

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

MESTRADO EM NEUROCIÊNCIAS

**PRESENÇA DE RECEPTORES SEROTONÉRGICOS NO NÚCLEO
PARAVENTRICULAR DO HIPOTÁLAMO E SUA PARTICIPAÇÃO NO
CONTROLE NEURAL DA INGESTÃO DE ALIMENTOS EM POMBOS**

(Columba livia)

ADERLEY SERENITA SARTORI DA SILVA

FLORIANÓPOLIS, 2001

ADERLEY SERENITA SARTORI DA SILVA

**PRESENÇA DE RECEPTORES SEROTONÉRGICOS NO NÚCLEO
PARAVENTRICULAR DO HIPOTÁLAMO E SUA PARTICIPAÇÃO NO
CONTROLE NEURAL DA INGESTÃO DE ALIMENTOS EM POMBOS**

(Columba livia)

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

Orientadora: Profa. Dra. Marta Aparecida Paschoalini

FLORIANÓPOLIS, 2001.

**“PRESENÇA DE RECEPTORES SEROTONÉRGICOS NO NÚCLEO
PARAVENTRICULAR DO HIPOTÁLAMO E SUA PARTICIPAÇÃO NO
CONTROLE NEURAL DA INGESTÃO DE ALIMENTOS EM POMBOS (Columba
livia)”.**

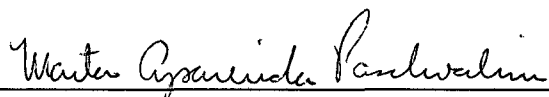
ADERLEY SERENITA SARTORI DA SILVA

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de

MESTRE EM NEUROCIÊNCIAS


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

Orientadora




Marta Aparecida Paschoalini

Coordenadora do Curso

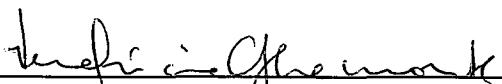


Yara Maria Rauh Müller

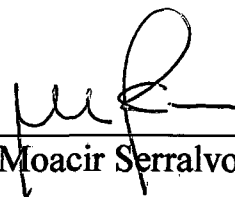
Banca Examinadora



Marta Aparecida Paschoalini (Presidente)



Vera Lúcia Cardoso Garcia Tramonte



Moacir Serralvo Faria

**"Não existe o esquecimento total; as pegadas
impressas na alma são indestrutíveis."**

(Thomas de Quincey)

À

Profa. Dra. Marta Aparecida Paschoalini,
pela orientação, sinceridade, competência
e paciência.

Ao

Prof. Dr. José Maríno Neto, pelo apoio,
incentivo e auxílio, sendo minha "mão
direita".

Alegrias, tristezas, dissabores, surpresas, cansaço, medo e incertezas. Muitos foram os momentos nessa jornada, mas uma certeza permaneceu: Deus sempre esteve ao meu lado.

Dedico esta à meus pais, às minhas irmãs, que por natureza, por opção e amor, muitas vezes dedicaram seus preciosos momentos, renunciaram seus sonhos, adiaram seus afazeres, para que eu pudesse realizar os meus, sei que não basta o muitíssimo obrigado.

Aos que amo de todo meu coração, Wagner e Bruna, sim, vocês me amaram o suficiente para tolerar minhas ausências, encorajar e aplaudir esta vitória: portanto, a vocês, a minha mais profunda gratidão e respeito.

Alba, você que se fez mãe nas minhas ausências, desejo toda a felicidade ao lado de seu grande e verdadeiro amor, reencontrado depois desses longos 43 anos de espera.

Agradecer é admitir que houve um momento em que se precisou de alguém; é reconhecer que o homem jamais poderá lograr para si a auto-suficiência. Ninguém cresce sozinho, sempre é preciso um olhar de apoio, uma palavra de incentivo, um gesto de compreensão, uma atitude de amor. Portanto, a todos vocês, Janaina, Mirela, Richard, André, Beatriz, Raquel, Nádia, Isabel, Luís Paulo, Jaimenson, Jorge, Romário, Rosnei, Marcos, Carlos, Amanda, Andréa, Luciane, Malu, Marcelo, Ana, Silvana, Caroline, enfim, a todos vocês que compartilharam dos meus ideais, e que estão tão aliviados e felizes quanto eu, com o final de mais essa etapa, o meu muitíssimo obrigada.

Uns são homens, alguns são professores.
Poucos são mestres; Aos primeiros, escuta-se;
Aos segundos, respeita-se. Aos últimos,
segue-se.

A vocês, mestres, coordenadoria e secretaria
do Curso de Neurociências e do Departamento
de Ciências Fisiológicas, que despertaram a
minha admiração e deram-me exemplos a seguir,
que estiveram presentes nessa caminhada,
compartilhando seus conhecimentos, dando-me
apoio e animando-me nas horas mais difíceis e
alegrando-se com minhas vitórias, a todos, o
meu mais sincero agradecimento.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

Um sonho feito de idéias foi lapidado pelas dificuldades, impulsionado pelo desejo de acertar e fortalecido pelo medo de errar... A compreensão de alguns me confortou. Os obstáculos colocados por outros me desafiaram. E aqui cheguei... Com a certeza de que durante todo o tempo, meu objetivo foi fazer desta data algo muito especial.

SUMÁRIO

RESUMO	iii
ABSTRACT.....	vi
INTRODUÇÃO.....	1
1. Hormônios e Metabólitos.....	3
2. Neuropeptídeos e Neurotransmissores não Peptídeos.....	4
3. Áreas Hipotalâmicas Envolvidas no Controle Neural da Ingestão de Alimentos	9
4. Controle da Ingestão de Alimentos em Aves	11
OBJETIVO.....	19
MATERIAIS E MÉTODOS	21
1. Animais.....	22
2. Implantação de Cânulas no Núcleo Paraventricular do Hipotálamo	22
2.1 Cirurgia	22
2.2 As Cânulas-Guia.....	23
3. Injeções no NPV	23
4. Drogas Administradas	24
5. Esquema Experimental	25
6. Categorização Comportamental.....	26
7. Registro Alimentar	27
8. Histologia	27
9. Análise dos Dados.....	27

RESULTADOS	27
1. Locais Atingidos pela Injeção de 5-HT (31nmol) em Pombos Realimentados após Jejum de 24 h	28
2. Locais Atingidos pela Injeção de Metergolina em Pombos Saciados	29
Lista De Abreviaturas	32
3. Administração de 5-HT no NPV e seus Efeitos sobre a Ingestão de Alimentos e de Água em Pombos Realimentados após Jejum de 24 h.....	33
4. Administração i.c.v. de 5-HT e seus Efeitos sobre a Ingestão de Alimentos e de Água em Pombos Realimentados Após Jejum de 24 h	39
5. Administração de Metergolina no NPV e seus efeitos sobre a Ingestão de Alimentos e de Água em Pombos Saciados	45
6. Administração I.C.V. de Metergolina e seus Efeitos sobre a Ingestão de Alimentos e de Água em Pombos Saciados	51
DISCUSSÃO	56
CONCLUSÃO.....	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66

RESUMO

Estudos anteriores realizados no laboratório do Departamento de Fisiologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina, mostraram que injeção intracerebroventricular de serotonina (5-HT), em pombos realimentados após jejum 24 h, reduziu a quantidade de alimentos ingeridos e aumentou a ingestão de água. O presente trabalho teve como objetivo investigar o possível envolvimento de receptores serotoninérgicos presentes no núcleo paraventricular do hipotálamo (NPV) na regulação destes comportamentos ingestivos. Foram utilizados pombos adultos (*Columba livia*), que tiveram cânulas-guia cronicamente implantadas no hipotálamo próximas ao NPV, permitindo microinjeções com uma agulha injetora que excedia em 0,7; 1,4; 2,1; 2,8; ou 3,5 mm a cânula-guia. Esses animais foram divididos em dois grupos experimentais: a) animais privados de ração por um período de 24 h e tratados com 5-HT ou seu veículo ác. ascórbico 1%, (200 nl); b) animais alimentados *ad libitum* tratados com metergolina (antagonista não-seletivo de receptor serotoninérgico), nas doses de 100, 50, 25 nmol ou seu controle ác. ascórbico 5%, (200 nl). Após a injeção, os animais retornavam as suas gaiolas, que continham água e alimento previamente medidos. Durante os 60 minutos após as injeções, registrava-se a quantidade de alimento e de água ingeridos, a duração e a latência para iniciar esses comportamentos, assim como das posturas típicas de sono, autolimpeza e locomoção, por meio de observação direta e sistemática. Os resultados obtidos mostraram que a administração de 31 nmol de 5-HT no NPV reduziu em aproximadamente 70% a quantidade de alimento ingerido na realimentação, acompanhado por uma diminuição na duração total da ingestão de alimentos sem alterar no entanto, a latência para iniciar essa resposta. Não obtivemos nenhuma alteração estatisticamente significativa com relação á ingestão de água após a administração de 5-HT no NPV. Após a administração de 100 nmol de metergolina no NPV, o consumo de alimento foi aproximadamente, 7 vezes superior àquele observado no grupo controle, seguido de uma elevação na duração dessa resposta. A latência para iniciar o primeiro

episódio de ingestão de alimentos não apresentou alterações estatisticamente significantes. Quando a mesma dose de 5-HT ou de 100 nmol de metergolina foi administrada, respectivamente, no 3º ventrículo de pombos realimentados após jejum de 24 h ou saciados, todos os comportamentos ingestivos e não ingestivos mantiveram-se inalterados. O efeito desencadeado sobre a ingestão de alimentos após a administração de 5-HT ou de seu antagonista no NPV parece não estar associado a ações inespecíficas, ou a algum comprometimento motor, uma vez que não houve alterações comportamentais não ingestivas observáveis após ambos os tratamentos. De maneira geral, esses resultados indicam a presença de receptores serotoninérgicos no NPV envolvidos no controle neural da ingestão de alimentos em pombos, e que estes receptores não participam no controle neural da ingestão de água. Além disso, mostram também, que influência serotoninérgica sobre os seus receptores localizados no NPV e, envolvidos com a regulação da ingestão de alimentos em pombos, parece ser contínua e inibitória.

ABSTRACT

Previous studies carried out in our laboratory showed that the intracerebroventricular injection of serotonin (5HT), in pigeons which had been fed after 24 hours of fasting, decreased food intake and increased water intake. The objective of the present study was to investigate the possible involvement of serotonin receptors of the PVN in the regulation of these behaviours. Adult pigeons (*Columba livia*) received permanent implants of guide cannulae in the hypothalamus adjacent to the paraventricular nucleus (PVN); the guide cannulae were used to direct microinjections via injection cannulae whose length exceeded that of the former by 0.7, 1.4, 2.1, 2.8 or 3.5 mm. The animals were divided in two experimental groups: a) animals deprived of food for a 24-hour period and treated with 200 nl of 5-HT or 1% ascorbic acid vehicle; b) animals allowed to feed freely and treated with 200 nl of metergoline, at doses of 25, 50 or 100 nmol, or 5% ascorbic acid vehicle. Following injection animals were returned to their cages which contained pre-measured water and food. The quantity of food and water ingested during the 60 minutes after injection was recorded by direct, systematic observation, together with the duration of, and the latency to begin, feeding, as well as the time spent in postures typical of sleep, preening and locomotion. The results obtained showed that the administration of 31 nmol of 5-HT to the PVN caused a decrease of approximately 70% in the quantity of food consumed on refeeding after fasting, this was accompanied by a decrease in the total time spent feeding, although there was no change in the latency to begin feeding. Following the injection of 100 nmol of metergoline in the PVN, food consumption was approximately 7 times higher than that observed in the control group; increased consumption was accompanied by increased duration of feeding. There were no statistically significant changes in the latency to commence the first period of feeding. When the same dose of 5-HT or the highest dose of metergoline was injected into the third ventricle of free-feeding animals or animals refed after 24 hours of fasting neither feeding nor other behaviours were altered. The effect on feeding behaviour of injecting 5-HT or its

antagonist into the PVN did not appear to result from a non-specific action or from a motor deficit, since there was no detectable change in the non-feeding behaviours in either treatment. Overall, these results suggest that serotonin receptors in the PVN are involved in the neural control of feeding behaviour in pigeons, and that these receptors do not participate in the neural control of water intake. Furthermore, the results show that the action of serotonin, mediated by its receptors in the PVN involved in the regulation of feeding in pigeons, is continuous and inhibitory.

INTRODUÇÃO

A manutenção da vida requer um constante suprimento de fontes nutritivas para todo o corpo. Fontes estas utilizadas para gerar energia e preservar as estruturas corporais (Foster e McGarr, 1996). O combustível para a produção desta energia é conseguido através dos alimentos que depois de consumidos são digeridos, absorvidos e metabolizados no meio intracelular (Strubbe, 1994). O sistema regulador deste processo é complexo, envolvendo diversos fatores originados tanto do meio interno como no meio externo (Morley, 1987; York, 1990; Greger, 1996).

Blundell (1991) propôs a organização desse sistema em três níveis, que incluem:

1. Eventos psicológicos, dos quais fazem parte a percepção da fome, apetite específico, aspecto hedônico dos alimentos;
2. Eventos fisiológicos periféricos, os quais englobam informações aferentes que controlam a ingestão de alimento antes e imediatamente após o seu início, por meio da regulação da atividade de mecano-receptores e quimio-receptores localizados na parede do trato gastrointestinal. Esses receptores monitoram as alterações fisiológicas ocorridas, passando essas informações ao Sistema Nervoso Central (SNC).
3. Sistema de integração entre neurotransmissores e interações metabólicas no próprio tecido cerebral, induzindo respostas neurais que ativam ou inibem o comportamento alimentar.

São vários os locais do SNC que controlam o comportamento alimentar, ainda que seja o hipotálamo que funcione como principal centro integrador. Nele existe uma circuitaria que interliga diversos sítios, uma rede de elaboração e emissão de sinais anorexigênicos e orexigênicos, ajustando os sinais relacionados ao apetite e saciedade. Os neurônios que produzem esses sinais moleculares estão sujeitos à modulação exercida por estímulos sensoriais e por uma variedade de hormônios e metabólitos encontrados no meio interno (Kaira e cols., 1999).

1. HORMÔNIOS E METABÓLITOS

A insulina apresenta um papel muito importante no metabolismo energético e também exerce influência sobre o comportamento alimentar. A infusão central de insulina atenua o aumento da expressão gênica de neuropeptídeo Y (NPY) induzida pelo jejum em mamíferos e diminui a sua liberação. Se a insulina inibe a liberação de NPY dos terminais nervosos no núcleo hipotalâmico paraventricular (NPV), é possível que a insulina pós-prandial, juntamente com a leptina, exerçam uma inibição sobre liberação de NPY no NPV, prevenindo desta maneira a hiperfagia provocada por esse peptídeo (Xu e cols., 1999).

