse caso, alterando os fenômenos de saciedade e de saciação.

O fato de a serotonina somente ter interferido sobre o fenômeno de saciedade nas aves alimentadas *ad libitum* pode ser justificado pela curta duração do período de observação (1 hora). Experimentos conduzidos em nosso laboratório mostram que ao

final de 2 horas após a injeção i.c.v. de serotonina ocorre uma redução na quantidade de alimento ingerido por pombos com ração disponível livremente ao final desse intervalo de tempo (antecipação da saciação). Essa redução foi acompanhada por um retardo na latência para iniciar o consumo do alimento (saciedade).

Além disso, evidências na literatura mostram que a administração central de serotonina em galinhas do tipo Leghorn e perus, ambos saciados e observados por um período de 1 hora, reduz potencialmente o consumo de alimentos (Denbow e cols., 1983; Denbow e cols., 1984). Esses dados mostram que a serotonina pode influenciar tanto os fenômenos de saciação como os de saciedade; e que seus efeitos podem ser evidenciados mesmo após a sua injeção em animais com alimento disponível *ad libitum*.

As alterações na saciação e saciedade observadas após o tratamento com serotonina nas aves realimentadas após o jejum pode ser evidenciado mesmo durante o curto período de observação. Nessa condição fisiológica de privação de alimentos, a influência serotoninérgica sobre a ingestão de alimento poderia ser de menor intensidade que aquela presente nos animais com alimento disponível livremente, fato que, anteciparia o início da ingestão acompanhado por uma elevação na quantidade de alimento consumido, quando a comida estivesse disponível. Essa evidência pode ser observada nos animais privados de alimento e tratados com o veículo (grupo controle). Nesse grupo, a latência para iniciar a ingestão de alimento foi pequena e a quantidade de ração ingerida foi maior, quando esses parâmetros foram comparados com aqueles obtidos nos animais saciados e tratados com o veículo (grupo controle). Por isso, um aumento da influência serotoninérgica durante o jejum, provocada pela injeção i.c.v. de serotonina afetaria tanto a latência como a quantidade de alimento ingerido.

Os dados sobre a regulação das posturas típicas de sono mostram que as aves do grupo controle exibiram, independentemente das condições nutricionais, a seguinte

seqüência de comportamentos: inicialmente, ingeriram alimentos sólidos, seguido ou acompanhado pela ingestão de água e finalmente adquiriram as posturas típicas de sono, característica de uma seqüência pós-prandial normal (Antin e cols., 1975).

Essa seqüência de alterações comportamentais está associada a mecanismos fisiológicos que caracterizam a saciedade e, assim sendo, usada freqüentemente nos estudos sobre os mecanismos de ação anorética de uma determinada droga (Blundell e Alikhan, 1990; Halfort e Blundell, 1993; Halfort e cols., 1995; Simansky e Viadya, 1990). A seqüência pós-prandial reflete como a ingestão de alimento declina conforme as posturas típicas de sono aumentam ao longo do tempo pós-refeição. Os distúrbios nessa seqüência podem indicar que uma determinada droga pode reduzir a ingestão de alimento por outros mecanismos além da saciedade. Por exemplo, podemos citar a hipofagia como consequência de uma hiperatividade, sedação ou náusea.

Após a injeção i.c.v. de serotonina, tanto no grupo de aves realimentadas após jejum de 24 horas, como nas aves mantidas com alimento *ad libitum*, foi observada a seguinte seqüência pós-prandial: as aves inicialmente consomem água (em grande quantidade), posteriormente adquirem as posturas típicas de sono (com duração elevada) e por último ingerem alimento sólido. Esse quadro mostra que a serotonina estaria antecipando o sono pós-prandial, um dos comportamentos que faz parte da seqüência pós-prandial, sendo esse um indicador de saciedade. Esse dado reforça o papel da serotonina na indução da saciedade.

Dados da literatura, obtidos a partir de estudos realizados em mamíferos, sugerem que os mecanismos serotoninérgicos periféricos também modulariam a ingestão de alimento por intermédio de ações da serotonina sobre o sistema gastrointestinal (Davies e cols., 1983; Booth e cols., 1986). Grandes quantidades de serotonina podem ser encontradas no sistema gastrointestinal de mamíferos, no qual essa amina biogénica

pode agir como um neurotransmissor, quando liberada por neurônios entéricos, ou como uma substância da ação parácrina ou endócrina, quando liberada pelas células enterocromafins (Gershon e cols., 1990; Sanger, 1992).

Experimentos realizados em nosso laboratório mostraram que a administração periférica da mesma dose de serotonina utilizada centralmente, também provoca uma redução no consumo de alimento em pombos realimentados após jejum (Steffens e cols., 1997). Esse dado indica uma possível contribuição de mecanismos periféricos na hipofagia induzida pela injeção i.c.v. de serotonina.

A presença periférica de elementos serotoninérgicos imunorreativos em pombos adultos parece estar restrita em trombócitos e células endócrinas do trato gastrointestinal (Adamsom e Campbell, 1988; Martinez e cols., 1993; Yamada e cols., 1985). Estudos imunohistoquímicos da distribuição de serotonina no intestino sugerem que aves, répteis e mamíferos da subclasse Prototheria não apresentam neurônios entéricos serotoninérgicos (Adamsom e Campbell, 1988).

Esses dados indicam que o efeito hipofágico induzido pela injeção periférica de serotonina em pombos possa ser mediado por sua ação endócrina sobre o trato gastrintestinal ou através da ativação de circuitos serotoninérgicos centrais localizados em regiões do sistema nervoso central, no qual a barreira hematoencefálica é mais permeável, já que a serotonina atravessa muito pouco essa barreira (Garattini e cols., 1961; Oldendorf, 1971). Essa última alternativa parece ser pouco consistente, uma vez que, em nossos experimentos, a injeção periférica de serotonina não provocou alterações no volume de água ingerida; fenômeno observado quando a mesma dose foi administrada por via i.c.v. (ver discussão mais adiante). No entanto, a avaliação de uma possível contribuição dos mecanismos serotoninérgicos periféricos na hipofagia induzida pela injeção i.c.v. de serotonina em pombos merece estudos adicionais.

Os dados do presente trabalho indicam que o controle serotoninérgico sobre a ingestão de alimento parece envolver a presença de receptores 5-HT_{1a}. A participação desses receptores foi investigada em nossos experimentos por intermédio da injeção i.c.v. de 8-OH-DPAT. O 8-OH-DPAT é um agonista serotoninérgico de receptores pré-sinápticos 5-HT_{1a}, cuja ativação inibe a liberação de 5-HT em várias regiões do cérebro de mamíferos (Hjorth e Sharp, 1991). Evidências bioquímicas indicam que em aves o 8-OH-DPAT desencadearia efeito semelhante, uma vez que ocorre uma redução dos níveis de metabólitos da serotonina no sistema nervoso central, após a injeção sistêmica de 8-OH-DPAT em pombos (Gleeson e cols., 1992).

A ativação de receptores 5-HT_{1a} nas aves saciadas provocada pela injeção i.c.v. de 8-OH-DPAT provocou uma resposta hiperfágica. Essa hiperfagia foi de intensidade maior que aquela observada nas aves realimentadas após jejum de 24 horas. Esse dado sugere que nas aves saciadas existiria o predomínio de um tônus inibitório serotoninérgico impedindo o consumo de alimento. Quando ocorresse uma redução dessa influência, através da administração de 8-OH-DPAT ou através da privação de alimento (ver discussão acima) ocorreria uma resposta hiperfágica.

A administração de 8-OH-DPAT retarda o processo de saciação, aumentando a duração da resposta de ingestão de alimento e a quantidade de alimento ingerido. O processo de saciedade também é alterado devido à redução na latência para iniciar o consumo de alimento. Essas alterações podem ser evidenciadas tanto nos animais saciados quanto nos realimentados após jejum de 24 horas, reforçando a sugestão de que a serotonina afeta tanto o tamanho da refeição (saciação) quanto o intervalo entre as refeições (saciedade). O fato dessas alterações terem sido mais evidentes nos animais saciados do que nos submetidos ao jejum, reforça a idéia da presença de um tônus serotoninérgico mais intenso nas aves com alimento disponível livremente.

Após a administração i.c.v. de 8-OH-DPAT tanto nos animais saciados quanto naqueles submetidos ao jejum, foi observada a seguinte seqüência pós-prandial: inicialmente, as aves ingeriram alimento sólido, posteriormente ingeriram água e finalmente apresentaram as posturas típicas de sono. O tratamento com 8-OH-DPAT provocou uma antecipação dos sinais de sono, uma vez que ocorreu uma redução na latência para iniciar a exibição das posturas de sono. Essa antecipação pode ser consequência de um efeito direto da droga sobre os mecanismos que regulam o sono, ou então, pode estar associada aos sinais prandiais que normalmente induzem o sono que caracteriza a saciedade (Halfort e Blundell, 1995).

No conjunto, os dados de injeção i.c.v. de 5-HT e 8-OH-DPAT em pombos saciados e em jejum, sugerem o seguinte mecanismo de ação exercido pela ativação de uma via neural serotoninérgica: nas aves saciadas existiria uma liberação predominante de 5-HT na fenda sináptica, fato que provocaria redução no tamanho da refeição e/ou aumento no intervalo entre as refeições. Quando ocorresse uma redução na liberação de serotonina (provocada pela injeção i.c.v. de 8-OH-DPAT ou jejum) a ave poderia antecipar a refeição e/ou aumentar a quantidade de alimento ingerido. Além disso, esses dados também sugerem a participação de outros subtipos de receptores serotoninérgicos localizados em membranas de neurônios pós-sinápticos. Dessa forma, um aumento da atividade serotoninérgica pós-sináptica poderia induzir uma redução no consumo de alimentos nessas aves.

Esse provável mecanismo de ação dos circuitos serotoninérgicos em aves é semelhante àquele descrito em mamíferos, mostrando um papel inibitório da serotonina sobre o controle da ingestão de alimento. Em mamíferos, agentes que provocam aumento da transmissão serotoninérgica reduzem o consumo de alimento (Blundell, 1984; Samanin e Garrattini, 1990), enquanto a estimulação de auto-receptores 5-HT_{1a} produz o efeito

oposto (Bendotti e Samanin, 1986; Hutson e cols., 1986)

Os experimentos seguintes foram realizados com o objetivo de determinar os subtipos de receptores serotoninérgicos pós-sinápticos $5\text{-HT}_{2a}/5\text{-HT}_{2c}$ envolvidos no controle da ingestão de alimento, através da utilização i.c.v. de DOI. Nas aves saciadas não houve alteração no consumo de alimento com as doses de DOI utilizadas por via i.c.v.. No entanto, ocorreu um aumento na latência para iniciar a ingestão de alimento, porém, sem alterar a duração total dessa resposta. É interessante observar que neste grupo de aves, o tratamento com DOI desencadeia uma mudança na seqüência pós-prandial semelhante àquela promovida pela administração i.c.v. de 5-HT, ou seja, as aves inicialmente ingerem água, posteriormente adquirem as posturas típicas de sono, e, por último, consomem alimento

Nas aves realimentadas após jejum de 24 horas, apenas a maior dose de DOI (56 nmol) causou uma resposta hipofágica significativa, mas sem alterar a latência para iniciar essa resposta e com redução em sua duração total. É importante mencionar que a dose de 112 nmol de DOI, administrada nas aves realimentadas após jejum, provoca uma resposta hipofágica de intensidade menor que aquela provocada pela dose de 56 nmol, sem induzir modificações na duração total dessa resposta. Essa atenuação no efeito inibitório do DOI sobre a ingestão de alimento poderia ser atribuída a alterações comportamentais que afetariam o consumo de alimento. A avaliação das posturas típicas de sono mostra que a seqüência pós-prandial, uma cadeia de comportamentos associados à saciedade não foi afetado pelo tratamento com a dose de 112 nmol. As aves em primeiro lugar ingeriram alimento, depois beberam água e, finalmente, adquiriram as posturas típicas de sono. Por outro lado, as doses menores de DOI (28 e 56 nmol), parecem inibir o sono, já que nenhuma das aves exibiu posturas de sono após esse tratamento. Portanto, parece que a hipofagia provocada pela administração central de

DOI em pombos submetidos ao jejum, pode estar associada a uma hiperatividade, sendo esse efeito mais evidente com a utilização das menores doses dessa droga e na restrição alimentar.

Dados encontrados na literatura mostram que distúrbios motores podem ser responsáveis pela hipofagia observada após a administração sistêmica de DOI (Simansky e Vaidya, 1990; Kitchener e Dourish, 1994). No entanto, a injeção de DOI no núcleo paraventricular do hipotálamo de ratos privados de alimento provoca uma redução na quantidade de alimento ingerido, sem induzir alterações aparentes na atividade motora. Para dissociar o efeito hipofágico do DOI das alterações motoras relatadas no presente trabalho nas aves submetidas ao jejum, seria importante a sua administração em distritos hipotalâmicos mais restritos.

Pode-se observar que a utilização de DOI nas aves alimentadas *ad libitum* apenas altera a saciedade, desencadeando um aumento no intervalo entre as refeições, uma vez que ocorre um retardo no início da alimentação. Por outro lado, nas aves em jejum, o tratamento com DOI afeta apenas a saciação, pois apenas ocorre uma redução na quantidade de alimento ingerido acompanhada por uma redução na duração total desse comportamento, sem alterar a latência para o início da ingestão de alimento.

Nos animais saciados a ausência de efeito do DOI sobre a saciação talvez possa ser justificada pelo curto período de observação (1 hora). No entanto, é possível que outro subtipo de receptor serotoninérgico possa estar envolvido no processo de saciação; evidências na literatura sugerem a participação de receptores 5-HT_{1b} na indução da saciedade em ratos (Grignaschi e Samanin, 1992). Reforça esse dado, a observação de que a ritanserina, um potente antagonista de receptores 5-HT_{2a}/5-HT_{2c}, não modifica a redução no tamanho da refeição induzida pela administração de D-fenfluramina, uma droga que aumenta a liberação de 5-HT pelas terminações neurais e inibe sua recaptação

para dentro dos neurônios (Garattini e cols., 1975).

Nas aves em jejum, a ausência do efeito do DOI em afetar a saciedade é de difícil explicação. Nessa condição fisiológica, para que ocorra a saciedade, é possível que seja necessário a estimulação de outros subtipos de receptores serotoninérgicos, diferentes do 5-HT_{2a}/5-HT_{2c}; ou então, seja necessária a estimulação simultânea dos receptores 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} com outros subtipos de receptores serotoninérgicos, possivelmente os receptores 5-HT_{1b} (ver discussão acima). Estudos recentes usando a análise da seqüência da saciedade pós-prandial (Simansky e Vaidya, 1990; Kitchener e Dourish, 1994) mostraram que o mCPP, um agonista de receptores 5-HT_{1b} e 5-HT_{2c} (Hoyer, 1988), especificamente acelerou o aparecimento da saciedade, sugerindo o envolvimento desses receptores nesse fenômeno.

Poeschla e cols. em 1993, sugeriram que os receptores 5-HT_{2c} estariam envolvidos na indução de saciedade provocada pela CCK-8, desde que o bloqueio de ambos os receptores 5-HT_{2a} e 5-HT_{2c} por mianserina, um antagonista desses receptores, atenuou o efeito de redução na ingestão de alimento induzida pela CCK-8, enquanto o tratamento com ketanserina, um antagonista com alta afinidade por receptores 5-HT_{2a}, não provocou nenhuma modificação na hipofagia provocada pela CCK-8. Por outro lado, os receptores 5-HT_{2a} estariam mais fortemente envolvidos na hipofagia induzida pelo estresse de imobilização (Grignaschi e cols., 1993). Esse conjunto de dados reforça o papel de receptores 5-HT_{1b} e 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} na resposta hipofágica induzida pela serotonina em ratos. Para esclarecer a associação desses receptores com estímulos fisiológicos (estresse ou CCK) em pombos são necessários novos experimentos, empregando antagonistas 5-HT_{1b} e 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} mais seletivos antes desses estímulos.

Além da investigação de subtipos de receptores serotoninérgicos como o 5-HT_{1a}, 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} no controle da ingestão de alimento, o presente estudo também avaliou a

participação de receptores 5-HT₃, com a utilização de quipazina. A injeção i.c.v. de quipazina nas aves saciadas não desencadeou modificações no consumo de alimento em nenhuma das doses utilizadas. Porém, houve um aumento na latência para iniciar o consumo de alimento, sem alterar a duração total dessa resposta. Dessa forma, interferindo somente no fenômeno da saciedade. Em relação às posturas típicas de sono, pode-se observar que a administração i.c.v. de todas as doses de quipazina nessas aves, não induziu modificações diferentes daquelas provocadas pelo tratamento com o veículo, tanto na sua latência, como na duração total desse comportamento.

Nas aves realimentadas após jejum de 24 horas, a administração i.c.v. de todas as doses utilizadas de quipazina provocou uma ligeira redução na quantidade de alimento ingerido, porém de menor intensidade que aquela observada com a injeção i.c.v. de serotonina ou DOI. Nesse caso, não houve alteração na latência para iniciar o consumo de alimento, mas ocorreu uma redução na duração total dessa resposta em todas as doses empregadas de quipazina, determinando, assim, apenas alteração no processo de saciação. Nesse grupo de aves, a injeção i.c.v. de quipazina em todas as doses provocou uma redução na latência para iniciar as posturas típicas de sono, acompanhada por uma elevação na duração total dessas posturas, sendo esse efeito semelhante àquele desencadeado pela administração i.c.v. de 5-HT.

Esses resultados foram semelhantes àqueles obtidos após injeção i.c.v. de DOI em pombos alimentados *ad libitum* e em jejum de 24 horas, podendo-se utilizar justificativas semelhantes para o fato de a quipazina manter inalterado o fenômeno de saciação nas aves com alimento disponível livremente, e de não provocar modificações na saciedade nas aves submetidas ao jejum (ver discussão acima).

De maneira geral, pode-se sugerir que o efeito hipofágico da serotonina dependeria de sua interação com receptores pós-sinápticos 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} e 5-HT₃. No

entanto, no que se refere à participação de receptores 5-HT₃, experimentos realizados em ratos mostram que a quipazina também reduz a ingestão de alimento (resultado semelhante ao descrito no presente trabalho), sendo a especificidade desse efeito da quipazina sobre a alimentação questionável uma vez que esse seu efeito anorético também prejudica a discriminação visual (Carli e Samanin, 1992). Como em nossos experimentos não houve o controle da acuidade visual, não podemos excluir a possibilidade de que a hipofagia induzida pela quipazina possa ser uma consequência de distúrbios visuais, prejudicando a localização do recipiente contendo ração.