A colecistocinina (CCK), também está envolvida com o controle da ingestão de alimento; é secretada durante as refeições em resposta à presença de nutrientes na parede intestinal. A CCK parece agir em fibras aferentes do vago abdominal, sensíveis à distensão gástrica, e que se projetam para o núcleo do trato solitário (Smith e cols., 1985); um de seus papéis principais é estimular os sinais de saciedade (Woods e Stricker, 1999). Microinjeções de CCK no NPV inibem a via noradrenérgica, o que acaba por ocasionar hipofagia (McCaleb e Myers, 1980).

O glucagon pancreático é outro hormônio descrito como uma substância que provoca uma resposta hipofágica. Seu local de ação parece ser o fígado, pois quando injetado na veia porta, a redução na ingestão de alimentos é mais potente, principalmente em ratos saciados (Rowland e cols., 1996).

A leptina, o hormônio mais recentemente identificado como fator de saciedade, é produzida e liberada pelo tecido adiposo na corrente sangüínea de ratos, camundongos e humanos. Esse dado reforça a hipótese lipostática (Kennedy, 1953; Mayer, 1955), sugerindo que a quantidade de gordura encontrada no organismo, particularmente a reserva de triglicérides, regularia a ingestão de alimentos. A administração de leptina centralmente ou periféricamente em camundongos geneticamente obesos (ob/ob) e em

seus controles magros, reduz a ingestão de alimentos e o peso corporal desses animais. O local exato de ação da leptina no SNC, ainda permanece incerto; no entanto, microinjeções de leptina no núcleo arqueado (ARQ) núcleo hipotalâmico ventromedial (VMH) e área hipotalâmica lateral (AHL) inibem a ingestão de alimento em ratos, com destaque para o núcleo ARQ (Satoh e cols., 1997).

Os substratos energéticos desencadeiam sinais de pós-ingestão, que também podem modular a ingestão de alimentos (Oomura e cols., 1974). A concentração de glicose no sangue pode desencadear tanto sinais de fome, como também de saciedade, dependendo sempre do nível sangüíneo desse metabólito.

Estudos mostram que após a infusão intravenosa de glicose ocorre redução do consumo de alimentos e aumento do intervalo entre as refeições (Nicolaidis e Rowland, 1976). Adicionalmente, indicam também que a ingestão de alimentos induzida pela hipoglicemia aguda pode ser revertida através da infusão intravenosa de glicose (Stricker e cols., 1977). A administração sistêmica de 2-desoxi-D-glicose, um análogo da glicose que antagoniza a utilização de glicose e impede que a glicose seja utilizada pela célula, estimula a ingestão de alimentos em ratos (Smith e Gibbs, 1979). Esses dados inserem-se na teoria glicostática, proposta por Mayer em 1955, sugerindo que a fome e a saciedade são sinais totalmente dependentes dos níveis de glicose sangüínea, ou seja, níveis baixos de glicose levariam à fome, e níveis altos de glicose à saciedade.

Outros metabólitos que podem desencadear aumento no consumo de alimentos são os produtos do metabolismo de lipídios, como o mercaptoacetato e o metilpalmoxirato, que são inibidores da oxidação de ácidos graxos (Ritter e cols., 1994).

2. NEUROPEPTÍDEOS E NEUROTRANSMISSORES NÃO PEPTÍDEOS

Entre os neuropeptídeos envolvidos com o controle da ingestão de alimentos, destaca-se o NPY, que pode ser encontrado nos corpos celulares e axônios do NPV,

núcleo hipotalâmico ventromedial e dorso medial, núcleo arqueado e hipotálamo perifornical (Sahu e cols., 1988). O NPV é um distrito hipotalâmico muito sensível aos efeitos do NPY. A administração de microinjeções de NPY no NPV aumenta a ingestão de alimentos em ratos saciados (Stanley e cols., 1985) e estimula o apetite específico por carboidratos (Jhanwar-Uniyal e cols., 1993).

A galanina é outro neuropeptídeo envolvido no controle da ingestão de alimentos. Evidências na literatura mostram que microinjeções de galanina no NPV, na AHL, no núcleo hipotalâmico ventromedial ou no núcleo central da amígdala estimulam a ingestão de alimentos (Kyrkouli e cols., 1986) e o apetite específico para gorduras (Leibowitz, 1994; Levin, 1995).

As hipocretinas e orexinas são uma nova classe de peptídeos que foram localizadas nas áreas dorsal e ventral do hipotálamo e no hipotálamo perifornical. Evidências encontradas na literatura mostram que injeções intracerebroventricular (i.c.v.) de orexina A e orexina B estimulam, de forma dose dependente, a ingestão de alimentos em ratos, sendo a orexina A a mais eficiente em estimular a ingestão de nutrientes (Sakurai e cols., 1998).

O hormônio melanotrófico α -MSH) é outro peptídeo envolvido com o controle da ingestão de alimentos, embora ainda exista controvérsia com relação ao papel fisiológico exato desempenhado por ele. Presse e cols. (1996) mostraram que a injeção de α -MSH na zona incerta e AHL desencadeia efeitos supressivos sobre o consumo de alimentos na fase escura do ciclo claro-escuro, induzindo à perda de peso corporal no animal. Já Rossi e cols. (1997) confirmaram o poder orexigênico do α -MSH em ratos, mas associado ao NPY, pois a ingestão induzida somente pelo α -MSH foi pequena e de curta duração.

O hormônio liberador da corticotrofina (CRH) também está envolvido com o controle da ingestão de alimentos e, seu efeito hipofágico tem sido apontado na literatura. Dados da literatura têm demonstrado que a microinjeção de CRH no NPV desencadeia

efeitos hipofágicos em ratos durante a fase escura do ciclo claro- escuro, reduzindo a ingestão de nutrientes na realimentação (Krahn e cols., 1984).

Além dos neuropeptídeos, o intensivo exame dos sistemas cerebrais que regulam o comportamento alimentar, em mamíferos, identificou um grande número de neurotransmissores não peptídeos que parecem contribuir para o controle neural da ingestão de alimento; dentre eles destacam-se a noradrenalina, a adrenalina e a serotonina.

As catecolaminas foram os primeiros compostos administrados centralmente em mamíferos e exercem um papel muito importante no controle da ingestão alimentar (Bray, 1992). A administração de catecolaminas por via i.c.v. ou diretamente no hipotálamo medial, estimula fortemente a ingestão de alimentos em mamíferos e em diferentes condições nutricionais (Antunes-Rodrigues e McCann, 1970; Leibowitz, 1975, 1980). Diversos núcleos hipotalâmicos, em especial o NPV, parecem estar envolvidos com a resposta hiperfágica induzida pela adrenalina e pela noradrenalina (Leibowitz, 1988), que vão interagir com receptores tipo alfa-adrenérgicos localizados no NPV (Leibowitz, 1980, 1986), sendo este núcleo muito sensível aos efeitos hiperfágicos das catecolaminas. A ação catecolaminérgica no NPV não apenas aumenta a ingestão de alimentos, como também, parece induzir o apetite seletivo para carboidratos (Leibowitz, 1988).

O sistema serotoninérgico também ocupa um papel importante na regulação da ingestão de alimento. Durante os últimos 15 anos, a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), os circuitos que a utilizam como mensageiro neuronal, os mecanismos celulares e os receptores sobre as quais a 5-HT atua, têm sido alvo de intensas investigações neurobiológicas, tanto a respeito de suas funções fisiológicas quanto à sua aplicação na psicopatologia e na farmacoterapia.

A primeira indicação do envolvimento da 5-HT no controle neural da ingestão de alimentos vem de estudos nos quais o uso do precursor da 5-HT, o aminoácido essencial

triptofano, ou de 5-hidroxitriptofano ou de agonistas não seletivos como a quinpazina, causaram uma redução na ingestão de alimentos em ratos (Joyce e Mrosovsky, 1964; Fernstrom e Wurtman, 1972). Similarmente, vários autores descreveram que a depleção serotoninérgica induzida pelo inibidor da síntese de 5-HT, a para-clorofenilalanina (PCPA) ou pela toxina 5,7-dihidroxitamina (5,7-DHT), aumentaram a ingestão de alimentos em ratos (Ferguson, Cohen, McGarr, 1969).

Em humanos, a administração de agentes serotoninérgicos como dexfenfluramina (um agonista serotoninérgico, que age aumentando a liberação e diminuindo a recaptção pré-sináptica da 5-HT) ou fluoxetina (que é um antidepressivo com propriedades anoréticas que age inibindo a recaptção de 5-HT nas terminações sinápticas) induz à anorexia pelo aumento da disponibilidade sináptica de 5-HT, sugerindo que o aumento da transmissão serotoninérgica está mais envolvido com o fenômeno da saciação, pois ambos os compostos modificam o padrão de ingestão alimentar, diminuindo o tamanho da refeição (Leibowitz, 1988; Simansky, 1996). Em 1977, Blundell propôs a hipótese de que a 5-HT seria um fator de saciedade. Estudos posteriores, nos quais a administração de agonistas ou antagonistas serotoninérgicos foi efetuada tanto centralmente como periféricamente, comprovaram que a 5-HT exerce um papel inibitório sobre a ingestão de alimentos, (Blundell, 1984; Curzon, 1990; Currie e Coscina, 1994; Simansky, 1996).

Os efeitos hipofágicos da 5-HT e de seus agonistas parecem ser mediados por alguns dos subtipos de receptores pré e pós-sinápticos presentes em circuitos hipotalâmicos (Bovetto e Richard, 1995; Glennon e Dukat, 1995; Samanin e Grignaschi, 1996). A descoberta desses subtipos de receptores serotoninérgicos - 5-HT₁(_{1a}, _{1b}, _{1d}, _{1e}, _{1f}), 5-HT₂ (_{2a}, _{2b}, _{2c}), 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇, e o desenvolvimento de ligantes que agem seletivamente sobre eles, permitiram uma maior compreensão dos componentes serotoninérgicos envolvidos no mecanismo neural de controle da saciedade, e também,

possibilitaram a indicação de novas drogas no tratamento de desordens alimentares como obesidade, anorexia e bulimia (Dourish, 1992).

Dentre os diversos subtipos de receptores para a 5-HT, os receptores 5-HT_{1a} têm recebido atenção particularmente intensa. Receptores 5-HT_{1a} centrais podem estar localizados pós-sinapticamente aos terminais serotoninérgicos ou em corpos celulares de neurônios serotoninérgicos localizados no tronco cerebral (denominados receptores somato-dendríticos ou receptores pré-sinápticos). A ativação de receptores pré-sinápticos por um agonista de receptores 5-HT_{1a} hiperpolariza a membrana celular, acarretando uma redução nos disparos de neurônios serotoninérgicos, bem como a redução da síntese e liberação de 5-HT nos campos terminais destas células (Kreiss e Lucki, 1997; Martin e cols., 1999). A ativação destes auto-receptores, induzindo a uma diminuição da atividade serotoninérgica na fenda sináptica provoca um aumento na ingestão de alimentos (Bendotti e Samanin, 1986; Hutson e cols., 1988).

Evidências adicionais encontradas na literatura reforçam a participação dos receptores 5-HT_{1a} no controle da ingestão de alimento. Em 1985, Dourish e cols. foram os primeiros autores a sugerir o envolvimento desses receptores na regulação da ingestão de alimentos. A partir dessa data, numerosas evidências mostraram que a ativação de auto-receptores, provocada por intermédio da administração de 8-OH-DPAT (8-hidroxi, 2-(di-n-propilamino)-tetralina), agonista serotoninérgico 5-HT_{1a} por via periférica, i.c.v. ou na rafe pontomesencefálica induz à hiperfagia, além de uma elevação no consumo de água (Gilbert e Dourish, 1987; Hutson e cols., 1988; Leibowitz, 1990; Fletcher e Coscina, 1993; Currie e cols., 1994; O'Connell e Curzon, 1996, Steffens e cols., 1997). Esses efeitos são provocados de forma dose-dependentes e são atenuados por antagonistas seletivos de receptores 5-HT_{1a}, como o WAY – 100135. O efeito hiperfágico resultante da ativação do auto-receptor é bloqueado, também, pela depleção central de 5-HT provocada pela administração de PCPA ou 5,7 DHT. Todos esses dados

sugerem que receptores pré-sinápticos 5-HT_{1a} participam do controle neural da ingestão de alimentos.

Existem também outros tipos de receptores serotoninérgicos, considerados pós-sinápticos, envolvidos na regulação da ingestão de alimentos; sua ativação induzida pelo aumento na transmissão serotoninérgica reduz a quantidade de alimento ingerido (Blundell, 1984). Alguns estudos apontam que a ativação dos receptores 5-HT_{1b}, induz à saciedade em ratos (Grignaschi e Samanin, 1993). Além disso, estudos envolvendo a análise de seqüência de saciedade pós-prandial (Simansky e Vaidya, 1990; Kitchener e Dourish, 1994) mostraram que a ativação de receptores 5-HT_{1b} e 5-HT_{2c} aceleram o aparecimento da saciação. A ativação de receptores 5-HT_{2a} parece estar envolvida na hipofagia induzida pelo estresse de imobilização (Grignaschi e cols., 1992). Esse conjunto de dados reforça a participação dos receptores 5-HT_{1b} e 5-HT_{2a}/5-HT_{2c} na resposta hipofágica desencadeada pela 5-HT em mamíferos.

3. ÁREAS HIPOTALÂMICAS ENVOLVIDAS NO CONTROLE NEURAL DA INGESTÃO DE ALIMENTOS

Em 1940, foi demonstrado por Hetherington e Ranson que pequenas lesões no hipotálamo ventromedial causavam obesidade em ratos. A hiperfagia foi apontada como a principal causa da obesidade induzida pela destruição dessa área do hipotálamo (Brobeck e cols., 1943). Por outro lado, lesões localizadas mais lateralmente ao hipotálamo ventral, causaram hipofagia e perda de peso nos animais estudados (Anand e Brobeck., 1951).

Com base nesses dados, em 1954, Stellar postulou a chamada "Teoria do duplo centro", onde o hipotálamo lateral seria responsável pela fome e o hipotálamo ventromedial seria responsável pela saciedade. Esta hipótese tradicional baseada na teoria do duplo centro para explicar como funciona o mecanismo neural de regulação da ingestão de alimentos não foi totalmente descartada, mas tem sido considerada ultrapassada, visto

que vários outros distritos hipotalâmicos e extra-hipotalâmicos estão também envolvidos no controle da ingestão de alimentos.

A participação de outros sítios hipotalâmicos como o n. dorso mediai (Bernardis, 1987), n. paraventricular do hipotálamo (Sclafani, 1977), o n. arqueado (Chronwall, 1985), o n. supraquiasmático (Nagai e cols., 1978), além do n. ventromedial e da área hipotalâmica lateral nos mecanismos neuronais que afetam a ingestão de alimentos foi indicada pelos resultados extraídos de estudos empregando técnicas de transecções cirúrgicas, de lesões ou de estimulação química de diferentes núcleos hipotalâmicos.