Em pombos existe uma complexa interação entre a ingestão de alimento e a ingestão de água, semelhante àquela relatada em mamíferos e outras espécies de aves (Blundell, 1984; Zeigler e cols., 1972). Essa interação pode ser manifestada de vários modos, tanto em condições experimentais que mantêm o alimento disponível *ad libitum*, como naquelas nas quais se mantém o animal privado de água ou alimento. Dados obtidos nessas condições experimentais mostraram que existe uma estreita correlação entre a ingestão de alimentos sólidos e líquidos, mantendo uma proporção constante entre os dois. Quando o alimento está disponível *ad libitum*, a ingestão hídrica diária de um pombo adulto, mantido em laboratório, é de aproximadamente 38 ml em 24 horas (Zeigler e cols., 1972).

Os resultados apresentados no presente trabalho mostram que a injeção i.c.v. de serotonina provocou uma acentuada resposta dipsogênica (equivalente aproximadamente a 10% do peso corporal) em pombos saciados ou realimentados após jejum de 24 horas. O volume de água ingerido por esses animais, após a administração de serotonina, foi semelhante àquela consumido normalmente por um pombo ao final de 24 horas, estando a ração disponível *ad libitum*. Essa resposta apresentou uma latência curta para o seu início, e foi acompanhada por um aumento em sua duração total. Esse efeito

serotonérgico parece ser mediado, exclusivamente, por ativação de receptores centrais, porque a injeção periférica de doses semelhantes de serotonina não modifica a ingestão hídrica (Steffens e cols., 1997).

Observando o efeito dipsogênico provocado pela administração central de serotonina, permaneceram desconhecidos os subtipos de receptores serotonérgicos envolvidos nessa resposta. Com o objetivo de identificá-los, foram administrados por via i.c.v., diferentes agonistas serotonérgicos com afinidade seletiva por receptores 5-HT_{1a} (8-OH-DPAT); 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} (DOI) e 5-HT₃ (quipazina).

A injeção i.c.v. de 8-OH-DPAT em 3 diferentes doses (6, 30 e 60 nmol) em aves saciadas provocou um aumento na quantidade de água ingerida em relação ao grupo controle de aproximadamente 11 vezes na dose de 6 nmol, 9 vezes na dose de 30 nmol e 7 vezes na dose de 60 nmol. No entanto, essa resposta dipsogênica foi de intensidade aproximadamente 50% menor que aquela desencadeada pela administração de 5-HT. Também ocorreu uma redução na latência para iniciar a ingestão hídrica e um aumento na sua duração total. Essa elevação no volume de água ingerido poderia estar associado ao aumento na quantidade de alimento ingerido induzido pelo 8-OH-DPAT, no entanto, isso parece ser pouco provável, uma vez que nossos dados indicam uma tendência de redução no volume de água ingerido com o emprego das doses mais altas da droga, enquanto a quantidade de alimento ingerido aumenta de acordo com a elevação das doses de 8-OH-DPAT.

Nas aves submetidas a jejum de alimento sólido por 24 horas, apenas a injeção i.c.v. da dose intermediária de 8-OH-DPAT empregada nesse estudo (dose de 30 nmol) provocou uma resposta de intensidade, latência e duração semelhantes às aquelas desencadeadas pela serotonina. As demais doses mantiveram inalterado o volume de água ingerido, a latência para iniciar o consumo e a duração total dessa resposta.

Como discutido anteriormente, a injeção de 8-OH-DPAT pode reduzir os metabólitos serotoninérgicos na fenda sináptica em pombos, por ativação de receptores 5-HT_{1a} pré-sinápticos. Assim, a resposta dipsogênica desencadeada pela administração central de serotonina pode ser mediada, em parte, por uma redução na neurotransmissão serotoninérgica e, os mecanismos centrais de regulação do balanço hidromineral em pombos podem incluir um tônus serotoninérgico inibitório sobre a ingestão de água.

Aparentemente, essa influência inibitória varia de acordo com as condições nutricionais do animal, uma vez que nas aves alimentadas *ad libitum*, a injeção i.c.v. de 8-OH-DPAT induziu um ligeiro aumento na ingestão de água e, nas aves realimentadas após jejum uma única dose foi capaz de provocar uma resposta dipsogênica de intensidade, latência para o seu início e duração semelhante àquela induzida pela 5-HT.

É possível que a ausência do efeito dipsogênico com o emprego da dose mais elevada de 8-OH-DPAT também possa ser justificada por uma elevação na intensidade do sono, uma vez que essa dose mais elevada reduziu acentuadamente a latência para o início das posturas típicas de sono, bem como elevou a duração total das mesmas. No entanto, é importante ressaltar que, mesmo nesse caso, a latência para iniciar a resposta dipsogênica ainda antecedeu a latência para iniciar a exibição das posturas de sono. Talvez um registro das ondas eletroencefalográficas seja importante para esclarecer essa questão.

A administração i.c.v. de ambas as doses de DOI (28 e 56 nmol) nas aves com alimento disponível livremente, desencadeou um aumento na ingestão hídrica, sendo que a maior dose induziu uma resposta dipsogênica semelhante àquela desencadeada pela 5-HT, tanto na sua intensidade, latência de resposta e duração total. Nas aves em jejum de alimento sólido por 24 horas, apenas a administração i.c.v. da dose intermediária de DOI (56 nmol) empregada nos animais em jejum provocou uma pequena elevação na

quantidade de água ingerida (40% em relação ao grupo controle) sem alterar a latência para o início da resposta dipsogênica ou sua duração total. As demais doses de DOI não induziram alterações no volume de água ingerido, na latência para o início desta resposta e nem na sua duração total.

Esses dados sugerem que a resposta dipsogênica provocada pela 5-HT parece envolver também a participação de receptores 5-HT_{2a}/5-HT_{2c}, desde que duas doses de DOI utilizadas nas aves alimentadas *ad libitum* desencadearam um aumento no volume de água ingerido de maneira dose-dependente. Esse dado parece sugerir também um outro circuito serotoninérgico, não tônico, cuja ativação da liberação de serotonina e sua interação com receptores 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} provocaria uma elevação na ingestão de água. A influência desse circuito sobre o consumo de água também pode ser modificada de acordo com as condições nutricionais do animal, uma vez que nas aves realimentadas após jejum, apenas a dose intermediária empregada nesse estudo (56 nmol) provocou uma discreta elevação no volume de água ingerido.

O fato de um efeito hipnagógico do DOI ser uma possível justificativa para o fraco efeito dipsogênico dessa droga nos animais submetidos ao jejum parece pouco provável, uma vez que a avaliação das posturas típicas de sono mostrou que nas aves realimentadas após jejum de 24h, a administração i.c.v. das doses menores de DOI não provocou alterações na latência e na duração total do sono. Por outro lado, nas aves saciadas (que apresentaram resposta dipsogênica após tratamento com DOI) a administração i.c.v. da maior dose de DOI (56 nmol) provocou uma redução na latência para iniciar as posturas típicas de sono acompanhado por um aumento na duração total dessa resposta. É possível que a hiperatividade tenha afetado a resposta dipsogênica induzida pela administração central de DOI, principalmente nas aves submetidas à restrição alimentar. Para avaliar essa possibilidade, seria importante a injeção de DOI em

distritos mais restritos do hipotálamo.

Nas aves saciadas, a administração i.c.v. de quipazina não alterou o consumo de água. É importante observar que nenhuma das aves que foram tratadas com a menor dose de quipazina por via i.c.v. (2,25 nmol) ingeriu água durante o período de observação. Nas demais doses, ocorreu um aumento na latência para iniciar o consumo de água, mas sem alterar a duração total dessa resposta. Novamente, no grupo de aves realimentadas após jejum de 24 horas, apenas a injeção i.c.v. da dose intermediária de quipazina empregada nessa investigação (4,5 nmol) provocou um aumento no volume de água ingerido, semelhante àquele observado após administração i.c.v. de 5-HT, embora essa resposta tenha apresentado um acréscimo na latência para seu início e não tenha alterado a sua duração total. Com o emprego das demais doses (2,25 e 9 nmol) não foram observadas alterações na quantidade de água ingerida ou na duração total dessa resposta, embora ocorresse um aumento na latência para iniciar o consumo de água.

O retardo na latência para iniciar a ingestão de água observado após o tratamento com quipazina, talvez possa ser explicado pela alteração da discriminação visual desencadeada por essa droga (Carli e Samanin, 1992), prejudicando a localização correta do bebedouro. No entanto, é possível que o aumento no volume de água ingerido induzido por essa droga nos animais em jejum possa ser um efeito específico de sua ligação com receptores 5-HT₃. A influência desse circuito sobre o consumo de água também parece ser modificada pelas condições nutricionais do animal, uma vez que nas aves com alimento disponível *ad libitum* o tratamento com quipazina parece provocar uma inibição da resposta dipsogênica; por outro lado nas aves realimentadas após jejum, a quipazina parece facilitar essa resposta.

A avaliação das posturas de sono mostra que nas aves saciadas, a injeção i.c.v. de quipazina não afeta a latência e a duração dessa resposta. Portanto, parece pouco

provável que alterações no sono pudessem afetar a ingestão de água, reforçando a idéia de que o sono não interfere com a ingestão de água. Nas aves realimentadas após jejum de 24 horas, as posturas de sono foram exibidas alguns minutos após o aparecimento da resposta dipsogênica.

A análise de todos esses resultados podem sugerir que o efeito dipsogênico desencadeado pela administração i.c.v. de serotonina pode ser mediado pela ativação de receptores 5-HT_{1a} e/ou 5-HT_{2a}/5-HT_{2c}, embora não possamos descartar a possível participação de receptores 5-HT₃.

A presença do efeito dipsogênico desencadeado pela administração de serotonina em outras espécies de aves ainda permanece incerto. A injeção i.c.v. de serotonina em frangos, mantidos com alimentação *ad libitum*, provoca um leve aumento no consumo de água e não desencadeia alterações no volume de água ingerida nas aves submetidas a jejum (Denbow e cols., 1982). Em galinhas do tipo Leghorn, mantidas com alimento disponível livremente, a administração i.c.v. de serotonina provoca um pequeno e tardio aumento na quantidade de água ingerida (45 minutos após a injeção i.c.v. de 5-HT). No entanto, quando essas aves são submetidas ao jejum, ocorre uma redução no volume de água ingerido (Denbow e cols., 1983).

O efeito dipsogênico provocado pela administração sistêmica de agonistas serotoninérgicos tem sido muito estudado em ratos (Kikta e cols., 1983; Montgomery e cols., 1985). Nessa condição experimental, esse efeito é dependente da ativação do sistema renina-angiotensina pela administração de serotonina, juntamente com a integridade do órgão subfornical (Hubbard e cols., 1989) e nervo vago abdominal (Simansky e cols., 1982). Parece que o controle serotoninérgico periférico sobre a ingestão de água, similar àquela encontrada em mamíferos, está ausente em pombos, e novas investigações são necessárias para esclarecer o papel de circuitos serotoninérgicos

centrais sobre a ingestão hídrica em aves e mamíferos.

É importante ressaltar, que experimentos desenvolvidos em nosso laboratório no momento têm mostrado que a resposta dipsogênica induzida pela injeção i.c.v. de serotonina em pombos depende da liberação da angiotensina, uma vez que o pré-tratamento com salarásina um antagonista não seletivo desse receptor para angiotensina, bloqueia a elevação no volume de água desencadeado pela serotonina. Esses experimentos não esclarecem a origem da angiotensina: se foi produzida por neurônios localizados no sistema nervoso central e que possuiriam receptores para serotonina, ou, se foi produzida pelo sistema renina-angiotensina periférico, a partir da ativação do sistema nervoso simpático, cuja ativação ocorreria pela administração i.c.v. de serotonina.

Os efeitos provocados pela injeção central de agonistas serotoninérgicos sobre o controle da ingestão de água em mamíferos têm sido pouco estudados. Dados na literatura mostram que a injeção i.c.v. de MK-212, um agonista de receptores 5-HT_{1d}/5-HT₂, causa uma redução na quantidade de água ingerida em ratos privados de água (Reis e cols., 1990) e uma redução na ingestão de água induzida pela administração i.c.v. de angiotensina II e carbacol em ratos normalmente hidratados (Reis e cols., 1990).

A administração i.c.v. de L-694,247 (agonista seletivo de receptor 5-HT_{1d}) em ratos desidratados, induziu a um bloqueio parcial (dose dependente) na ingestão de água. A injeção dessa droga, bloqueou a ingestão de água induzida pela administração de carbacol e angiotensina II no terceiro ventrículo. Por outro lado, a injeção i.c.v. de L-694,247 não modificou a ingestão de água em ratos hidratados normalmente (De Castro e Silva e cols., 1997).

Várias evidências na literatura indicam a existência de sistemas serotoninérgicos no cérebro de aves (Alesci e Bagnoli, 1988; Cozzi e cols., 1991; Hirunagi e cols., 1992;

Yamada e cols., 1984; Yamada e Sano, 1985). De forma semelhante aos mamíferos, células 5-HT imunorreativas foram encontradas no núcleo da rafe, do qual partem sistemas de fibras ascendentes dirigindo-se ao telencéfalo, e também, fibras descendentes dirigindo-se à medula espinhal. Sistemas eferentes serotoninérgicos também podem ser localizados ao redor das paredes cerebroventriculares. Além disso, corpos celulares 5-HT reativos também podem ser encontrados em distritos mais laterais do tronco encefálico e no órgão paraventricular, considerado um órgão circunventricular em aves. Desse último, partem prolongamentos serotoninérgicos que fazem contato com o líquido cefalorraquidiano (Hirunagi e cols., 1992). Essas células serotoninérgicas em contato com o líquido cefalorraquidiano representam um atributo de vertebrados não mamíferos e, juntamente com sistemas serotoninérgicos originados na rafe podem estar envolvidos nas respostas hipofágica e dipsogênica observadas em nossos experimentos. Fibras serotoninérgicas de origem desconhecida foram encontradas fazendo contato com a população de células localizadas no núcleo do trato solitário, distritos do telencéfalo e diencéfalo, incluindo área septal, núcleo pré-óptico medial, zona externa da eminência média e núcleo paraventricular do hipotálamo (Berk e cols., 1993; Cozzi e cols., 1991; Korf, 1984). Essa última região parece estar envolvida com mecanismos de controle do metabolismo, da ingestão de alimento, bem como de funções neuroendócrinas relacionadas com a homeostase de água e sal em aves (Korf, 1984; Kuenzel, 1994).

Concluindo, podemos sugerir que existe um importante envolvimento de circuitos serotoninérgicos, por intermédio da ativação de receptores 5-HT_{1a}, 5-HT_{2a}/5-HT_{2c}, e, possivelmente 5-HT₃, no controle neural da ingestão de alimento e de água em pombos. Além disso, parece que os circuitos neurais serotoninérgicos envolvidos nessas funções fisiológicas sejam mediados por mecanismos independentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOUD, F.M.; THAMES, M.D. Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. In: SHEPHERD, J.T.; ABBOUD, F.M.; GEIGER, S.R. (Eds). *Handbook of Physiology*. Bethesda: American Physiological Society, 1983. p.675-753.
- ADAMSON, S.; CAMPBELL, G. The distribution of 5- hydroxytryptamine in the gastrointestinal tract of reptiles, birds and a prototherian mammal. Na immunohistochemical study. *Cell Tissue Res.*, 251: 633-639, 1988.
- ALESCI, R.; BAGNOLI, P. Endogenous levels of serotonin and 5-hydroxy-indoleacetic acid in specific areas of the pigeon CNS: Effects of serotonin neurotoxins. *Brain Res.*, 450: 259-271, 1988.
- ANAND, B.; BROBECK, J.R. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J. Biol. Med.*, 24: 123-146, 1951.
- ANDERSON, B. Polydipsia caused by intrahypothalamic injections of hypertonic NaCl solutions. *Experimentia*, 8: 157-158, 1952.
- ANDERSON, B. The effect of injections of hypertonic NaCl solutions into different parts of the hypothalamus of goats. *Acta Physiol. Scand.*, 28: 188-201, 1953.
- ANDERSON, B.; McCANN, S.M. Drinking, antidiuresis and milk ejections from electrical stimulation within the hypothalamus of the goat. *Acta Physiol. Scand.*, 35: 191-201, 1955/1956.
- ANGEL, I.; TARANGER, M.A. Coupling between hypothalamic α_2 -adrenoceptors and (3 H) mazindol binding sites in response to several hyperglycemic stimuli in mice. *Brain Res.*, 490: 367-372, 1991.
- ANTIN, J.; GIBBS, J.; HOLT, J.; YOUNG, R.C.; SMITH, G.P. Cholecystokinin elicits the complete behavioural sequence of satiety in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 89: 784-760, 1975.
- ANTUNES-RODRIGUES, J.; McCANN, S. M. Water, sodium chloride and food intake induced by injections of cholinergic and adrenergic drugs into the third ventricle of the rat brain. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 133: 1464-1470, 1970.
- ANTUNES-RODRIGUES, J.; McCANN, S. M.; ROGERS, L.C.; SAMSON, W.K. Atrial natriuretic factor inhibits dehydration and angiotensin II-induced water intake in the conscious, unrestrained rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82: 8720-8723, 1985.