Dos núcleos hipotalâmicos citados acima, o NPV tem sido amplamente estudado. O NPV tem uma estrutura neural complexa (Swanson e Kuypers; 1980); recebe informações dos órgãos circunventriculares (Sawchenko e Swanson, 1993); mantém uma variedade de conexões diretas e indiretas como o eixo hipotálamo- hipófise- adrenal (HPA); possui conexão direta com núcleos pré-ganglionares simpático e parassimpático (Atrens e cols., 1993); tem recíprocas conexões com a eminência média, hipotálamo dorso medial e medula espinhal (Saper e cols., 1976), considerado, assim, um sítio integrador de mecanismos autonômicos e neuroendócrinos (Atrens e cols., 1993). O NPV também está envolvido no controle neural da ingestão de alimento (Leibowitz, 1981; Leibowitz, 1985).

Em ratos, lesões no NPV resultam em hiperfagia e obesidade (Leibowitz e cols., 1981). Experimentos utilizando microinjeções de NPY (Stanley e cols., 1985), galanina (Kyrkouli e cols., 1990), orexinas (Dube e cols, 1998), GABA (Kelly e Grossman, 1980), noradrenalina e adrenalina no NPV (Leibowitz, 1978) mostraram que todas essas substâncias estimulam a ingestão de alimentos. Por outro lado, é um núcleo particularmente sensível ao efeito inibitório induzido pela 5-HT sobre a ingestão de alimentos (Currie, 1996). Esse conjunto de resultados sugere que no NPV existem vários tipos de receptores envolvidos na regulação da ingestão de nutrientes.

Evidências na literatura apontam o NPV como um dos principais sítios, onde a 5-HT atua modulando a ingestão de alimentos em mamíferos (Leibowitz, 1990; Rowland e cols., 1996; Leibowitz e Alexander, 1998). No NPV de ratos, foi identificada uma alta densidade de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1b} e 5-HT_{1c}, em contraste com uma baixa densidade de receptores 5-HT_{1a} (Leibowitz e Jhanwar-Uniyal, 1989). Por isso, a administração direta e indireta de agonistas de receptores 5-HT no NPV reduz a ingestão de alimentos (Hutson e cols., 1988; Weiss e cols., 1990; Shor-Posner e cols., 1996), sendo essa resposta bloqueada por antagonista não seletivo de receptores serotoninérgicos, como a metergolina, que bloqueia a anorexia induzida pela 5-HT estimulando a ingestão de alimentos acima de níveis basais em ratos (Dube, 1992; Rowland, 1993; Currie e Coscina, 1996; Pauwels, 1997).

4. CONTROLE DA INGESTÃO DE ALIMENTOS EM AVES

Os mecanismos centrais de regulação dos fenômenos ingestivos têm sido intensamente explorados em mamíferos, e, em menor grau, em aves. Até o presente momento, os dados obtidos a partir de estudos realizados em aves sugerem que o controle neural da ingestão de alimentos apresenta diversas semelhanças com os mecanismos neurais operantes em mamíferos (Denbow, 1989; Kuenzel, 1994).

Os primeiros experimentos realizados com o objetivo de revelar quais os mecanismos neurais operantes em aves, utilizaram a técnica de lesões na AHL ou no hipotálamo ventromedial de aves domésticas, como galinhas, ou de aves selvagens, que migram uma vez no ano para reprodução. Os resultados mostraram que a lesão na AHL provoca hipofagia. Por outro lado, a lesão do hipotálamo ventromedial induz à hiperfagia e conseqüente aumento de peso corporal. Esses dados indicaram que os efeitos da lesão hipotalâmica sobre a ingestão de alimentos em aves eram semelhantes àqueles

observados em mamíferos (Lepkovsky e Yasuda, 1966; Kuenzel e Helms, 1967, 1970; Snapir e cols., 1973; Kuenzel, 1974; Sonoda e cols., 1975).

Em aves, a ingestão de alimentos e alguns processos metabólicos associados parecem ser controlados por circuitos que interconectam diversos distritos hipotalâmicos entre si (como o n. paraventricular, o n. ventromedial, a área hipotalâmica lateral, a área pré-óptica medial) (Kuenzel, 1999). A regulação da ingestão de alimentos e seus correlatos metabólicos em aves também podem ser mediados por uma vasta quantidade de agentes neuroativos, incluindo aminas biogênicas (adrenalina, noradrenalina, 5-HT), peptídeos (NPY) e hormônios (CCK, glucagon, insulina) (Kuenzel, 1994).

Como em mamíferos, os mecanismos de controle de ingestão de alimentos em aves parecem incluir a participação de circuitos catecolaminérgicos que induzem respostas hiperfágicas (Canello e cols., 1993; Hagemann e cols., 1998) e serotoninérgicos que induzem respostas hipofágicas (Steffens e cols., 1997; Steffens, 1999).

Em aves, o papel exercido pelas catecolaminas sobre controle da ingestão de alimentos é muito parecido com o descrito em mamíferos. Experimentos realizados em frangos de corte selecionados geneticamente para crescimento rápido, mostraram que a injeção i.c.v. de adrenalina aumenta de forma significativa a ingestão alimentar (Denbow e cols., 1981), enquanto que, a injeção de dopamina não causa nenhuma alteração (Denbow, 1988). Em frangos Leghorn, selecionados para ovoposição, a hiperfagia induzida pela adrenalina não foi observada (Denbow e cols., 1983). Adicionalmente dados do nosso laboratório mostraram que a injeção i.c.v. de adrenalina aumenta o consumo de alimento em pombos saciados (Ravazio e Paschoalini, 1992; Canello e cols., 1993). Com o objetivo de identificar o tipo de receptor adrenérgico envolvido com a regulação da ingestão de alimentos, foram realizados experimentos em nosso laboratório utilizando pombos pré-tratados (i.c.v.) com antagonistas de receptores alfa ou beta adrenérgicos, antes da injeção i.c.v. de noradrenalina. Os resultados obtidos mostraram que a

noradrenalina estimula a ingestão de alimento em pombos saciados através de sua interação com receptores do tipo alfa adrenérgico (Ravazio e Paschoalini 1991, 1992).

Para localizar os distritos do SNC, envolvidos com o controle neural da ingestão de alimentos em pombos, as injeções i.c.v foram substituídas por injeções locais de adrenalina e noradrenalina. Estudos realizados através de injeções de adrenalina na área pré-óptica mediai, núcleo hipotalâmico mediai anterior, NPV ou núcleo septal medial resultaram em aumento da ingestão de nutrientes em galinhas (Denbow e Sheppard, 1993). Em outros locais, como perto do órgão septal lateral, no núcleo reticular superior, essa catecolamina reduziu a ingestão de alimento (Denbow e Sheppard, 1993). Dados de nosso laboratório mostram que a administração de adrenalina e noradrenalina no NPV de pombos saciados eleva a ingestão de alimentos através de sua interação com receptores alfa adrenérgicos (Hagemann e cols. 1998).

A hiperfagia desencadeada pela injeção de adrenalina neste núcleo foi significativamente maior do que aquela provocada pela administração de noradrenalina no mesmo local. O pré-tratamento com fentolamina suprimiu a hiperfagia ocasionada pela injeção de adrenalina e noradrenalina no NPV; por outro lado, o pré-tratamento com propanolol não alterou a resposta hiperfágica decorrente da administração de ambas as catecolaminas (Hagemann e cols., 1998). Esse conjunto de observações demonstra que a ativação de receptores adrenérgicos no NPV de aves desencadeia um efeito hiperfágico semelhante àquele observado após a administração de catecolaminas no NPV de mamíferos. De modo similar, nos dois gêneros, essa resposta hiperfágica parece ser mediada pela ativação de receptores alfa adrenérgicos.

O circuito serotoninérgico nas aves também parece desempenhar um papel fisiológico sobre a regulação da ingestão de alimento semelhante àquele observado em mamíferos. Dados na literatura apontam a existência de um vasto sistema serotoninérgico no cérebro de aves (Yamada e Sano, 1985; Alesci e Bagnoli, 1988; Cozzi e cols., 1991;).

De forma similar em mamíferos, células imunoreativas 5-HT em diversas espécies de aves, são principalmente encontradas no núcleo da rafe ponto mesencefálica, da qual partem sistemas de fibras ascendentes, dirigindo-se ao telencéfalo e fibras descendentes dirigindo-se à medula espinhal. Sistemas eferentes serotoninérgicos possuem abundantes fibras supraependimais nas paredes cerebroventriculares (Challet e cols., 1996).

Além disso, corpos celulares 5-HT reativos também podem ser encontrados em distritos mais laterais do tronco encefálico e no NPV. (Okado e cols., 1996; Challet e cols., 1996). Desse último, prolongamentos de neurônios serotoninérgicos fazem contato com o líquido cefalorraquidiano (Hirunagi e cols. 1992). Essas células serotoninérgicas em contato com o líquido cefalorraquidiano representam um atributo distinto de vertebrados não mamíferos, e podem mediar juntamente com o sistema serotoninérgico originado na rafe ponto mesencefálica as respostas da ingestão de alimentos e água.

Dados na literatura apontando a participação do circuito serotoninérgico no controle neural da ingestão de alimentos em aves ainda são em número reduzido, e conflitantes. Alguns dos dados encontrados demonstram que os efeitos da 5-HT sobre a ingestão de alimentos parecem depender da linhagem estudada. Em frangos Leghorn (selecionados geneticamente para ovoposição) ou em perus, ambos saciados ou submetidos a jejum de 24 h, injeções i.c.v. de 5-HT provocam redução na ingestão de alimentos (Denbow e cols., 1983; Denbow, 1984). Ao contrário, o mesmo tratamento em frangos de corte (selecionados geneticamente para o crescimento rápido) não altera (em animais privados de alimentos por 24 h) ou provoca uma modesta redução (em animais saciados) na ingestão de alimentos (Denbow e cols., 1982). Assim, frangos selecionados para engorda/corte parecem altamente reativos a drogas hiperorexigênicas (p.e., as catecolaminas), e pouco reativos a drogas que induzem à hipofagia (p.e., a 5-HT). Em frangos Leghorn (de pequeno porte quando adultos), por outro lado, uma relação oposta a esta pode ser observada.

Dados obtidos em nosso laboratório mostraram que injeções i.c.v. de 5-HT em pombos privados de alimentos por 24 h provocaram uma redução na quantidade de alimento ingerido 1 h após o início da realimentação. Essa hipofagia foi acompanhada por uma intensa redução na duração total da resposta de ingestão de alimento e por um aumento na latência para o seu início. Neste caso, a 5-HT alterou os fenômenos de saciação e saciedade. A mesma dose de 5-HT, administrada por via i.c.v. em pombos saciados, não induziu alteração significativa na quantidade de alimento ingerido, nem na duração dessa resposta; no entanto, provocou um retardo na latência para iniciar a ingestão de alimentos; interferindo, assim, apenas no fenômeno de saciedade.

Para identificar o tipo de receptor envolvido na resposta hipofágica induzida pela injeção i.c.v. de 5-HT, foram realizadas injeções i.c.v. de 8-OH-DPAT – (agonista de receptores 5-HT_{1a}) em pombos saciados ou realimentados após jejum 24 h. Os dados mostraram que esse agonista serotoninérgico induziu hiperfagia em pombos saciados. A intensidade dessa resposta hiperfágica foi maior que a observada em pombos realimentados após jejum de 24 h, sugerindo a existência de um tônus inibitório serotoninérgico em aves, impedindo a ingestão de alimentos, sendo esta inibição mais intensa em pombos saciados (Steffens e cols., 1997; Steffens, 1999).

De um modo geral, os dados obtidos neste estudo realizados com pombos saciados ou expostos a jejum e tratados (i.c.v.) com 5-HT ou 8 OH-DPAT sugerem um mecanismo de ação exercido pela via neural serotoninérgica, semelhante àquele observado em mamíferos. De acordo com esse mecanismo de regulação, uma liberação predominante de 5-HT na fenda sináptica, operante durante ou logo após a ingestão de alimentos, provocaria uma redução no tamanho da refeição e/ou no aumento do intervalo entre as refeições. Na deprivação de alimentos, ocorreria uma redução na liberação de 5-HT na fenda sináptica e a ave anteciparia e/ou aumentaria a quantidade de alimento ingerido.

Estudos posteriores mostraram que a administração i.c.v. de DOI 1-(2,5-dimetoxi-4-iodofenil)2-aminopropane, um agonista de receptores pós-sinápticos 5-HT_{2a/2c} em pombos alimentados *ad libitum*, apenas alterou a saciedade, desencadeando um aumento no intervalo entre as refeições, uma vez que ocorreu retardo na latência para iniciar a alimentação. Em pombos realimentados após jejum de 24 h, o tratamento com DOI (i.c.v) afetou a saciação, pois ocorreu apenas a redução na quantidade de alimento ingerido, acompanhado de redução na duração total desse comportamento ingestivo (Steffens e cols., 1997; Steffens, 1999). Os dados obtidos reforçam a idéia de que o provável mecanismo de ação dos circuitos serotoninérgicos em aves é semelhante ao descrito na literatura para mamíferos, onde a ativação de receptores pós-sinápticos 5-HT_{2a/2c} induzida pelo aumento da transmissão serotoninérgica reduz a ingestão alimentar. Por outro lado, a ativação de receptores pré-sinápticos 5-HT_{1a} produz um efeito oposto (Blundell, 1984; Bendotti e Samanin, 1986; Hutson e cols., 1988; Steffens e cols., 1997).

Adicionalmente, dados obtidos no laboratório mostraram que o pré-tratamento com 5-HT, realizado por via i.c.v., bloqueou parcialmente a resposta hiperfágica induzida pela administração i.c.v. de adrenalina, sem alterar a duração e a latência para iniciar a resposta de ingestão de alimento, sugerindo que o mecanismo pelo qual a 5-HT interfere na resposta de ingestão de alimentos induzida pela adrenalina parece afetar principalmente fenômenos associados a saciação (Sell, 2000).

Um achado surpreendente desses estudos foi o potente efeito dipsogênico desencadeado pela injeção i.c.v. de 5-HT (Steffens e cols.,1997; Steffens,1999). O volume total de água ingerida na primeira hora após a injeção, foi equivalente a cerca de 10 % do peso corporal dos animais estudados. Estes efeitos foram provocados com intensidade similar em animais saciados e realimentados após jejum de 24 h. Adicionalmente, a injeção i.c.v. de 8 OH-DPAT reproduziu integralmente os efeitos dipsogênicos do tratamento com 5-HT, enquanto o tratamento com DOI não afetou a

ingestão de água nos animais submetidos à restrição de alimentos por 24 h (Steffens e cols., 1997; Steffens., 1999). Esses efeitos dipsogênicos, induzidos pela injeção i.c.v. de 5-HT, parecem ser mediados por receptores angiotensinérgicos centrais, uma vez que o bloqueio desses receptores, realizado pelo tratamento prévio, por via i.c.v., com saralazina (um antagonista não seletivo de receptores da angiotensina) reduz a resposta dipsogênica desencadeada pela 5-HT (Brun e cols., 2001).