- AVRITH, D.B.; FITZSIMONS, J.T. Increased sodium appetite in rat induced by intracranial administration of components of the renin-angiotensin system. *J. Physiol.*, 301: 349-364, 1980.
- BARON, S.P.; WOODS, J.H. Dipsogenic effects of excitatory amino acid agonists in pigeons. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 264: 918-921, 1992.
- BEAUMONT, K.; KENNEY, M.A.; YOUNG, A.A.; RINK, T.J. High affinity amylin binding sites in rat brain. *Mol. Pharmacol.*, 44: 493-497, 1993.
- BELLIN, S.I.; RITTER, S. Disparate effects of infused nutrients on delayed glucoprivic feeding and hypothalamic norepinephrine turnover. *J. Neurosci.*, 1: 1347-1351, 1981.
- BELLINGER, L.L.; MENDEL, V.E. Blood profile and balance study of rats given the putative anorectic agent satietin. *Am. J. Physiol.*, 268: R1-R5, 1995.
- BENDOTTI, C.; SAMANIN, R. The putative role of 5-HT1a and 5-HT1b receptors in the control of feeding in rats. *Life Sci.*, 41: 635-642, 1987.
- BERK, M.L.; SMITH, S.E.; KARTEN, H.J. Nucleus of the solitary tract and dorsal motor nucleus of the vagus nerve of the pigeon: Localization of peptide and 5-hydroxytryptamine immunoreactive fibers. *J. Comp. Neurol.*, 338: 521-548, 1993.
- BLUNDELL, J.E. Serotonin and appetite. *Neuropharmacology*, 23: 1537-1551, 1984.
- BLUNDELL, J.E.; ALIKHAN, H. Analysing the structure and sequence of feeding in animals and man. In: Christie, W.M.; Weinman, J. eds. *Microcomputers, psychology and medicine*. New York: Wiley, 1990. p.203-225.
- BLUNDELL, J.E. Pharmacological approaches to appetite suppression. *Pharmacol. Sci.*, 12: 147-157, 1991.
- BLUNDELL, J.E.; ROGER, P.J. Hunger. Hedonics and the Control of Satiation and Satiety. In: FRIEDMAN, M.I.; TORDOFF, M.G.; KARE, M.R. (Eds). *Chemical Senses: Appetite and Nutrition*. New York: Marcel Dekker, 1991. p.127-148.
- BOOTH, D.A.; GIBSON, E.L.; BAKER, B.J. Gastromotor mechanism of fenfluramine anorexia. *Appetite*, 7: 57-69, 1986.
- BOURQUE, C.W.; OLIET, S.H.; RICHARD, D. Osmoreceptors, osmoreception and osmoregulation. *Fron. Neuroendocrinol.*, 15: 231-274, 1994.

- BOVETTO, S.; RICHARD, D. Functional assessment of the 5-HT_{1a}, 1b, 2a/2c, and 3-receptor subtypes on food intake and metabolic rate in rats. *Am. J. Physiol.*, 363: R14-R20, 1995.
- BRAY G.A.; YORK, D.A.; FISLER, J.S. Experimental obesity: a homeostatic failure due to defective nutrient stimulation of the sympathetic nervous system. *Vitam. Horm.*, 45: 1-124, 1989.
- BRAY G.A. Peptides affect the intake of nutrients and the sympathetic nervous system. *Am. J. Clin. Nutr.*, 55: 265S-271S, 1992.
- BUGGY, J.; FISCHER, A.N.; HOFFMAN, W.E.; JOHNSON, A.K.; PHILLIPS, M.I. Ventricular obstruction: Effect on drinking induced by intracranial injection of angiotensin. *Science*, 190: 72-74, 1975.
- BUGGY, J.; JOHNSON, K. Angiotensin-induced thirst: effects of third ventricle obstruction and periventricular ablation. *Brain Res.*, 149: 117-128, 1978.
- BUNTIN, J.D.; FIGGE, G.R. Prolactin and growth hormone stimulate food intake in ring doves. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 31: 533-540, 1988.
- BUNTIN, J.D. Time course and response specificity of prolactin-induced hyperphagia in ring doves. *Physiol. Behav.*, 45: 903-909, 1989.
- CALAPAI, G.; SQUADRITO, F.; ALTAVILLA, D.; ZINGARELLI, B.; CAMPO, G.M.; CILIA, M.; CAPUTI, A.P. Evidence that nitric oxide modulates drinking behavior. *Neuropharmacology*, 31: 761-764, 1992.
- CALIGNANO, A.; PERSICO, P.; MANCUSO, F.; SORRENTINO, L. Endogenous nitric oxide modulates morphine-induced changes in locomotion and food intake in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 231: 415-419, 1993.
- CAMPFIELD, L.A.; SMITH, F.J.; GUISEZ, Y.; DEVOS, R.; BURN, P. Recombinant mouse OB protein: evidence for peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 269: 546-549, 1995.
- CANELLO, M.; RAVAZIO, M.R.; PASCHOALINI, M.A.; MARINO-NETO, J. Food deprivation vs. intraventricular adrenaline. Induced feeding and postprandial behaviors in the pigeon (*Columba livia*). *Physiol. Behav.*, 94: 1075-1079, 1993.

- CARD, J.P.; MOORE, R.Y. The organization of visual circuits influencing the circadian activity of the suprachiasmatic nucleus. In: KLEIN, D.C.; MOORE, R.Y.; REPERT, S.M. (Eds). *Suprachiasmatic nucleus: The mind's clock*. New York: Oxford University Press, 1991. p.1020-1148.
- CHALLET, E.; MICELI, D.; MASICOTTE, G.; VESSELKIN, N.P. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the brain of the pigeon (*Columba livia*). *Anat. Embryol.*, 193: 209-227, 1996.
- CLARK, J.T.; KALRA, P.S.; CROWLEY, W.R. KALRA, S.P. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology*, 115: 427-429, 1984.
- COLEMANN, D.L. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*, 14: 141-145, 1978.
- COX, J.E. Inhibitory effects of cholecystokinin develop through interaction with duodenal signals. *Behav. Brain Res.*, 38: 35-44, 1990.
- COZZI, B.; VIGLIETTI-PANZICA, C.; ASTE, N.; PANZICA, G.C. The serotonin system in the brain of the Japanese quail. Na immunohistochemical study. *Cell Tissue Res.*, 263: 271-284, 1991.
- CRAWLEY, J.N.; CORWIN, R.L. Biological actions of cholecystokinin. *Peptides*, 15: 731-755, 1994.
- DAVIES, R.F.; ROSSI, J.; PANKSEPP, J.; BEAN, N.J.; ZOLOVICK, A.J. Fenfluramine anorexia: a peripheral locus of action. *Physiol. Behav.*, 30: 723-730, 1983.
- DAVIS, J.O.; FREEMAN, R.H. Mechanisms regulating renin release. *Physiol. Rev.*, 56: 1-56, 1976.
- DAVIS, J.D. GALLAGHER, R.J.; LADOVE, R.F. TURAUSKY, A.J. Inhibition of food intake by a humoral factor. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 67: 407, 1969.
- DE CASTRO E SILVA, E.; SARMENTO, C.; NASCIMENTO, T.A.; LUZ, C.P.; SOARES, T. MARINHO, A.; CUNHA, M.; BULCAO, C.; DE OLIVEIRA, I.R.; FREGONEZE, J.B. Effect of third ventricle administration of L-694,247, a selective 5-HT_{1d} receptor agonist, on water intake in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 57: 749-754, 1997.

- DENBOW, D.M.; CHERRY, J.A.; SIEGEL, P.B.; VAN KREY, H.P. Eating, drinking and temperature response of chicks to brain catecholamine injections. *Physiol. Behav.*, 27: 265-269, 1981.
- DENBOW, D.M.; VAN KREY, H.P.; CHERRY, J. A. Feeding and drinking responses of young chicks to injections of serotonin into the lateral ventricle of the brain. *Poult. Sci.*, 61: 150-155, 1982.
- DENBOW, D.M.; VAN KREY, H.P.; LACY, M.P.; DIETRICK, T.J. Feeding, drinking and body temperature of Leghorn chicks: effects of i.c.v. injections of biogenic amines. *Physiol. Behav.*, 31: 85-90, 1983.
- DENBOW, D.M. Body temperature and food intake of turkeys following ICV injections of serotonin. *Nutr. Behav.*, 1: 301-304, 1984.
- DENBOW, D.M. Induction of food intake by a GABAergic mechanism in the turkey. *Physiol. Behav.*, 49: 485-488, 1991.
- DENBOW, D.M.; SHEPPARD, B.J. Food and water intake responses of the domestic fowl to norepinephrine infusion at circumscribed neural sites. *Brain Res. Bull.*, 31: 121-128, 1993.
- DEVICHE, P.; SCHEPERS, G. Intracerebroventricular injection of ostrich β -endorphin to satiated pigeons induces hyperphagia but not hyperdipsia. *Peptides*, 8: 691-694, 1984.
- DICKSON, P.R.; VACCARINO, F.J. Characterization of feeding behavior induced by central injection of GRF. *Am. J. Physiol.*, 259: 651-657, 1990.
- DICKSON, P.R.; VACCARINO, F.J. GRF-induced feeding: evidence for protein selectivity and opiate involvement. *Peptides*, 15(8): 1343-1352, 1994.
- EBERLE-WANG, K.; LEVITT, P.; SIMANSKY, K.J. Abdominal vagotomy dissociates the anorectic mechanisms for peripheral serotonin and cholecystokinin. *Am. J. Physiol.*, 265: R602-R608, 1993.
- EVERED, M.D.; FITZSIMONS, J.T. Drinking and changes in blood pressure in response to precursors, fragments and analogues of angiotensin II in the pigeon *Columba livia*. *J. Physiol.*, 310: 353-366, 1981.
- FEIFEL, D.; VACCARINO, F.J. Growth hormone-regulatory peptides (GHRH and somatostatin) and feeding: a model for integration of central and peripheral function. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 18: 421-433, 1994.