Tais efeitos dipsogênicos não foram notados, mesmo após o emprego de doses de 5-HT mais altas que àquelas injetadas no pombo, em diferentes linhagens de galinhas (Denbow e cols., 1982; Denbow e cols., 1983; Denbow, 1984).

Estes dados sugerem que circuitos serotoninérgicos centrais podem estar intimamente envolvidos no controle do balanço hidro-eletrolítico (além de participar no controle da homeostase energética) em pombos.

Até o momento, os estudos realizados no laboratório do Departamento de Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências Biológicas, UFSC, que tiveram o objetivo de investigar a participação da 5-HT nos circuitos neurais que controlam a ingestão de alimentos e água em pombos, empregou a técnica de administração i.c.v. de drogas. Essa técnica é bastante útil para uma exploração inicial, pois permite avaliar a possível existência de receptores serotoninérgicos no SNC, e seu envolvimento com o controle da ingestão de alimentos ou de água. No entanto, este tipo de abordagem experimental não permite a identificação exata do local de ação da droga, onde se encontram os receptores serotoninérgicos implicados no controle da ingestão de alimentos ou de água, pois a droga, seguindo o fluxo cerebrospinal, pode agir em diferentes estruturas neurais, localizadas próximas aos ventrículos no neuro-eixo e que são banhadas pelo líquido cerebrospinal. Por isso, torna-se importante a realização de estudos, nos quais a administração de

drogas que modificam na transmissão serotoninérgica seja efetuada em locais restritos do SNC.

No controle da ingestão alimentar em mamíferos, o NPV tem sido apontado como o principal sítio de ação da 5-HT. Embora a 5-HT possa interagir em diversos distritos cerebrais, este núcleo é particularmente sensível às ações serotoninérgicas (Leibowitz, 1988; Currie, 1996). A administração de 5-HT ou de agonistas de receptores serotoninérgicos, direta ou indiretamente no NPV, provoca uma redução na quantidade de alimento ingerido e na duração desta resposta, mas não na latência para iniciar a ingestão de alimentos (Shor-Posner e cols., 1986; Hutson e cols., 1988; Leibowitz, 1988; Leibowitz, 1990). Esses dados indicam que os receptores serotoninérgicos presentes no NPV parecem estar envolvidos com o mecanismo de controle da ingestão de alimentos em mamíferos (Currie, 1996).

Dados de literatura mostram que o NPV de aves apresenta similaridades anatômicas e neuroquímicas ao NPV de mamíferos (Berk e Finskelstein, 1983; Moons e cols., 1995; Panzica e cols., 1986), incluindo uma inervação serotoninérgica oriunda do núcleo da rafe (Challet e cols., 1996).

OBJETIVO

Identificar a presença de receptores serotoninérgico no NPV e seu possível envolvimento no controle da ingestão de alimentos e água em pombos, através de administração de 5-HT e de um antagonista não-seletivo de receptores serotoninérgicos, a metergolina, neste local.

MATERIAIS E MÉTODOS

1. ANIMAIS

Foram utilizados 49 pombos domésticos (*Columba livia*) adultos, de ambos os sexos, com peso entre 300 e 400 gramas, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina. Antes e após a cirurgia, os pombos foram mantidos em gaiolas individuais no biotério do Departamento de Ciências Fisiológicas, com água e ração *ad libitum*. A iluminação foi mantida artificialmente, através de lâmpadas fluorescentes com ciclo claro/escuro de 12/12 horas. O período de escuro, iniciava-se às 19:00 horas. Os experimentos foram realizados respeitando-se os princípios éticos de experimentação animal, de acordo com o COBEA (Colégio de Experimentação Animal, 1991).

2. IMPLANTAÇÃO DE CÂNULAS NO NÚCLEO PARAVENTRICULAR DO HIPOTÁLAMO

2.1 CIRURGIA

Para a implantação das cânulas-guia, os pombos foram anestesiados com uma solução de Equitesin (0,15 ml/100 g) injetada por via intraperitoneal. Em seguida, as aves foram colocadas em um aparelho estereotáxico, sendo a cabeça fixada por intermédio de barras posicionadas no conduto auditivo e no bico, com uma distância entre os dois pontos, ajustada para 16 mm e formando um ângulo de 45 graus. Na região de acesso cirúrgico na cabeça, os animais receberam por via subcutânea cerca de 2 ml de Xylestesin (Cloridrato de lidocaína a 2%, com vasoconstritor). Após a assepsia com álcool iodado, uma incisão longitudinal foi realizada no escalpo, de forma a expor a calota craniana. A porção exposta do crânio foi raspada e seca para garantir a adesão do acrílico. Em seguida, foi marcada a posição para a perfuração e implantação da cânula-guia. Na posição determinada, foi feito um orifício no crânio possuindo cerca de 3 mm de diâmetro, com auxílio de uma broca esférica de uso odontológico. As coordenadas

utilizadas para implantação de cânulas-guia no NPV estavam de acordo com aquelas encontradas no Atlas Estereotáxico para cérebro de pombos descrito por Karten e Hodos (1967):

NPV

Plano frontal - 6,0 mm a 7,0 mm anterior à linha interaural.

Plano sagital - 0,5 mm lateral à sutura sagital.

Plano horizontal - 6,0 mm abaixo da dura mater.

Devido à proximidade existente entre o NPV e o 3º ventrículo algumas cânulas - guia atingiram este local. Os dados obtidos, após a administração de 5-HT ou metergolina no espaço intracerebroventricular, foram incluídos no presente trabalho.

2.2 AS CÂNULAS-GUIA

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 foi coberto com fibrina (Fibrinol-Baldacci). A cânula foi fixada na calota craniana por meio de parafusos de aço inoxidável, distribuídos ao redor do orifício. O conjunto foi então envolvido por acrílico autopolimerizável, formando uma estrutura sólida capaz de resistir aos eventuais choques mecânicos com a gaiola.

3. INJEÇÕES NO NPV

As injeções no NPV foram realizadas por meio de uma agulha injetora (Mizzi-Slide-Park) introduzida na cânula-guia e conectada por um tubo de polietileno a uma microseringa Hamilton de 5 µl. As injeções excederam a cânula - guia em 0,7; 1,4; 2,1;

2,8; 3,5 mm, permitindo que fossem realizados pelo menos 5 pontos de injeções em um mesmo animal. Os animais receberam, em cada um dos pontos de injeção, o tratamento com 5-HT ou seu veículo (ácido ascórbico 1%), metergolina ou seu veículo (ácido ascórbico 5%), numa seqüência aleatória. Em seguida, em um ponto localizado 0,7 mm ventralmente ao anterior, foram administradas as mesmas substâncias de forma aleatória, e, assim, sucessivamente, até exceder em 3,5 mm a cânula-gula. Com o objetivo de minimizar variações na pressão intracerebral, as soluções foram administradas no período de 1 min. O volume injetado foi sempre de 200 nl.

4. DROGAS ADMINISTRADAS

1. Solução de ácido ascórbico a 1%. Foram administrados 200 nl desta solução nos animais privados de ração por um período de 24 h.
2. Solução de 5- hydroxytryptamine (serotonina, 5-HT), dissolvida em uma solução de ácido ascórbico a 1%.
3. Solução de ácido ascórbico a 5%. Foram administrados 200 nl desta solução nos animais saciados.
4. Solução de (N – CB2 – [(8 β) – 1,6 – Dimethylergolin – 8 – YL] – methylamine), (metergolina – antagonista de receptores serotoninérgicos não – seletivo), dissolvida em uma solução de ácido ascórbico a 5%.

A droga mencionada no item 2 foi adquirida da RBI – Research Biochemicals International, Natick, MA, USA e também da SIGMA. A droga mencionada no item 4 foi adquirida da SIGMA.

5. ESQUEMA EXPERIMENTAL

Os procedimentos experimentais foram iniciados após um período mínimo de 7 dias após a cirurgia da implantação da cânula-guia e sempre foram realizados entre 10:00 e 16:00 horas.

Série experimental 1 - Efeitos da injeção de 5-HT no NPV em pombos realimentados, após jejum de 24 horas:

Foram utilizadas aves privadas de ração por um período de 24 h antecedentes ao experimento com água disponível durante todo o período. Esses animais receberam em cada ponto de injeção 31 nmol de 5-HT ou veículo (200nl), de forma aleatória, conforme descrito anteriormente. Respeitou-se um intervalo de sete (7) dias entre cada sessão experimental. Imediatamente após o tratamento, as aves retornavam a suas gaiolas de origem, contendo comedouro com 200 g de ração e bebedouro com 100 ml de água. Seguiu-se então um registro comportamental, através de observação direta e sistemática dos comportamentos ingestivos e não ingestivos de cada animal.

Série experimental 2 - Efeitos da injeção de metergolina no NPV em pombos saciados:

Foram utilizados pombos, com alimento e água *ad libitum*. Os animais receberam em cada ponto de injeção metergolina nas doses de 100, 50 ou 25 nmol ou veículo (200nl), de forma aleatória, conforme descrito anteriormente, respeitando-se um intervalo de dois (2) dias entre cada sessão experimental. Exatamente como na série experimental 1, após o tratamento, as aves retornavam a suas gaiolas de origem, contendo comedouro com 200 g de ração e bebedouro com 100 ml de água. Seguiu-se então um registro comportamental, através de observação direta e sistemática dos comportamentos ingestivos e não ingestivos de cada animal.

6. CATEGORIZAÇÃO COMPORTAMENTAL

A categorização comportamental teve como objetivo verificar se uma possível alteração na ingestão de alimento ou de água não seria consequência de modificações no quadro comportamental apresentado pelo animal.

O registro e a monitorização visual foram feitos através de uma janela de vidro pequena, de forma a permitir que cada animal fosse observado sem que percebesse a presença do observador, durante 1 hora após a injeção das diferentes substâncias. Para analisar os estados comportamentais, foram levados em consideração a postura e os movimentos corporais executados pelo pombo, e ainda a duração, a latência para os comportamentos ingestivos, cuja descrição é apresentada no quadro a seguir .

Imobilidade alerta	O animal permanece imóvel com a cabeça elevada, olhos abertos e fixos com movimentos de piscar muito rápidos, sem fechar os olhos.
Posturas típicas de sono	O animal permanece com os olhos fechados, com a cabeça fletida e apoiada sobre o peito. Apresenta retração do pescoço, penas do peito arrepiadas, eventualmente apoiadas sobre uma das pernas ou deitado sobre o piso da gaiola ou no poleiro.
Locomoção	Qualquer deslocamento do animal dentro da gaiola, ou alternância de sustentação do corpo pelas pernas.
Autolimpeza	Movimento de esfregar o bico (ou bicar) nas penas de qualquer parte do corpo.
Comer	Comportamento de deglutição, quando o animal ingere alimento sólido.
Beber	Movimentos rápidos com o bico, semelhantes aos de ingestão de alimento, porém associados à ingestão de água.

7. REGISTRO ALIMENTAR

Ao final de uma hora de observação, o consumo de alimento e água foi mensurado pela diferença entre a quantidade inicial e final (200 g de alimento e 100 ml de água).

8. HISTOLOGIA

Após completar os experimentos, os animais receberam uma dose de anestésico Equitesín (0,15ml/100 g), e então foram perfundidos transcárdialmente com salina 0,9%, seguido de formol, 10%. Os locais de injeção foram verificados por meio da injeção de 200 nl de Azul de Evans, por intermédio da agulha injetora de 19 mm. Logo após, as peças foram dissecadas e imersas por 4 a 5 dias em formol a 10%. Em seguida, os cérebros foram incluídos em ágar, cortados por um vibrátomo no plano frontal em 100 μ m. Os cortes foram montados em lâminas de vidro tratadas com gelatina e alúmen-cromo e colocados para secar em temperatura ambiente por 5 dias. Ao final, os cortes foram corados com tionina, tratados com uma série de álcool em concentrações de 70%, 95% e 100%, clareados em xilol e cobertos com lamínulas. Eles tiveram como meio de montagem o DPX (Aldrich Chemical Company. Inc) e foram analisados ao microscópio óptico. A reprodução gráfica dos cortes e dos pontos de injeção analisados no microscópio foi realizada manualmente a partir do atlas de Karten e Hodos (1967).

9. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados de cada tratamento e seus efeitos sobre a quantidade de alimento e água ingeridos, após sua aplicação no NPV, foram avaliados estatisticamente por meio de uma análise de variância de uma via (Statistica 6.0, 1998). A comparação posterior entre os grupos foi feita pela aplicação do teste de Duncan. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. A duração e a latência para ingerir água ou alimento bem como os demais

comportamentos, foram avaliados empregando-se uma análise de variância não paramétrica de Kruskal-Wallis seguida pelo teste de Mann-Whitney com $p < 0,05$.

Para caracterizar uma resposta hipofágica induzida pela 5-HT, a ingestão de alimentos deveria ser 50% inferior à ingestão exibida por animais realimentados após jejum de 24 h e tratados com ác. ascórbico 1%, ao final de 1h de observação. Essa percentagem corresponde à média - (2 desvio padrão) da quantidade de alimento ingerido por animais realimentados após jejum de 24h e tratados com veículo por via i.c.v. (Steffens e cols., 1997).

Para caracterizar uma resposta hiperfágica, o consumo de alimento deveria ser superior a 4,4 g ao final de 1h de observação. Este valor corresponde à média + (2 desvio padrão) da quantidade de alimento ingerido por animais alimentados *ad libitum* e tratados com veículo por via i.c.v.. Esse procedimento já foi adotado anteriormente para definir uma resposta hiperfágica em pombos. (Hagemann e cols., 1998).

RESULTADOS

1. LOCAIS ATINGIDOS PELA INJEÇÃO DE 5-HT (31NMOL) EM POMBOS

REALIMENTADOS APÓS JEJUM DE 24 H

A análise histológica mostrou que de um total de 27 pombos com cânulas-guia cronicamente implantadas no hipotálamo, 12 animais tiveram suas cânulas injetoras localizadas no NPV (Fig. 1). Em todas essas aves, a injeção de 5-HT provocou hipofagia, com uma redução na ingestão de alimentos superior a 50%, quando comparado ao grupo controle tratado com veículo (ver critérios de avaliação de resposta hipofágica em Materiais e Métodos). Em outros 5 pombos, a agulha injetora atingiu o espaço intracerebroventricular, sendo que, em nenhum desses, o tratamento com 5-HT induziu qualquer alteração na quantidade de alimento ingerido.

Vale mencionar que a injeção de 5-HT em 3 pombos, atingiu a Área Pré-Óptica Medial (POM) (Fig. 2). Nessa região, apesar de um número reduzido de dados, a administração de 5-HT (31 nmol) provocou um efeito hipofágico importante, com redução na quantidade do alimento ingerido superior a 50%, quando comparado ao veículo ($10,62 \pm 0,82$ g de alimento consumido após tratamento com o veículo vs. $4,4 \pm 1,8$ g de alimento consumido após o tratamento com a 5-HT, média \pm e.p.m., N = 3 pontos de injeção obtidos a partir do tratamento em 3 pombos).