- FERNSTROM, M.H.; FERNSTROM, J.D. Effect of chronic protein ingestion on rat central nervous system tyrosine levels and vivo tyrosine hydroxylation rate. *Brain Res.*, 672: 97-103, 1995.
- FITZSIMONS, J.T.; MAGNEN, J.L. Eating as a regulatory control of drinking in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 67: 273-283, 1969.
- FITZSIMONS, J.T.; SETLER, P.E. The relative importance of central nervous system catecholaminergic and cholinergic mechanisms in response to angiotensin and other thirst stimuli. *J. Physiol.*, 250: 613-631: 1975.
- FUXE, K.; LJUNGGREN, L. Cellular localization of monoamines in the upper brain stem of the pigeon. *J. Comp. Neurol.*, 125: 355-382, 1965.
- GARATTINI, S.; LAMESTA, L.; MORTARI, A.; PALMA, V.; VALZELLI, L. Pharmacological and biochemical effects of 5-hidroxytryptamine in adrenalectomized rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, 13: 385-388, 1961.
- GARATTINI, S.; BUCZKO, W.; JORI, A.; SAMANIN, R. The mechanism of action of fenfluramine. *Postgrad. Med. J.*, 51: 27-35, 1975.
- GERHARDT, C.C.; VAN HEERIKHUIZEN, H. Functional characteristics of heterologously expressed 5-HT receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 334: 1-23, 1997.
- GERSHON, M.D.; WADE, P.R.; KIRCHGESSNER, A.L.; TAMIR, H. 5-HT receptor subtypes outside the central nervous system. *Neuropsychopharmacol.*, 3, 385-395, 1990.
- GERSTBERGER, R.; GRAY, D.A.; SIMON, E. Circulatory and osmoregulatory effects of angiotensin II perfusion of the third ventricle in a bird with salt glands. *J. Physiol.*, 349: 167-182, 1984.
- GLEESON, S.; WEISSMAN, B.A.; SEGEL, M.R.; BARRET, J.E. Neurochemical effects of 5-HT₁ receptor ligands in pigeons. *Eur. J. Pharmacol.*, 229: 109-115, 1992.
- GREGER, R. Control of feeding. In: KOOPMANS, J.. (Eds). *Human Physiology*. Windhorst: Springer, 1996. p. 1070-1110.
- GRIGNASCHI, G.; SAMANIN, R. Role of serotonin and catecholamines in brain in the feeding suppressant effects of fluoxetine. *Neuropharmacol.*, 31: 445-449, 1992.

- GRIGNASCHI, G.; MANTELLI, B.; SAMANIN, R. The hypophagic effect of restraint stress in rats can be mediated by 5-HT₂ receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Neurosci.*, 152: 103-106, 1993.
- GUTKOWSKA, J.; ANTUNES-RODRIGUES, J.; McCANN, S.M. Atrial natriuretic peptide in brain and pituitary gland. *Physiol. Rev.*, 77: 465-515, 1997.
- HAGEMANN, L.F.; COSTA, C.V.; ZENI, L.Z.R.; FREITAS, C.G.; MARINO-NETO, J.; PASCHOALINI, M.A. Food intake after adrenaline and noradrenaline injections into the hypothalamic paraventricular nucleus in pigeons. *Physiol. Behav.*, 64: 645-652, 1998.
- HALAAS, J.L.; GAJIWALA, K.S.; MAFFEI, M.; COHEN, S.L.; RABINOWITZ, D.; LALLONE, R.L.; BURLEY, S.K.; FIEDMAN, J.M. Weight-reducing effects of plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269: 543-546, 1995.
- HALFORT, J.C.G.; BLUNDELL, J.E. 5-Hydroxytryptaminergic drugs compared on the behavioural sequence associated with satiety. *Br. J. Pharmacol.*, 100, 95, 1993.
- HALFORT, J.C.G.; HEAL, D.J.; BLUNDELL, J.E. Effects in the rat of sibutramine on food and the behavioural satiety sequence. *Br. J. Pharmacol.*, 114: 387, 1995.
- HALFORT, J.C.G.; BLUNDELL, J.E. The 5-HT_{1b} receptor agonist CP-94,253 reduces food intake and preserves the behavioural satiety sequence. *Physiol. Behav.*, 60: 933-939, 1996.
- HETHERINGTON, A.; RANSON, S. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Rec.*, 78: 149-172, 1940.
- HEWSON, G.; LEIGHTON, G.E.; HILL, R.G.; HUGHES, J. Quipazina reduces food intake in the rat activation of 5-HT₂ receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 95: 598-604, 1988.
- HIRUNAGI, K.; HASEGAWA, M.; VIGH, B.; VIGH-TEICHMANN, I. Immunocytochemical demonstration of serotonin-immunoreactive cerebrospinal fluid-contacting neurons in the paraventricular organ of pigeons and domestic chickens. *Prog. Brain. Res.*, 91: 327-330, 1992.
- HJORTH, S.; SHARP, T. Effect of the 5-HT_{1a} receptor agonist 8-OH-DPAT on the release of 5-HT in dorsal and median raphe-innervated rat brain regions as measured by *in vivo* microdialysis. *Life Sci.*, 48: 1779-1786, 1991.
- HNASKO, R.M.; BUNTIN, J.D. Functional mapping of neural sites mediating prolactin-inducing hyperphagia in doves. *Brain Res.*, 623: 257-266, 1993.

- HOEBEL, B.G. Neuroscience and Appetitive Behavior Research: 25 Years. *Appetite*, 29: 119-133, 1997.
- HOYER, D. Functional correlates of serotonin in 5-HT₁ recognition sites. *J. Recept. Res.*, 8: 59-81, 1988.
- HUBBART, J.I.; LIN, N.; SIBBALD, J.R. Subfornical organ lesions in rats abolish hyperdipsic effects of isoproterenol and serotonin. *Brain Res. Bull.*, 23: 41-45, 1989.
- HUTSON, P.H.; DOURISH, C.T.; CURZON, G. Evidence that hyperphagic response to 8-OH-DPAT is mediated by 5-HT_{1a} receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 150: 361-367, 1988.
- JEWEL, P.A.; VERNEY, E.B. An experimental attempt to determine the site of the neurohypophysial osmoreceptors in the dog. *Philosoph. Trans. Royal Soc. London, Series B*, 240: 197-324, 1957.
- JHANWAR-UNIYAL, M.; BECK, B.; JHANWAR, Y.S.; BURLET, C.; LEIBOWITZ, S.F. Neuropeptide Y projection from arcuate nucleus to parvocellular division of the paraventricular nucleus: specific relation to the ingestion of carbohydrate. *Brain Res.*, 631: 97-101, 1993.
- JOHNSON, A.K. The periventricular anteroventral third ventricle (AV3V): its relationship with the subfornical organ and neural systems involved in maintaining body fluid homeostasis. *Brain Res. Bull.*, 15: 595-598, 1985.
- JOHNSON, A.K.; GROSS, P.M. Sensory circumventricular organs and brain homeostatic pathways. *FASEB J.*, 7: 678-686, 1993.
- JOHNSON, R.F.; JOHNSON, A.K. The interaction of meal-related, rhythmic and homeostatic mechanisms and the generation of thirst and drinking. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 30: 487-491, 1997.
- KARTEN, H.J.; HODOS, W. *A stereotaxic atlas of the brain of the pigeon (Columba livia)*. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins Press, 1967.
- KELLY, J.; ALHEID, G.F.; NEWBERG, A.; GROSSMAN, S.P. GABA stimulation and blockade in the hypothalamus and midbrain: effects on feeding and locomotor activity. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 7: 537-541, 1977.
- KENNEDY, G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc. R. Soc. Series B.*, 140: 578, 1953.

- KIKTA, D.C.; BARNEY, C.C.; TREATLE, R.M.; FREGLY, M.J.; ROWLAND, N.E.; GREENLEAF, J.E. On the mechanism of serotonin-induced dipsogenesis in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 19: 519-525, 1983.
- KITCHENER, S.J.; DOURISH, C.T. Na examination of the behavioural specificity of hypophagia induced by 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b} e 5-HT₂ receptors agonists using the postprandial satiety sequence in rats. *Psychopharmacol.*, 113: 369-377, 1994.
- KLEIN, D.C.; MOORE, R.Y.; REPERT, S.M. *Suprachiasmatic nucleus: The mind's clock*. New York: Oxford University Press, 1991. p.200-210.
- KNOLL, J. Endogenous anorectic agents: satietin. *Am. J. Physiol.*, 28: 247-250, 1988.
- KORF, H.W. Neuronal organization of the paraventricular nucleus: Intrinsic, afferent, and efferent connections. *J. Exp. Zool.*, 232: 387-395, 1984.
- KRAHN, D.D.; GOSNELL, B.A.; LEVINE, A.S.; MORLEY, J.E. Localization of the effects of corticotropin releasing factor on feeding. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 10: 302, 1984.
- KRAHN, D.D.; GOSNELL, B.A.; LEVINE, A.S.; MORLEY, J.E. Behavioral effects of corticotropin-releasing factor: localization and characterization of effects. *Brain Res.*, 443: 63-69, 1988.
- KRALY, F.S. Drinking elicited by eating. In: EPSTEIN, A.N.; MORRISON, A.R. (Eds). *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*, San Diego: Academic Press, 1990. vol. 14.
- KUENZEL, W.J. Central neuroanatomical systems involved in the regulation of food intake in birds and mammals. *J. Nutr.*, 124: 1355S-1370S, 1994.
- KYRKOULI, S.E.; STANLEY, B.G.; LEIBOWITZ, S.F. Stimulation of feeding induced by medial hypothalamic injection of this novel peptide. *Eur. J. Pharmacol.*, 122: 159-160, 1986.
- KYRKOULI, S.E.; STANLEY, B.G.; SEIRAFI, R.D.; LEIBOWITZ, S.F. Stimulation of feeding by galanin: anatomical localization and behavioral specificity of this peptide's effects in the brain. *Peptides*, 11: 995-1001, 1990.
- LADENHEIM, E.E.; RITTER, R.C. Low-dose fourth ventricular bombesin selectively suppresses food intake. *Am. J. Physiol.*, 255: R988-R992, 1988.

- LEIBOWITZ, S.F. Ingestion in the satiated rat: role of alpha and beta receptors in mediating effects of hypothalamic adrenergic stimulation. *Physiol. Behav.*, 14: 743-754, 1975.
- LEIBOWITZ, S.F.; ROSSAKIS, C. Mapping study of brain dopamine and epinephrine sensitive sites which cause feeding suppression in the rat. *Brain Res.*, 172: 101-113, 1979.
- LEIBOWITZ, S.F. Neurochemical systems of the hypothalamus. Control of feeding and drinking behavior and water-electrolyte excretion. In: MORGANE, P.J.; PANKSEPP, J. (Eds.). *Handbook of the Hypothalamus*. New York: Marcel Dekker, 1980. p. 299-437.
- LEIBOWITZ, S.F. Brain monoamines and peptides: role in the control of eating behavior. *Federation Proc.*, 45: 1396-1403, 1986.
- LEIBOWITZ, S.F.; SHOR-POSNER, G. Hypothalamic monoamine systems for control of food intake: analysis of meal patterns and macronutrient selection. In: CARUBE, M.O.; BLUNDELL, J.E. (Eds.). *Psychopharmacology of Eating Disorders: Theoretical and Clinical Advances*. New York: Raven Press, 1986. p. 29-49.
- LEIBOWITZ, S.F. Specificity of hypothalamic peptides in the control of behavioral and physiological processes. In: STRAND, F.L.; BECKWITH, B.E.; CHRONWALL, B.; SANDMAN, C.A. (Eds.). *Models of neuropeptide action*. New York: Academy of Sciences, 1994. Vol. 739, p.12-35.
- LEIBOWITZ, S.F.; HOEBEL, B.G. Behavioral neuroscience of obesity. In: BRAY, G.A.; BOUCHARD, C.; JAMES, W.P.T. (Eds.). *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker, 1997. p. 313-358.
- LE MAGNEN, J. *Neurobiology of feeding and nutrition*. San Diego: Academic Press, 1992.
- LEVIN, M.C.; SAWCHENKO, P.E.; HOWE, P.R.C.; BLOOM, S.R.; POLAK, J.M. Organization of galanin-immunoreactive inputs to the paraventricular nucleus with special reference to their relationship to catecholaminergic afferents. *J. Comp. Neurol.*, 261: 562-582, 1987.
- LEVIN, B.E.; PLANAS, B. Defective glucoregulation of brain α_2 -adrenoceptors in obesity-prone rats. *Am. J. Physiol.*, 264: R305-R311, 1993.
- LEVIN, B.E. Reduced norepinephrine turnover in organs and brains of obesity-prone rats. *Am. J. Physiol.*, 268: R389-R394, 1995.

- LUTZ, T.A.; DEL PRETE, E.; SCHARRER, E. Subdiaphragmatic vagotomy does not influence the anorectic effect of amylin. *Peptides*, 16: 457-462, 1995.
- MANGIAPANE, M.L.; SIMPSON, J.B. Subfornical organ: Forebrain site of pressor and dipsogenic action of angiotensin II. *Acta Physiol. Scand.*, 239: R382-R389, 1980.
- MARTIN, J.R.; NOVIN, D. Decreased feeding in rats following hepatic-portal infusion of glucagon. *Physiol. Behav.*, 19: 461-466, 1977.
- MARTINEZ, A.; LOPEZ, J.; SESMA, P. Development of the diffuse endocrine system in the chicken proventriculus. *Cell Tissue Res.*, 271: 107-113, 1993.
- MAYER, J. Regulation of energy intake and the body weight. The glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Ann. NY Acad. Sci.*, 63: 15-43, 1955.
- McCALEB, M.L.; MYERS, R.D. Cholecystikinin acts on the hypothalamic 'noradrenergic system' involved in feeding. *Peptides*, 1: 47-49, 1980.
- McCANN, S.M.; FRANCI, C.R.; FAVARETTO, A.L.V.; GUTKOWSKA, J.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Neuroendocrine regulation of salt and water metabolism. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 30: 427-441, 1997.
- McCORMACK, J.F., DENBOW, D.M. Feeding, drinking and temperature responses to intracerebroventricular β -endorphin in the domestic fowl. *Peptides*, 9: 709-715, 1988.
- McCORMACK, J.F., DENBOW, D.M. Ingestive responses to μ and delta opioid receptor agonists in the domestic fowl. *Poult. Sci.*, 50: 327-340, 1989.
- McFARLAND, D.J. Interaction of hunger and thirst in the Barbary dove. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 58: 174-179, 1964.
- McFARLAND, D.J. Phase relationships between feeding and drinking in the Barbary dove. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 63: 208-213, 1967.
- McGOWAN, M.K.; ANDREWS, K.M.; GROSSMAN, S.P. Chronic intrahypothalamic infusions of insulin or insulin antibodies alter body weight and food intake in the rat. *Physiol. Behav.*, 51: 753-766, 1992.
- MONTGOMERY, A.M.J.; FLETCHER, P.J.; BURTON, M.J. Behavioural and pharmacological investigations of 5-HT hypophagia and hyperdipsia. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 25: 23-28, 1985.

- MORLEY, J.E. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr. Rev.*, 8: 256-287, 1987.
- NAKAMURA, M.; TAKAYANAGI, R.; INAGAMI, T. Effect of atrial natriuretic factor on central angiotensin II-induced responses in rats. *Peptides*, 7: 373-375, 1986.
- NAVARRO, M.; FONSECA, F.R.; ALVAREZ, E.; CHOWEN, J.A.; ZUECO, J.A.; GOMEZ, R.; ENG, J.; BLAZQUEZ, E. Colocalization of Glucagon- Like Peptide-1 (GLP-1) receptors, glucose transporter GLUT-2, and glucokinase mRNAs in rat hypothalamic cells: Evidence for a role of GLP-1 receptor agonists as an inhibitor signal for food and water intake. *J. Neurochem.*, 67: 1982-1991, 1996.
- OLDENDORF, W.H. Brain uptake of radiolabeled aminoacids, amines and hexoses after arterial injection. *Am. J. Physiol.*, 221: 1629-1639, 1971.
- OLIGIATI, V.R.; NETTI, C.; GUIDOBONO, F.; PECILE, A. The central GABAergic system and control of food intake under different experimental conditions. *Psychopharmacology*, 68: 163-167, 1980.
- PANULA, P.; YANG, H.Y.T.; COSTA, E. Neuronal location of bombesin-like immunoreactivity in the central nervous system of the rat. *Regul. Pept.*, 4: 275, 1982.
- PELLEYMOUNTER, M.A.; CULLEN, M.J.; RAKER, M.B.; HECHT, R.; WINTERS, D.; BOONE, T.; COLLINS, F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269: 540-543, 1995.
- PLATA-SALAMAN, C.R.; OOMURA, Y.; SHIMIZU, N. Dependence of food intake on acute and chronic ventricular administration of insulin. *Physiol. Behav.*, 37: 717-734, 1986.
- POESCHLA, B.; GIBBS, J.; SIMANSKY, K.J.; GREENBERG, D.; SMITH, G.P. Cholecystokinin-induced satiety depends on activation of 5-HT_{1c} receptors. *Am. J. Physiol.*, 264: R62-R64, 1993.
- POLLOCK, J.D.; ROWLAND, N.E. Peripherally administered serotonin decreases food intake in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 15: 179-183, 1981.
- RAMIERI, G.; PANZICA, G.C. Comparative neuroanatomical aspects of the salt and water balance in birds and mammals. *J. Endocrinol. Invest.*, 12: 59-74, 1989.
- RAVAZIO, M.R.; PASCHOALINI, M.A. Participation of alpha receptors in the neural control of food intake pigeons. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 24: 943-946, 1991.

- RAVAZIO, M.R.; PASCHOALINI, M.A. Modulation of food and water intake by catecholamines injected into the lateral ventricle of the pigeon brain. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 25: 841-844, 1992.
- REDDY, V.M.; MEHARG, S.S.; RITTER, S. Dose-related stimulation of feeding by systemic injection of monosodium glutamate. *Physiol. Behav.*, 38: 465-469, 1986.
- REIS, L.C.; RAMALHO, M.J.P.; ANTUNES-RORIGUES, J. Central serotonergic modulation of drinking behavior induced by water deprivation: Effect of a serotonergic agonist (MK-212) administered i.c.v. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 23: 1335-1338, 1990.
- REIS, L.C.; RAMALHO, M.J.P.; ANTUNES-RORIGUES, J. Central serotonergic modulation of drinking behavior induced by angiotensin II and carbachol in normally hydrated rats: Effect of i.c.v. injection of MK-212. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 23: 1339-1342, 1990.
- RITTER, S.; STONE, S.L. Area postrema lesions block feeding induced by systemic injections of monosodium glutamate. *Physiol. Behav.*, 41: 21-24, 1987.
- RITTER, S.; DINH, T.T.; FRIEDMAN, M.I. Induction of Fos-like immunoreactivity (Fos-li) and stimulation of feeding by 2,5-anhydro-d-mannitol (2,5-AM) require the vagus nerve. *Brain Res.*, 646: 53-64, 1994.
- ROMSOS, D.R.; GOSNELL, B.A.; MORLEY, J.E.; LEVINE, A.S. Effects of kappa opiate agonists, cholecystinin and bombesin in intake of diets varying in carbohydrate-to-fat ratio in rats. *J. Nutr.*, 117: 976-985, 1987.
- ROWLAND, N.E.; BELLUSH, L.L.; CARLTON, J. Metabolic and neuro chemical correlates of glucoprivic feeding. *Brain Res. Bull.*, 14: 617-622, 1985.
- ROWLAND, N.E. Biological factors in eating and its disorders. *Bull. Psychonomic. Soc.*, 29: 244-248, 1991.
- ROWLAND, N.E.; MORIEN, A.; LI, B.H. The physiology and brain mechanisms of feeding. *Nutrition*, 12: 626-639, 1996.
- RUETER, L.E.; FORMAL, C.A.; JACOBS, B.L. A critical review of 5-HT brain microdialysis and behavior. *Rev. Neurosci.*, 8: 117-137, 1997.
- RUSSEK, M.R.; SOTO-MORA, L.M.; URIOSTEGUI, T.; RACOTTA, R. Effects of catecholamines on water intake in rats. *Physiol. Behav.*, 49: 201-206, 1991.