2. LOCAIS ATINGIDOS PELA INJEÇÃO DE METERGOLINA EM POMBOS SACIADOS

A análise histológica revela que de um total de 22 pombos com cânulas-guia cronicamente implantadas no hipotálamo, 9 pombos tiveram suas cânulas de injeção localizadas no NPV (Fig. 1). Em todas essas aves, a injeção de metergolina na dose de 100 nmol provocou uma resposta hiperfágica (ver critérios de avaliação de resposta hiperfágica em Materiais e Métodos). Por outro lado, a injeção sucessiva de doses mais baixas (50 e 25 nmol) de metergolina no NPV de 6 dos pombos que apresentaram resposta hiperfágica após a injeção local de 100 nmol de metergolina não provocou nenhum aumento no consumo de alimentos, quando comparado ao grupo controle.

A injeção de metergolina na dose de 100 nmol atingiu o hipotálamo anterior medial (AM) em 16 sítios diferentes (Fig. 2), entretanto, em apenas 3 locais a injeção de metergolina induziu uma resposta hiperfágica de acordo com critérios estabelecidos ($0,55 \pm 0,26$ g de alimento consumido após tratamento com o veículo vs. $5,33 \pm 1,33$ g de alimento consumido após tratamento com o metergolina 100 nmol, média \pm e.p.m., N = 3 pontos de injeção obtidos a partir do tratamento em 3 pombos), (ver critérios de análise de dados em Materiais e Métodos). É importante ressaltar que a análise histológica desses 3 pontos de injeção, indicou que eles estão localizados numa porção rostral do AM, próxima à POM.

Em 4 pombos, a agulha injetora atingiu o espaço intracerebroventricular, sendo que, em nenhum desses, o tratamento com o antagonista serotoninérgico induziu a qualquer alteração na quantidade de alimento ingerido.

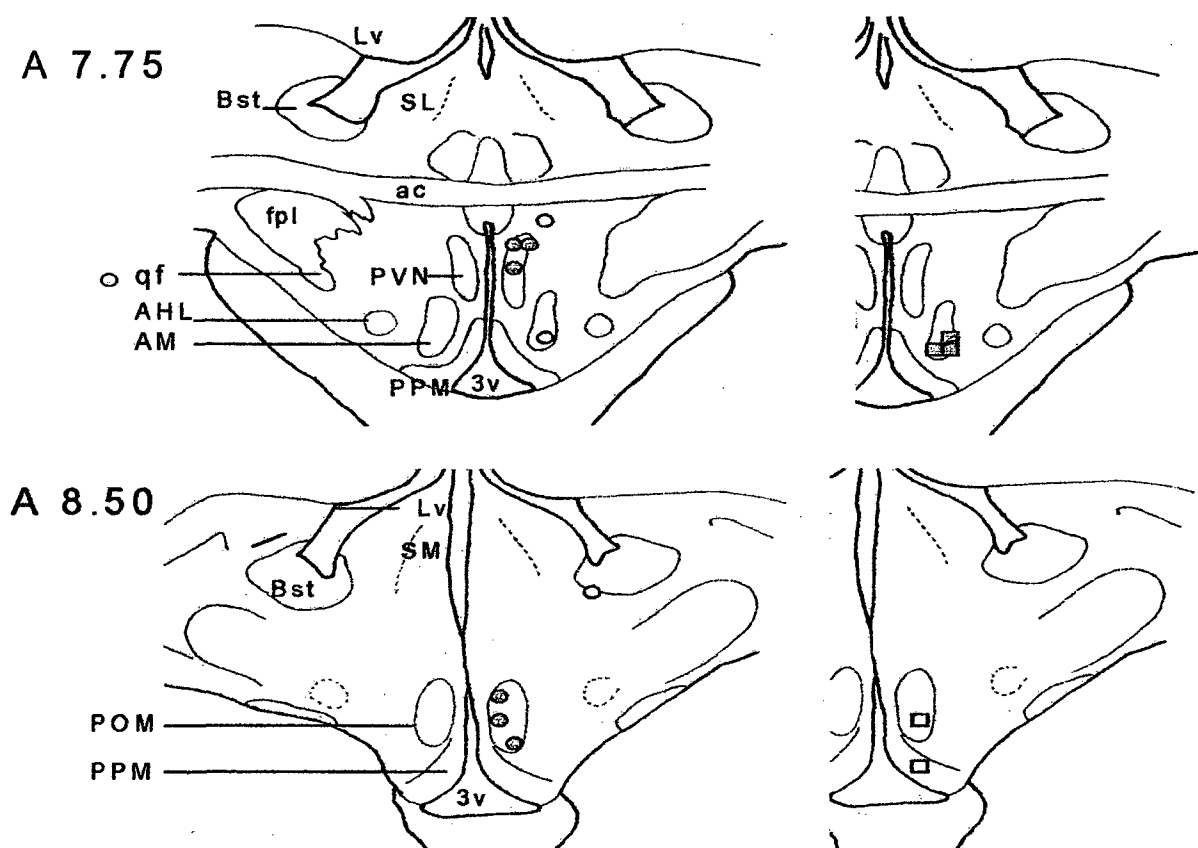


Figura 2. Desenhos semi-esquemáticos representando cortes coronais do telencéfalo de pombo. À esquerda os desenhos ilustram os locais onde injeções de 5-HT, produzem redução da ingestão de alimentos (●) ou não provocam efeitos significantes (○). E os desenhos à direita ilustram os locais onde injeções de metergolina produzem aumento da ingestão alimentar (■) ou não provocam efeitos significantes (□). Os caracteres alfanuméricos acima à esquerda de cada corte indicam o seu plano estereotáxico de acordo com o Atlas de Karten e Hodós (1967). Ver abreviaturas na página 32.

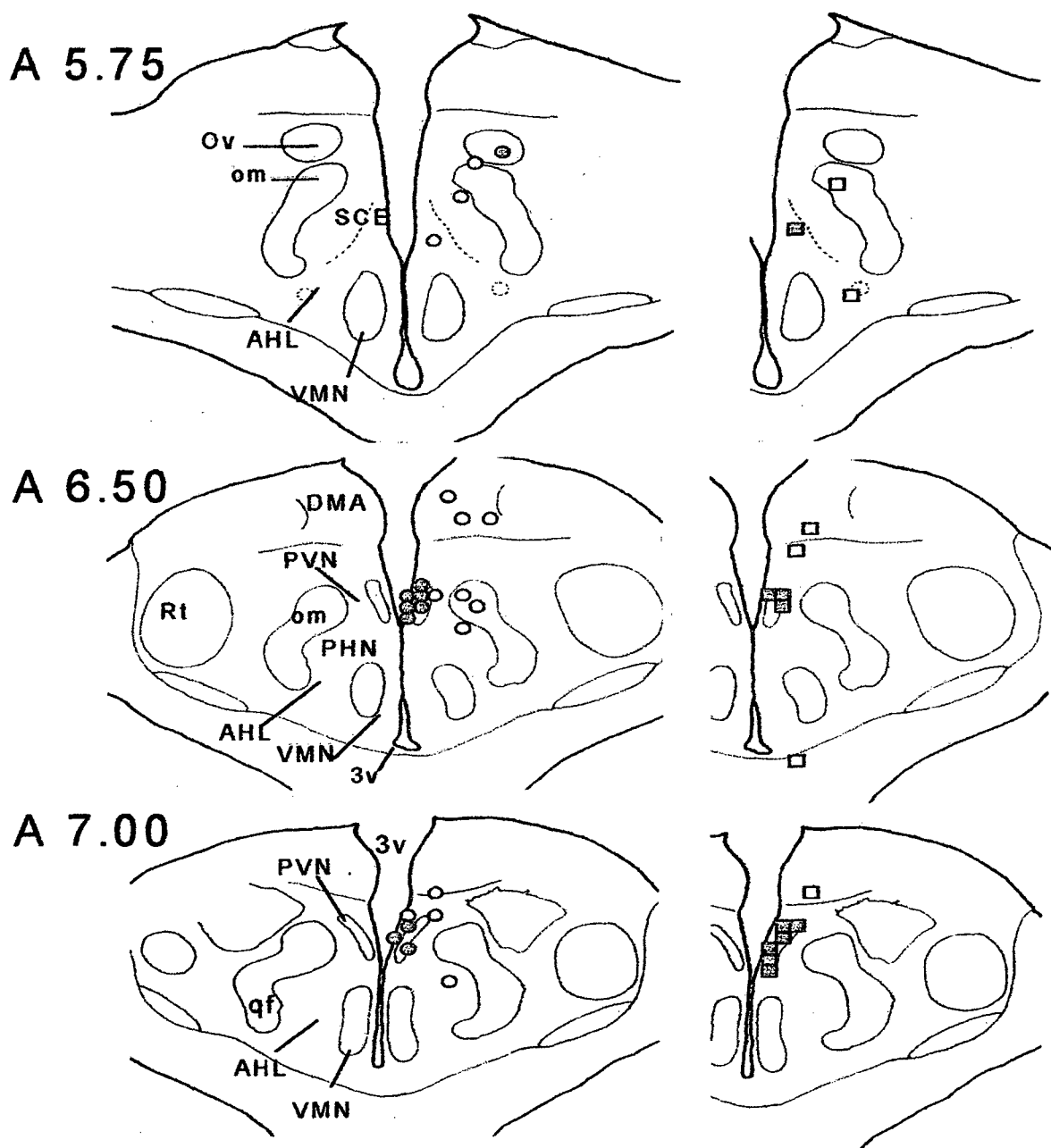


Figura 1. Desenhos semi-esquemáticos representando cortes coronais do hipotálamo de pombo. À esquerda os desenhos ilustram os locais onde injeções de 5-HT, produzem redução na ingestão de alimentos (●), ou não provocam efeitos significantes (○). E os desenhos à direita ilustram os locais onde injeções de metergolina produzem aumento da ingestão alimentar (■) ou não provocam efeitos significantes (□). Os caracteres alfanuméricos acima à esquerda de cada corte indicam o seu plano estereotáxico de acordo com o Atlas de Karten e Hodós (1967). Ver abreviaturas na página 32

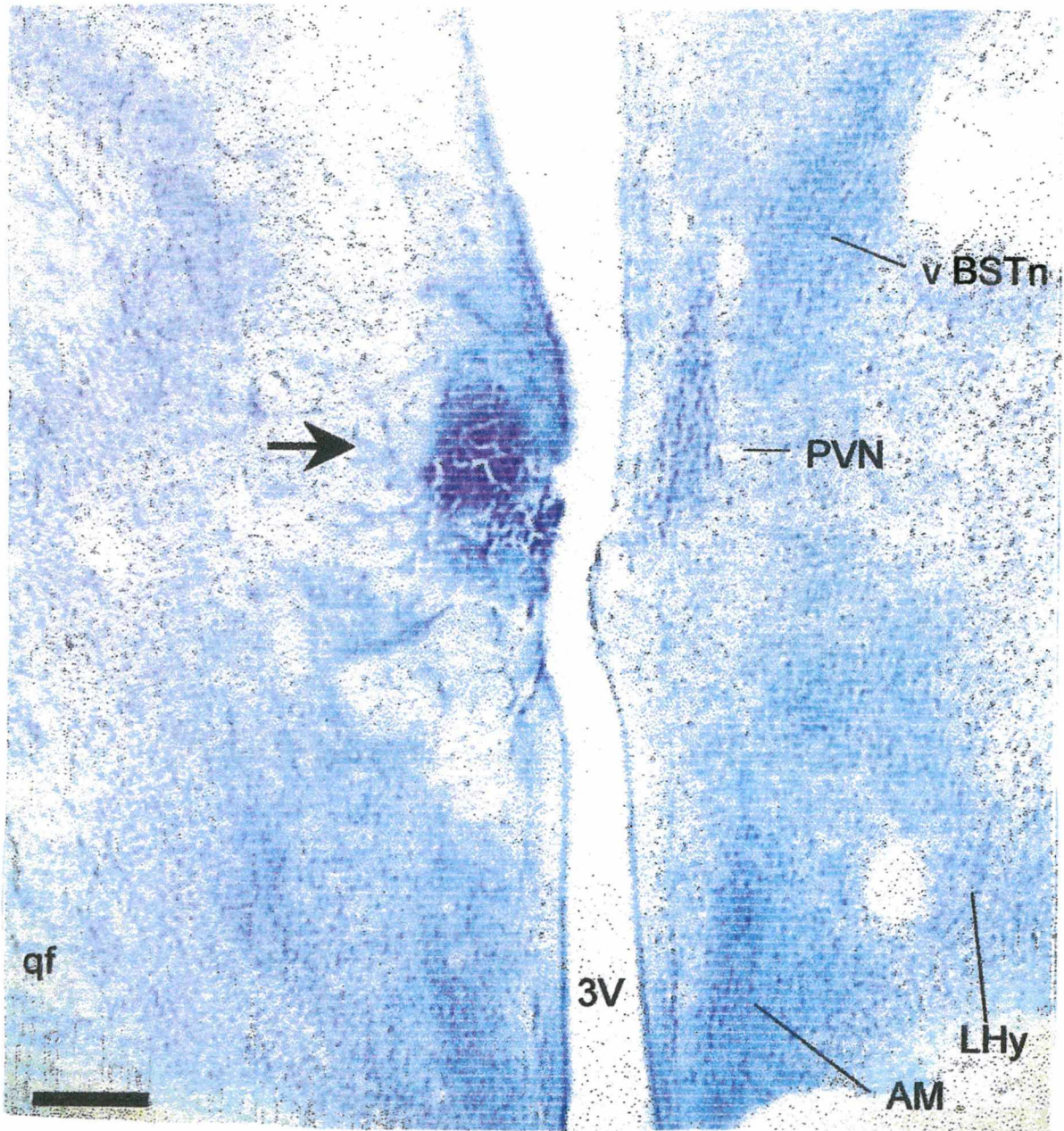


Figura A Fotomicrografia ilustrando o trajeto das cânulas de injeção e a localização dos pontos de injeção no NPV (seta).
Coloração de Nissl (Tionina).
Barra de escala = 500 mm. Ver lista de abreviaturas.

LISTA DE ABREVIATURAS

NPV	núcleo paraventricular do hipotálamo
Ac	comissura anterior
OV	núcleo ovoidal
R	núcleo rotundus
OM	trato oitomesencefálico
QF	trato quintofrontal
IH	núcleo hipotalâmico inferior
AHA	área hipotalâmica lateral
IF	trato infundibular
POM	área preóptica medial
PPM	núcleo hipotalâmico magnocelular
AM	núcleo hipotalâmico anterior
3 v	terceiro ventrículo
PHV	núcleo hipotalâmico periventricular
BST	n. intersticial da estria terminal
QO	quiasma óptico
DMA	n. dorsomedial anterior
SL	área septal lateral
VMN	núcleo hipotalâmico ventromedial

3. ADMINISTRAÇÃO DE 5-HT NO NPV E SEUS EFEITOS SOBRE A INGESTÃO DE ALIMENTOS E DE ÁGUA EM POMBOS REALIMENTADOS APÓS JEJUM DE 24 H

A ANOVA de uma via mostrou que, entre os tratamentos, houve diferenças estatisticamente significantes na quantidade de alimento ingerido [F(1,22) = 80,17, $p=10^{-6}$]. A injeção de 31 nmol de 5-HT no NPV de pombos realimentados após jejum de 24 h diminuiu significativamente a quantidade de alimento ingerido durante 1 h após o início de realimentação, conforme apresentado na Fig. 3. A ingestão média de alimento nos animais tratados com 5-HT ficou aproximadamente 65% abaixo do valor médio observado no grupo controle ($13,4 \pm 0,74$ g de alimento consumido após tratamento com o veículo vs. $4,35 \pm 0,68$ g de alimento consumido após tratamento com a 5-HT, média \pm e.p.m., N = 12 pontos de injeção obtidos a partir do tratamento em 12 pombos).

Embora tenha ocorrido uma tendência de redução na duração da ingestão de alimentos após a injeção intrahipotalâmica de 31 nmol de 5-HT, a análise de variância mostrou que não houve diferenças significativas entre os tratamentos. No entanto, uma análise estatística posterior, utilizando o teste de Mann-Whitney para comparação entre os dados obtidos no grupo controle e no grupo tratado com 5-HT, mostrou que a administração de 5-HT no NPV reduziu de modo significativo a duração da ingestão de alimentos [MW Z= -2,36; $p=0,0017$]. Essa resposta hipofágica, induzida pela 5-HT, não foi acompanhada por alterações na latência para iniciar a resposta de ingestão de alimento (Fig. 3).

A administração da dose de 31 nmol de 5-HT no NPV não alterou de forma significativa a quantidade de água ingerida (Fig. 4), nem a duração total da resposta

dipsogênica. Da mesma maneira também não foi alterada a latência para iniciar a ingestão hídrica com a dose empregada (Fig.4).

A análise dos dados comportamentais não ingestivos mostra que a dose aplicada de 5-HT não provocou alterações estatisticamente significantes nem na duração e nem na latência para iniciar os comportamentos de imobilidade alerta, locomoção, autolimpeza e posturas típicas de sono (Tab. 1 e Tab. 2).

A seqüência das latências dos comportamentos realizados pelos animais tratados com veículo mostrou que primeiro os animais ingeriram alimento sólido, seguido pela emissão de comportamentos exploratórios, ingestão de água e posteriormente posturas típicas de sono. Nos animais que receberam tratamento com 31nmol de 5-HT, essa seqüência de comportamentos manteve-se inalterada.

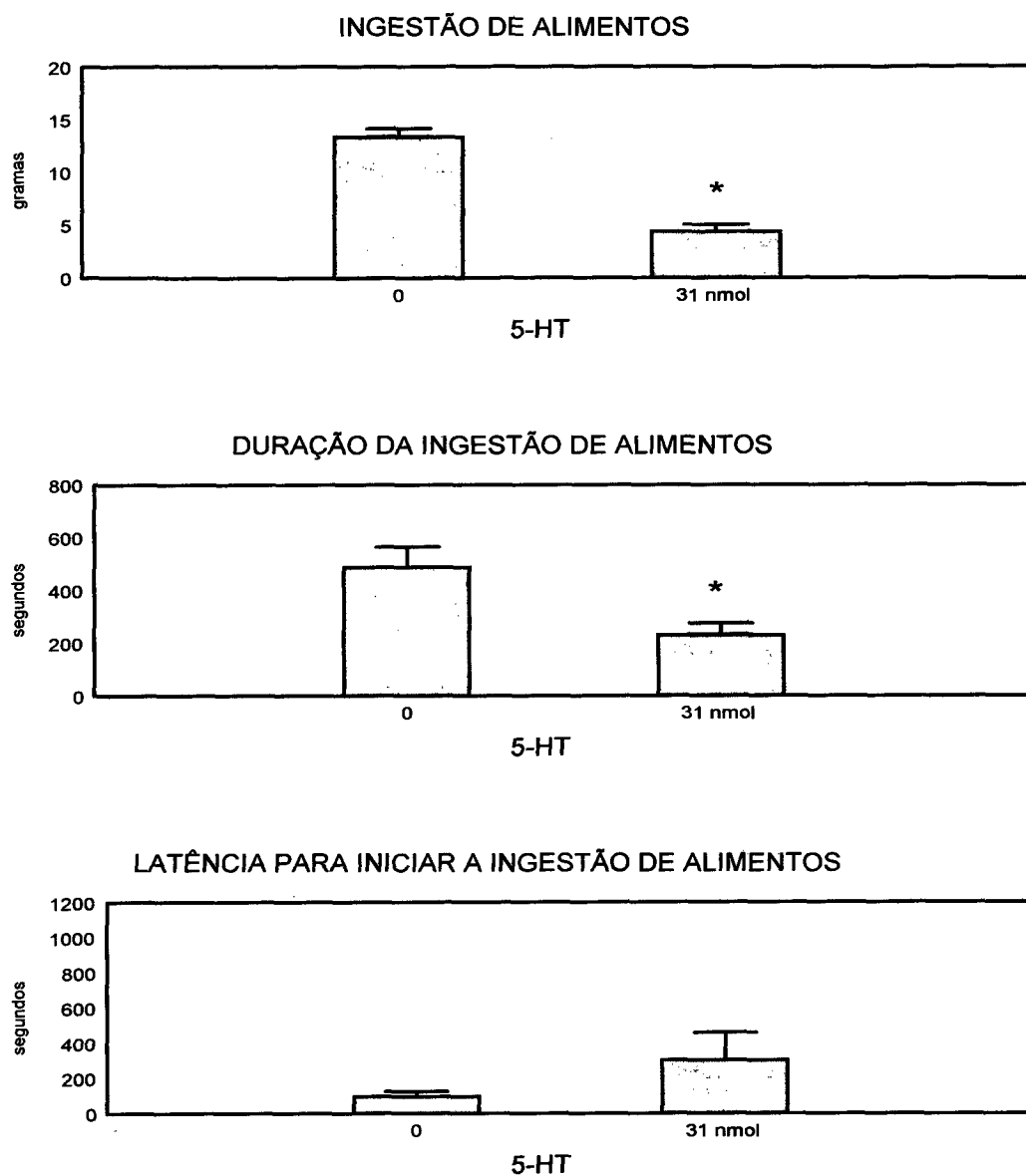


Figura 3: Administração de veículo (ác. ascórbico 1%) ou de 31 nmol de 5-HT no Núcleo Paraventricular do Hipotálamo (NPV) e seus efeitos sobre a quantidade de alimento ingerido, duração total e latência para iniciar a resposta de ingestão de alimentos em pombos realimentados após jejum de 24 h. A avaliação comportamental foi realizada durante 1 h. Os dados representam a média \pm erro padrão da média de 12 pontos de injeção obtidos a partir do tratamento efetuado em 12 pombos. (*) $p > 0,05$ em relação ao veículo.

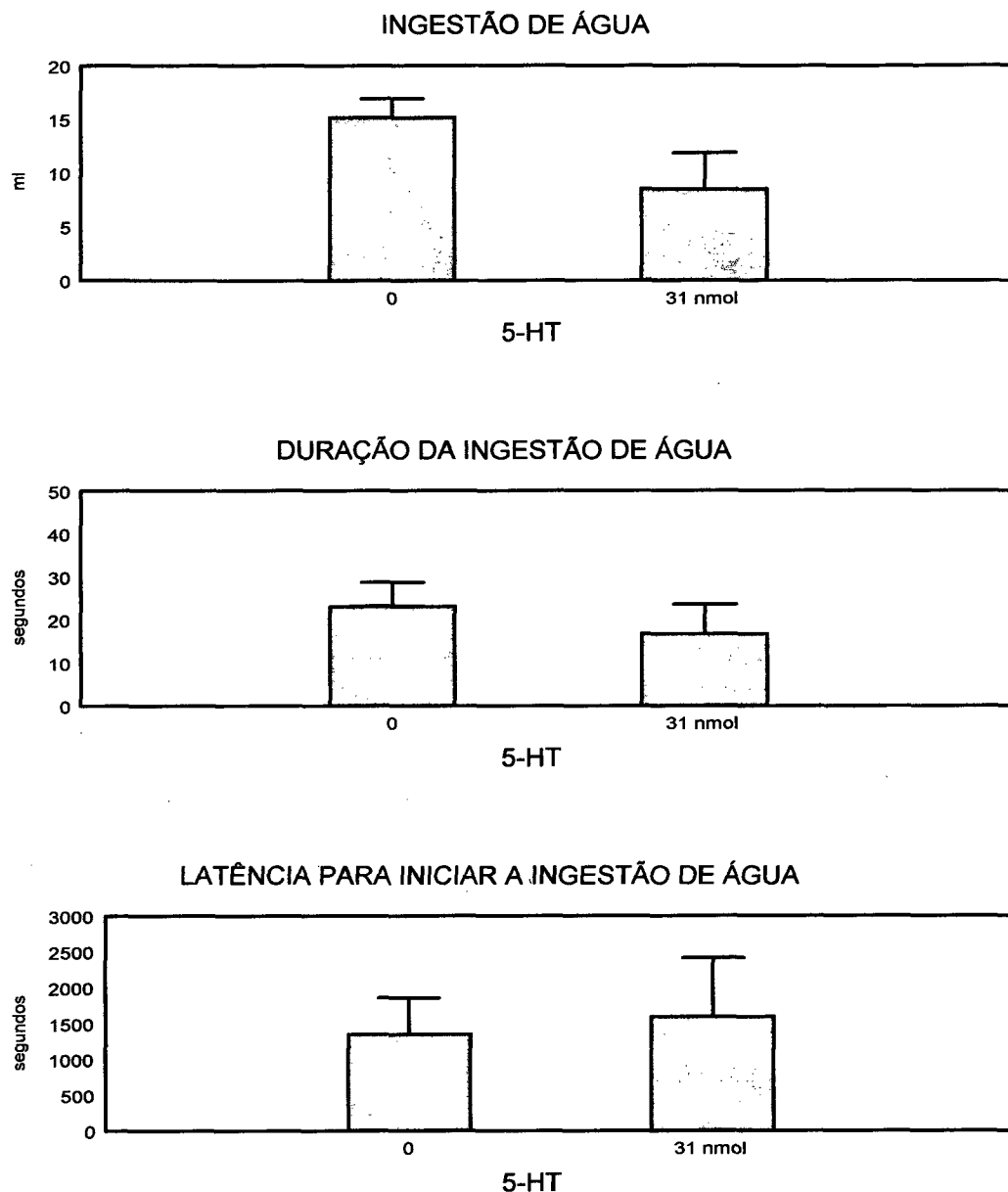


Figura 4: Administração de veículo (ác. ascórbico 1%) ou de 31 nmol de 5-HT no Núcleo Paraventricular do Hipotálamo (NPV) e seus efeitos sobre a quantidade de água ingerida, duração total e latência para iniciar a resposta dipsogênica em pombos realimentados após jejum de 24 h. A avaliação comportamental foi realizada durante 1 h. Os dados representam a média \pm erro padrão da média de 12 pontos de injeção obtidos a partir do tratamento efetuado em 12 pombos.

(*) $p < 0,05$ em relação ao veículo.

Tabela 1: Duração total (média \pm erro padrão da média, em segundos) dos comportamentos de imobilidade alerta, locomoção, autolimpeza e posturas típicas de sono, observadas durante 1 h após a injeção de veículo (ác. ascórbico 1%) ou de 31 nmol de 5-HT no NPV de pombos realimentados após jejum de 24 h. Os dados foram obtidos a partir do tratamento efetuado em 12 pombos.

Comportamentos	Veículo	5-HT
Imobilidade alerta	1778,33 \pm 161,18	1574,75 \pm 196,65
Locomoção	69,66 \pm 13,28	98,91 \pm 26,77
Autolimpeza	305,25 \pm 76,62	506,58 \pm 161,15
Posturas típicas de sono	779,58 \pm 148,27	871,91 \pm 238,47

Tabela 2: Latência (média \pm erro padrão da média, em segundos) para iniciar a exibição dos comportamentos de imobilidade alerta, locomoção, autolimpeza e posturas típicas de sono, observadas durante 1 h após a injeção de veículo (ác. ascórbico 1%) ou de 31 nmol de 5-HT no NPV de pombos realimentados após jejum de 24 h. Os dados foram obtidos a partir do tratamento efetuado em 12 pombos.

Comportamentos	Veículo	5-HT
Imobilidade alerta	93,58 \pm 22,26	124,66 \pm 17,98
Locomoção	203,41 \pm 96,75	112,58 \pm 29,42
Autolimpeza	593,66 \pm 283,39	481,50 \pm 212,80
Posturas típicas de sono	1501,25 \pm 279,21	1525,83 \pm 268,19

4. ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE 5-HT E SEUS EFEITOS SOBRE A INGESTÃO DE ALIMENTOS E DE ÁGUA EM POMBOS REALIMENTADOS APÓS JEJUM DE 24 H

A injeção i.c.v. de 31 nmol de 5-HT em pombos realimentados após jejum de 24 h, não alterou a quantidade de alimento ingerido durante 1 h após o início do período de realimentação ($9,44 \pm 0,62$ g de alimento consumido após a injeção i.c.v de veículo vs. $8,31 \pm 0,66$ g de alimento consumido após a injeção i.c.v. de 5-HT; média \pm e.p.m., N = 5 pontos de injeção obtidos a partir do tratamento em 5 pombos). Da mesma forma não houve diferença estatisticamente significativa na duração da resposta de ingestão de alimentos nem na latência para iniciar esse comportamento, entre os grupos tratados com 5-HT ou ac. ascórbico 1% (Fig. 5).

O volume de água ingerido não foi alterado após a injeção i.c.v. de 31 nmol de 5-HT; do mesmo modo, não foram observadas alterações estatisticamente significantes na duração e na latência para iniciar a resposta dipsogênica (Fig. 6).

A avaliação das alterações dos comportamentos não ingestivos provocadas pela injeção i.c.v. de 5-HT na dose de 31 nmol, demonstrou que ocorreu uma alteração estatisticamente significativa [MW Z= -2,61; p=0,009] na duração do comportamento de imobilidade alerta entre o grupo controle e o grupo tratado com 5-HT. A duração total do comportamento de imobilidade alerta apresentou uma elevação após o tratamento com 5-HT; as durações dos demais comportamentos não ingestivos permaneceram inalteradas. As latências para iniciar os comportamentos de imobilidade alerta, autolimpeza, locomoção e posturas típicas de sono, também não apresentaram modificações após tratamento i.c.v. com 5-HT.