- SANGER, G.J. The involvement of 5-HT₃ receptors in visceral function. *Acad. Press London*, 207-255, 1992.
- SCHWARTZ, G.J.; NETTERVILLE, L.A.; McHUGH, P.R.; MORAN, T.H. Gastric loads potentiate inhibition of food intake produced by a cholecystokinin analogue. *Am. J. Physiol.*, 261: R1141-R1146, 1991.
- SEVERS, W.B.; CHANGARIS, D.G.; KEIL, L.C.; SUMMY-LONG, J.Y.; KLASE, P.A.; KAPSHA, J.M. Pharmacology of angiotensin-induced drinking behavior. *Fed. Proc.*, 37: 2699-2703, 1978.
- SCHUTZ, H.; GRAY, D.A.; GERSTBERGER, R. ANF-induced modulation of ADH-release in the rabbit and Pekin duck. *Brain Res.*, 91: 63-68, 1992.
- SIMANSKY, K.J.; BOURBONAIS, K.A.; SMITH, G.P. Abdominal vagotomy reduces the dipsogenic but not the anorexic action of systemic serotonin in rats. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 8: 605, 1982.
- SIMANSKY, K.J.; VAIDYA, A.H. Behavioural mechanism for the anorectic action of the serotonin uptake inhibitor sertraline in rats: comparison with directly acting 5-HT agonists. *Brain Res. Bull.*, 25: 953-960, 1990.
- SIMANSKY, K.J. 5-HT receptor subtypes influencing feeding and drinking: focus on periphery. In: DOURISH, C.; COOPER, S.J. (Eds.). *Drug Receptor Subtypes and Ingestive Behavior*. New York: Academic Press, 1996. p.59-76.
- SIMON-OPPERMANN, Ch.; SIMON, E.; GRAY, D.A. Central and systemic antidiuretic hormone and angiotensin II in salt and fluid balance in birds as compared to mammals. *Comp. Biochem. Physiol.*, 90A: 789-792, 1988.
- SIMPSON, J.B.; ROUTTENBERG, A. Subfornical organ: Site of drinking elicitation by angiotensin II. *Science*, 181: 1172-1174, 1973.
- SMITH, G.P.; GIBBS, J. Postprandial satiety. *Prog. Psychobiol. Physiologic. Psychol.*, 8: 179-184, 1979.
- SQUADRITO, F.; CALAPAI, G.; CUCINOTTA, D.; ALTAVILLA, D.; ZINGARELLI, B.; IOCOLANO, M.; URNA, G.; SARDELLA, A.; CAMPO, G.M. CAPUTI, A.P. Anorectic activity of NG-nitro-L-arginine, an inhibitor of brain nitric oxide synthase, in obese Zucker rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 230: 125-128, 1993.

- STANLEY, B.G.; LANTHIER, D.; LEIBOWITZ, S.F. Multiple brain sites sensitive to feeding stimulation by opioid agonists: a cannula-mapping study. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 31: 825-832, 1988.
- STEFFENS, S.M.; CASAS, D.C.; MILANEZ, B.C.; FREITAS, C.G.; PASCHOALINI, M.A.; MARINO-NETO, J. Hypophagic and dipsogenic effects of central 5-HT injections in pigeons. *Brain Res. Bull.*, 44(2): 681-688, 1997.
- STELLAR, E. The physiology of motivation. *Psychol. Rev.*, 61:5, 1954.
- STRUBBE, J.H. Regulation of food intake. In: WESTERTERP-PLANTENGA, M.S.; FREDRIX, E.W.H.M.; STEFFENS, A.B. (Eds). *Food intake and energy expenditure*. Boca Raton, CRC Press, 1994. p.141-154.
- STRUBBE, J.H.; KEYSER, J.; DIJKSTRA, T.; PRINS, A.J.A. Interaction between circadian and caloric control of feeding behavior in the rat. *Physiol. Behav.*, 36: 489-493, 1986.
- STUCKEY, J.A.; GIBBS, J.; SMITH, G.P. Neural disconnection of gut from brain blocks bombesin-induced satiety. *Peptides*, 6: 1249-1255, 1995.
- TANAKA, Y.; EGAWA, M.; INOUE, S. TAKAMURA, Y. Effect of hypothalamic administration of growth hormone-releasing factor (GRF) on feeding behavior in rats. *Brain Res.*, 558: 273-279, 1991.
- TANG-CHRISTENSEN, M.; LARSEN, P.J.; GOKE, R.; FINK-JENSEN, A.; JESSOP, D.S. MOLLER, M. SHEIKH, S.P. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am. Physiol.*, 96: R848-R856, 1996.
- TAKEI, Y. Angiotensin and water intake in the japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Gen. Comp. Endocrinology*, 31 364-372, 1977.
- THORTON, S.N. Osmoreceptor localization in the brain of the pigeon (*Columba livia*). *Brain Res.*, 377: 96-104, 1986.
- VACCARINO, F.J.; BLOOM, F.E.; RIVIER, J.; VALE, W.; KOOB, G.F. Stimulation of food intake in rats by centrally administered hypothalamic growth hormone-releasing factor. *Nature*, 314: 167-168, 1985.
- VACCARINO, F.J.; HAYWARD, M. Microinjections of growth hormone-releasing factor into the medial preoptic area, suprachiasmatic nucleus region of the hypothalamus stimulate food intake in rats. *Reg. Peptides*, 21: 21-28, 1988.

- VAN DE KAR, L.D. Neuroendocrine pharmacology of serotonergic (5-HT) neurons. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 31: 289-320, 1991.
- VANDERWEELE, D.A.; PI-SUNYER, F.X.; NOVIN, D.; BUSH, M.J. Chronic insulin infusion suppresses food ingestion and body weight gain in rats. *Brain Res. Bull.*, 5: 7-11, 1980.
- WANDJI, S.A.; SEOANE, J.R.; ROBERGE, A.G.; BEDARD, L.; THIBAUT, L. Effects of intrahypothalamic injections of GABA, muscinol, pentobarbital and L-glutamic acid on feed intake of satiated sheep. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 67: 5-9, 1988.
- WILSON, K.M.; ROWLAND, N.; FREGLY, M.J. Drinking: a final common pathway? *Appetite*, 5: 31-38, 1984.
- WIRTSCHAFTER, D.; TRIFUNOVIC, R. Stimulation of ingestive behavior following injections of excitatory amino acid antagonists into the median raphe nucleus. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 30: 529-533, 1988.
- WOODS, S.C.; LOTTER, E.C.; MCKAY, L.D.; PORTER Jr, D. Chronic intracerebroventricular infusions of insulin decrease food intake and body weight of baboons. *Nature*, 282: 503-505, 1979.
- YAMADA, H.; TAKEUCHI, Y.; SANO, Y. Immunohistochemical studies on the serotonin neuron system in the brain of the chicken (*Gallus domesticus*). The distribution of the neuronal somata. *Biogenic Amines*, 1: 83-94, 1984.
- YAMADA, J.; KITAMURA, N.; YAMASHITA, T. The relative frequency and topographical distribution of somatostatin-, GRP-, APP-, glucagon-, 5-HT-, and neurotensin-immunoreactive cells in the proventriculus of seven species of birds. *Arch. Histol. Jpn.*, 48: 305-314, 1985.
- YAMADA, J.; SANO, Y. Immunohistochemical studies on the serotonin neuron system in the brain of the chicken (*Gallus domesticus*). The distribution of the nerve fibers. *Biogenic Amines*, 2: 21-36, 1985.
- ZABIK, J.E.; SPRAGUE, J.E.; ODIO, M. Interactive dopaminergic and noradrenergic systems in the regulation of thirst in the rat. *Physiol. Behav.*, 54: 29-33, 1993.
- ZEIGLER, H. P.; GREN, H.L.; SIEGEL, J. Food and water intake and weight regulation in the pigeon. *Physiol. Behav.*, 8: 127-134, 1972.

ZENI, L.A.Z.R.; Participação do glutamato monossódico no controle central da ingestão de alimento em pombos (*Columba livia*). Dissertação (Mestrado em Neurociências e Comportamento) Universidade Federal de Santa Catarina. p. 1-70, 1997.