A seqüência dos comportamentos emitidos pelos animais do grupo controle foi primeiramente comportamento de ingestão de alimentos, seguido de comportamentos não ingestivos, como autolimpeza e locomoção, e, ao final, ingestão de água e posturas típicas de sono. Após a administração i.c.v. de 5-HT, essa seqüência de comportamentos manteve-se inalterada quando comparada ao grupo controle.

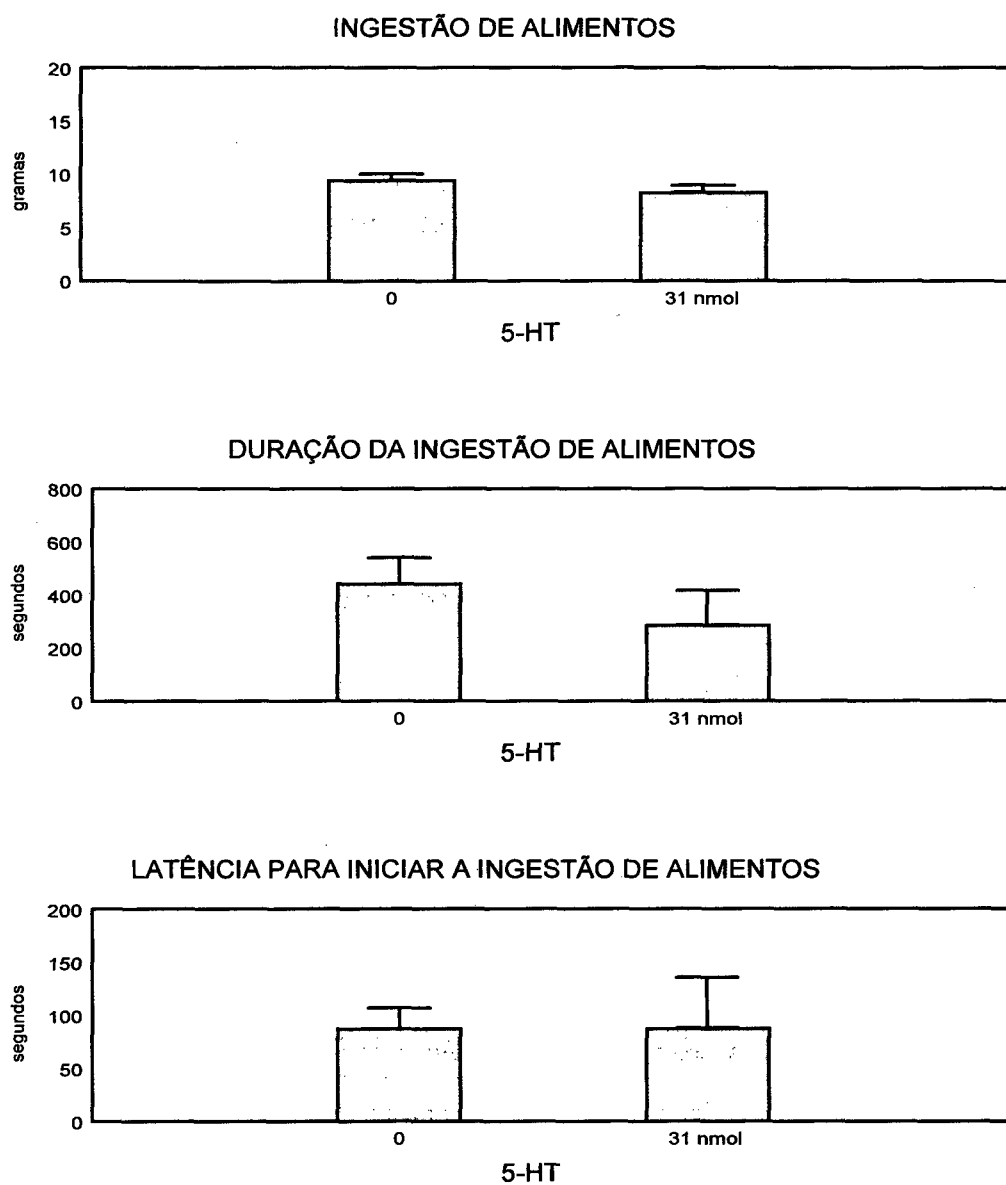


Figura 5: Administração i.c.v. de veículo (ác. ascórbico 1%) ou de 31 nmol de 5-HT e seus efeitos sobre a quantidade de alimento ingerido, duração total e latência para iniciar a resposta de ingestão de alimentos em pombos realimentados após jejum de 24 h. A avaliação comportamental foi realizada durante 1 h. Os dados representam a média \pm erro padrão da média de 5 pontos de injeção obtidos a partir do tratamento efetuado em 5 pombos. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo.

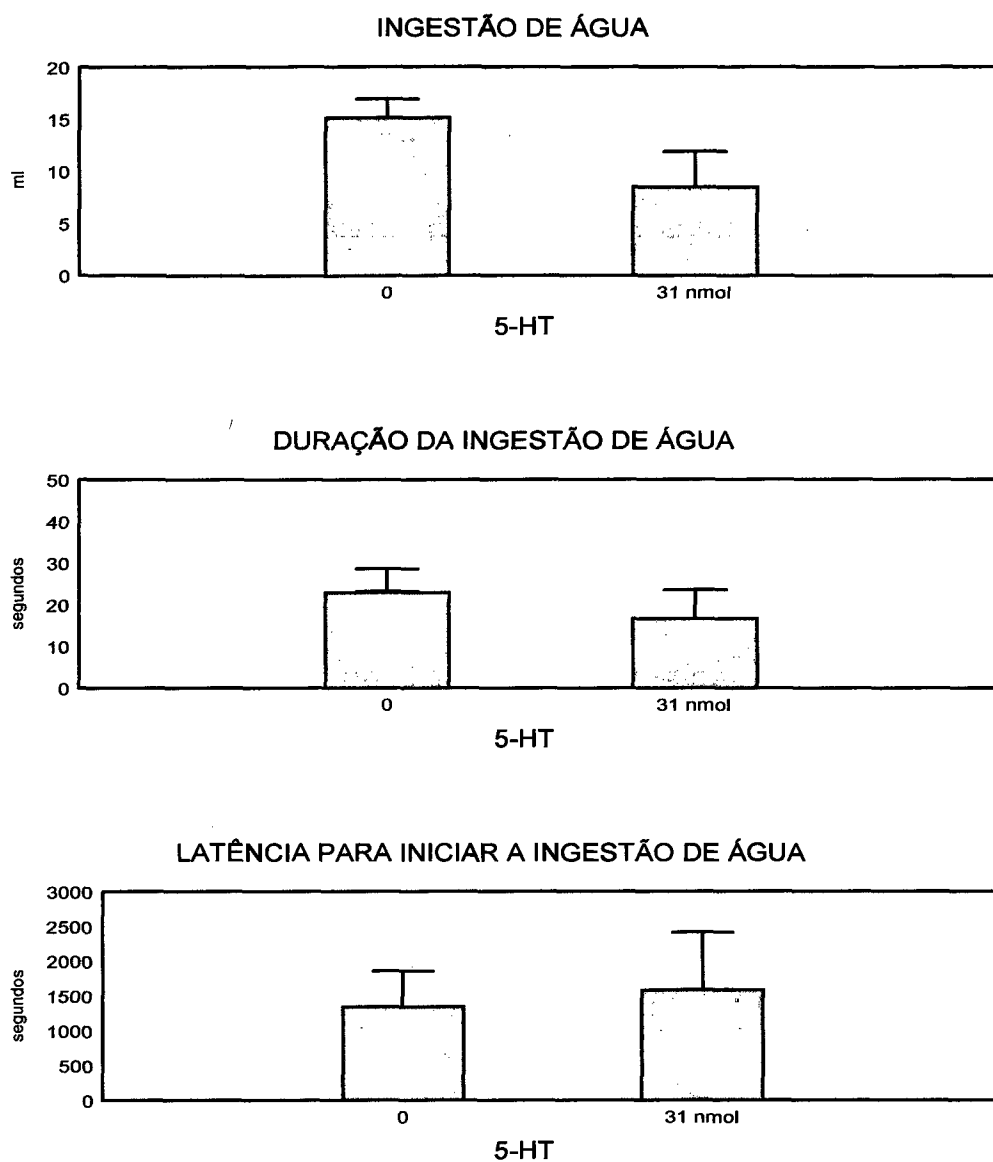


Figura 6: Administração i.c.v. de veículo (ác. ascórbico 1%) ou de 31 nmol de 5-HT e seus efeitos sobre a quantidade de água ingerida, duração total e latência para iniciar a resposta dipsogênica em pombos realimentados após jejum de 24 h. A avaliação comportamental foi realizada durante 1 h. Os dados representam a média \pm erro padrão da média de 5 pontos de injeção obtidos a partir do tratamento efetuado em 5 pombos. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo.

Tabela 3: Duração total (média \pm erro padrão da média, em segundos) dos comportamentos de imobilidade alerta, locomoção, autolimpeza e posturas típicas de sono, observadas durante 1 h após a injeção i.c.v. de veículo (ác. ascórbico 1%) ou de 31 nmol de 5-HT em pombos realimentados após jejum de 24 h. Os dados foram obtidos a partir do tratamento efetuado em 5 pombos.

Comportamentos	Veículo	5-HT
Imobilidade alerta	1446,10 \pm 131,31	1906,50 \pm 53,08 *
Locomoção	76,10 \pm 17,14	107,10 \pm 31,24
Autolimpeza	525,70 \pm 92,18	299,20 \pm 91,28
Posturas típicas de sono	1046,20 \pm 111,19	980,80 \pm 171,80

(*) $p < 0,05$ em relação ao veículo

Tabela 4: Latência (média \pm erro padrão da média, em segundos) para iniciar a exibição dos comportamentos de imobilidade alerta, locomoção, autolimpeza e posturas típicas de sono, observadas durante 1 h após a injeção i.c.v. de veículo (ác. ascórbico 1%) ou de 31 nmol de 5-HT em pombos realimentados após jejum de 24 horas. Os dados foram obtidos a partir do tratamento efetuado em 5 pombos.

Comportamentos	Veículo	5-HT
Imobilidade alerta	65,10 \pm 12,17	93,70 \pm 34,71
Locomoção	128,20 \pm 64,19	190,00 \pm 107,38
Autolimpeza	484,80 \pm 303,06	505,30 \pm 197,46
Posturas típicas de sono	1481,40 \pm 159,65	1406,60 \pm 99,89

5. ADMINISTRAÇÃO DE METERGOLINA NO NPV E SEUS EFEITOS SOBRE A INGESTÃO DE ALIMENTOS E DE ÁGUA EM POMBOS SACIADOS

A análise estatística dos dados obtidos após a injeção de diferentes doses de metergolina ou de veículo no NPV de pombos saciados, mostrou que houve diferenças estatisticamente significantes na quantidade de alimento ingerido entre os tratamentos [$F(3,26)=23,62$; $p=10^{-6}$].

Os resultados apresentados na Fig. 7 mostram que a administração de 100 nmol de metergolina no NPV provocou uma resposta hiperfágica. A quantidade de alimento ingerido após o tratamento com 100 nmol de metergolina no NPV foi aproximadamente 7 vezes superior àquela observado no grupo controle, tratado com ác. ascórbico 5% ($0,75 \pm 0,35$ g de alimento consumido após a injeção de veículo vs $5,54 \pm 0,50$ g de alimento consumido após a injeção de metergolina; média \pm e.p.m., N = 9 pontos de injeção obtidos a partir do tratamento em 9 pombos). Essa hiperfagia induzida pela metergolina foi acompanhada por um aumento na duração da resposta de ingestão de alimentos sem alterar, no entanto, a latência para iniciar a ingestão de alimentos (Fig. 7).

A injeção de doses menores de metergolina (25, 50 nmol) no NPV não provocou qualquer alteração estatisticamente significativa na quantidade de alimento ingerido; também não houve modificações significantes na duração dessa resposta. A latência para desencadear o primeiro episódio de ingestão de alimentos não foi afetada pelo tratamento com doses menores de metergolina, quando foram feitas comparações com o grupo controle, tratado com ác. ascórbico a 5%.

A administração de metergolina em diferentes doses (25, 50, 100 nmol) no NPV também não alterou o volume total de água ingerida pelos pombos, nem a duração desse comportamento e nem a latência para iniciar a resposta dipsogênica (Fig. 8).

As Tab. 5 e 6 apresentam os dados relativos aos efeitos da metergolina sobre a duração total e a latência para iniciar os comportamentos de autolimpeza, locomoção, imobilidade alerta e posturas típicas de sono após a injeção de 25, 50 ou 100 nmol do antagonista serotoninérgico. A análise estatística mostrou que nenhuma das doses administradas desencadeou qualquer modificação estatisticamente significativa na duração ou na latência para iniciar os comportamentos não ingestivos, quando foi feita a comparação com o grupo controle.

De maneira geral, tanto os animais do grupo controle tratado com ác. ascórbico a 5% e como os tratados com 100, 50 ou 25 nmol de metergolina, primeiramente, emitem comportamentos não ingestivos, dormem; logo após consomem alimento e, finalmente, ingerem água.

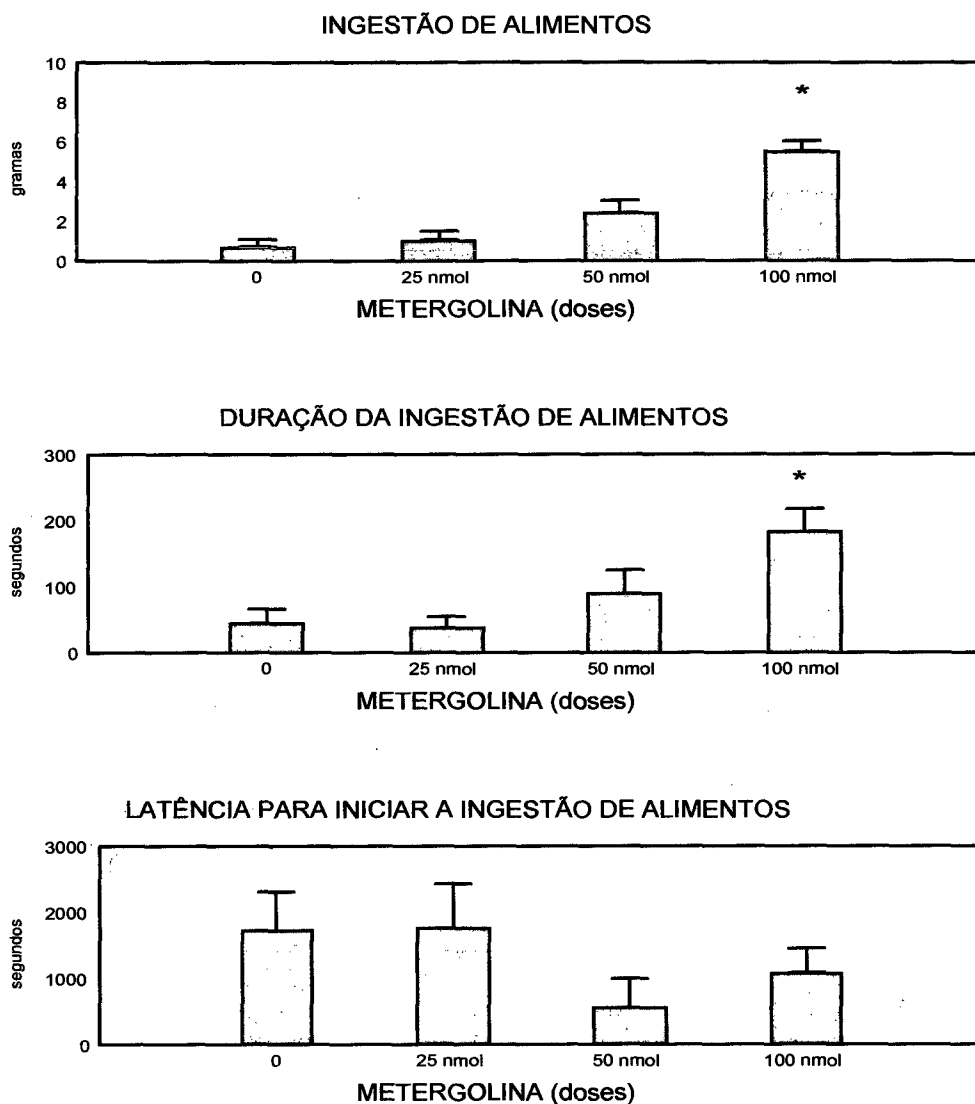


Figura 7: Administração de veículo (ác. ascórbico 1%) ou de metergolina no Núcleo Paraventricular do Hipotálamo (NPV) e seus efeitos sobre a quantidade de alimento ingerido, duração total e latência para iniciar a resposta de ingestão de alimentos em pombos saciados. A avaliação comportamental foi realizada durante 1 h. Os dados representam a média \pm erro padrão da média de 9 pontos de injeção obtidos a partir do tratamento efetuado em 9 pombos com metergolina 100 nmol e, 6 pontos de injeção obtidos a partir do tratamento efetuado em 6 pombos com metergolina nas doses de 50 ou 25 nmol. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo.

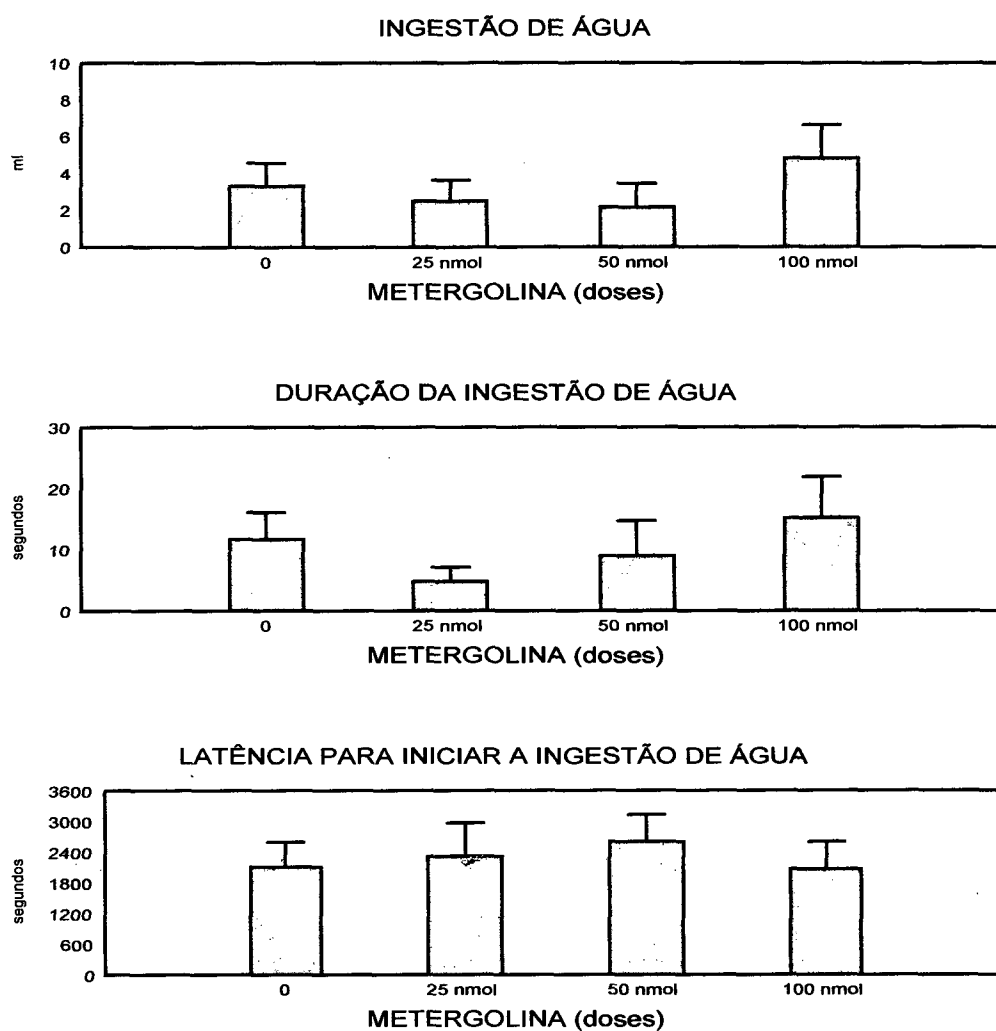


Figura 8: Administração de veículo (ác. ascórbico 5%) ou de metergolina no Núcleo Paraventricular do Hipotálamo (NPV) e seus efeitos sobre a quantidade de água ingerida, duração total e latência para iniciar a resposta dipsogênica em pombos saciados. A avaliação comportamental foi realizada durante 1 h. Os dados representam a média \pm erro padrão da média de 9 pontos de injeção obtidos a partir de tratamento efetuado em 9 pombos com metergolina 100 nmol e, 6 pontos de injeção obtidos a partir do tratamento efetuado em 6 pombos com metergolina nas doses de 50 ou 25 nmol. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo.

Tabela 5: Duração total (média \pm erro padrão da média, em segundos) dos comportamentos de imobilidade alerta, locomoção, autolimpeza e posturas típicas de sono, observadas durante 1 h após a injeção de veículo (ác. ascórbico 5%) ou de de metergolina (100, 50 ou 25 nmol) no NPV de pombos saciados. Os dados foram obtidos a partir do tratamento efetuado em 9 pombos (100 nmol de metergolina) ou 6 pombos (25 e 50 nmol de metergolina).

Comportamentos	Veículo	Metergolina 100 nmol	Metergolina 50 nmol	Metergolina 25 nmol
Imobilidade alerta	2080,11 \pm 234,13	2067,22 \pm 286,95	1732,66 \pm 402,19	1787,16 \pm 302,83
Locomoção	33,88 \pm 8,52	82,88 \pm 45,54	62,66 \pm 19,90	36,16 \pm 19,28
Autolimpeza	400,88 \pm 99,03	287,44 \pm 66,86	498,16 \pm 132,51	464,00 \pm 92,84
Posturas típicas de sono	913,00 \pm 246,03	923,44 \pm 237,28	1203,16 \pm 375,93	1247,83 \pm 311,54

Tabela 6: Latência (média \pm erro padrão da média, em segundos) para iniciar a exibição dos comportamentos de imobilidade alerta, locomoção, autolimpeza e posturas típicas de sono, observadas durante 1 h após a injeção de veículo (ác. ascórbico 5%) ou de metergolina (100, 50 ou 25 nmol) no NPV de pombos saciados. Os dados foram obtidos a partir do tratamento efetuado em 9 pombos (100 nmol de metergolina) ou 6 pombos (25, 50 nmol de metergolina).

Comportamentos	Veículo	Metergolina 100 nmol	Metergolina 50 nmol	Metergolina 25 nmol
Imobilidade alerta	56,22 \pm 17,45	44,55 \pm 10,77	36,83 \pm 16,77	27,50 \pm 8,69
Locomoção	321,66 \pm 99,34	781,55 \pm 359,19	58,00 \pm 29,91	688,66 \pm 583,35
Autolimpeza	398,00 \pm 125,68	327,22 \pm 94,99	194,66 \pm 60,37	154,83 \pm 68,04
Posturas típicas de sono	1873,22 \pm 282,09	1996,88 \pm 369,25	1603,33 \pm 451,63	1194,16 \pm 500,46

6. ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE METERGOLINA E SEUS EFEITOS SOBRE A INGESTÃO DE ALIMENTOS E DE ÁGUA EM POMBOS SACIADOS

A injeção i.c.v. de 100 nmol de metergolina em pombos saciados, não alterou a quantidade de alimento ingerido durante 1 h após o início da realimentação, ($2,78 \pm 1,02$ g de alimento consumido após a injeção i.c.v de veículo vs. $3,45 \pm 0,60$ g de alimento consumido após a injeção i.c.v. de metergolina; média \pm e.p.m., N = 4 pontos de injeção, obtidos a partir do tratamento em 4 pombos). Da mesma forma, não houve diferença significativa na duração da reposta de ingestão de alimentos nem na latência para iniciar esse comportamento, entre os grupos tratados com metergolina ou ác. ascórbico 5% (Fig. 9).

O volume de água ingerido não foi alterado após a injeção i.c.v. de 100 nmol de metergolina; do mesmo modo, não foram observadas alterações estatisticamente significantes, nem na duração e nem na latência para iniciar a resposta dipsogênica (Fig. 10).

A avaliação das alterações dos comportamentos não ingestivos provocadas pela injeção i.c.v. de metergolina na dose de 100 nmol, mostrou que não ocorreram diferenças estatisticamente significantes nas durações totais dos comportamentos não ingestivos, como imobilidade alerta, autolimpeza, locomoção e posturas típicas de sono: As latências para iniciar os comportamentos não ingestivos mencionados acima também se mantiveram inalteradas durante todo o período de observação.

A seqüência dos comportamentos emitidos pelos animais do grupo controle foi, primeiramente, comportamentos não ingestivos como autolimpeza e locomoção, seguido de comportamento de ingestão de alimentos, posturas típicas de sono e, ao final, ingestão de água. A administração i.c.v. de 100 nmol de metergolina manteve a seqüência de comportamentos inalterada, quando foi feita a comparação com o grupo controle.

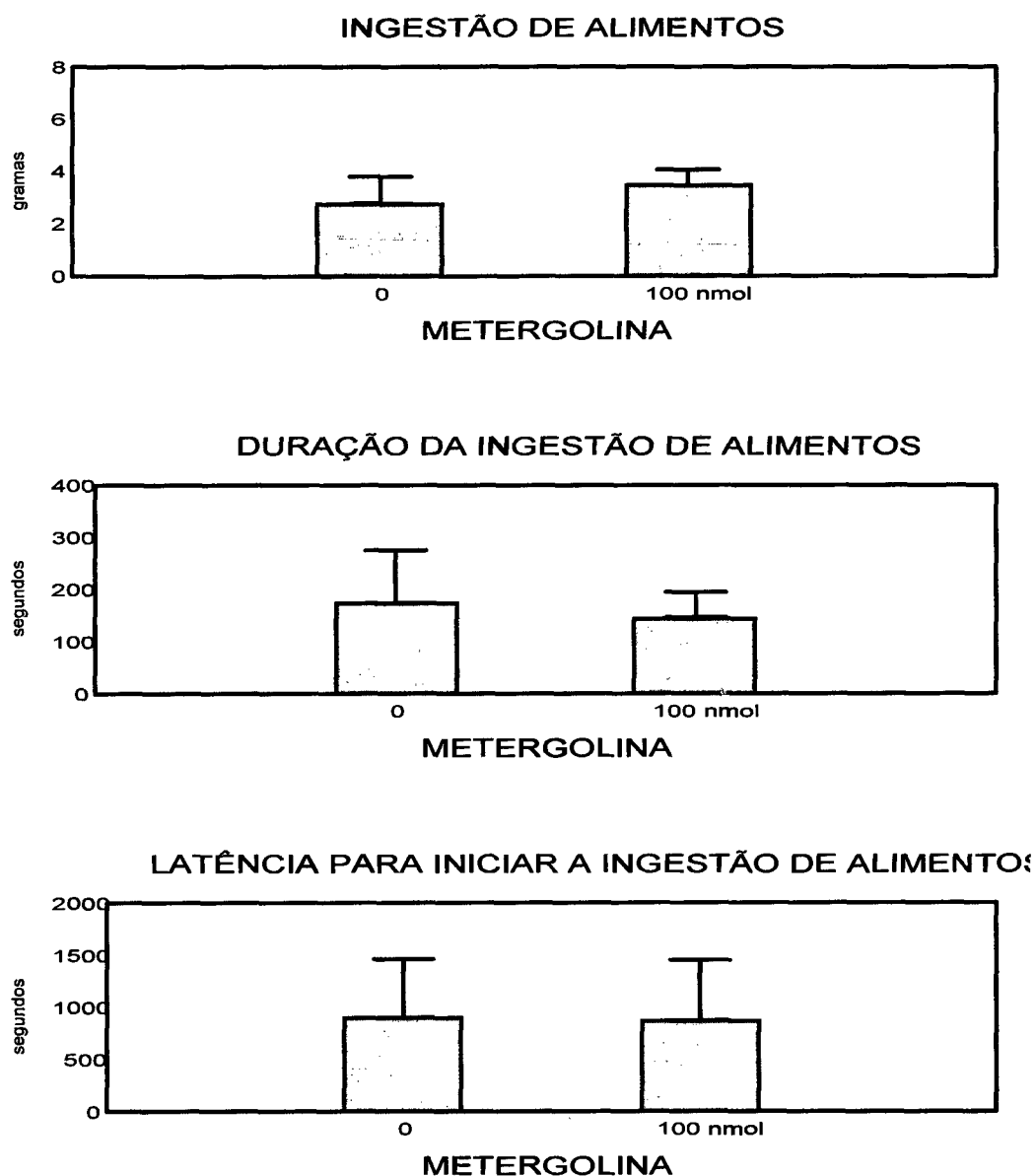


Figura 9: Administração i.c.v. de veículo (ác. ascórbico 5%) ou de 100 nmol de metergolina e seus efeitos sobre a quantidade de alimento ingerido, duração total e latência para iniciar a resposta de ingestão de alimentos em pombos saciados. A avaliação comportamental foi realizada durante 1 h. Os dados representam a média \pm erro padrão da média de 4 pontos de injeção obtidos a partir do tratamento efetuado em 4 pombos. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo.

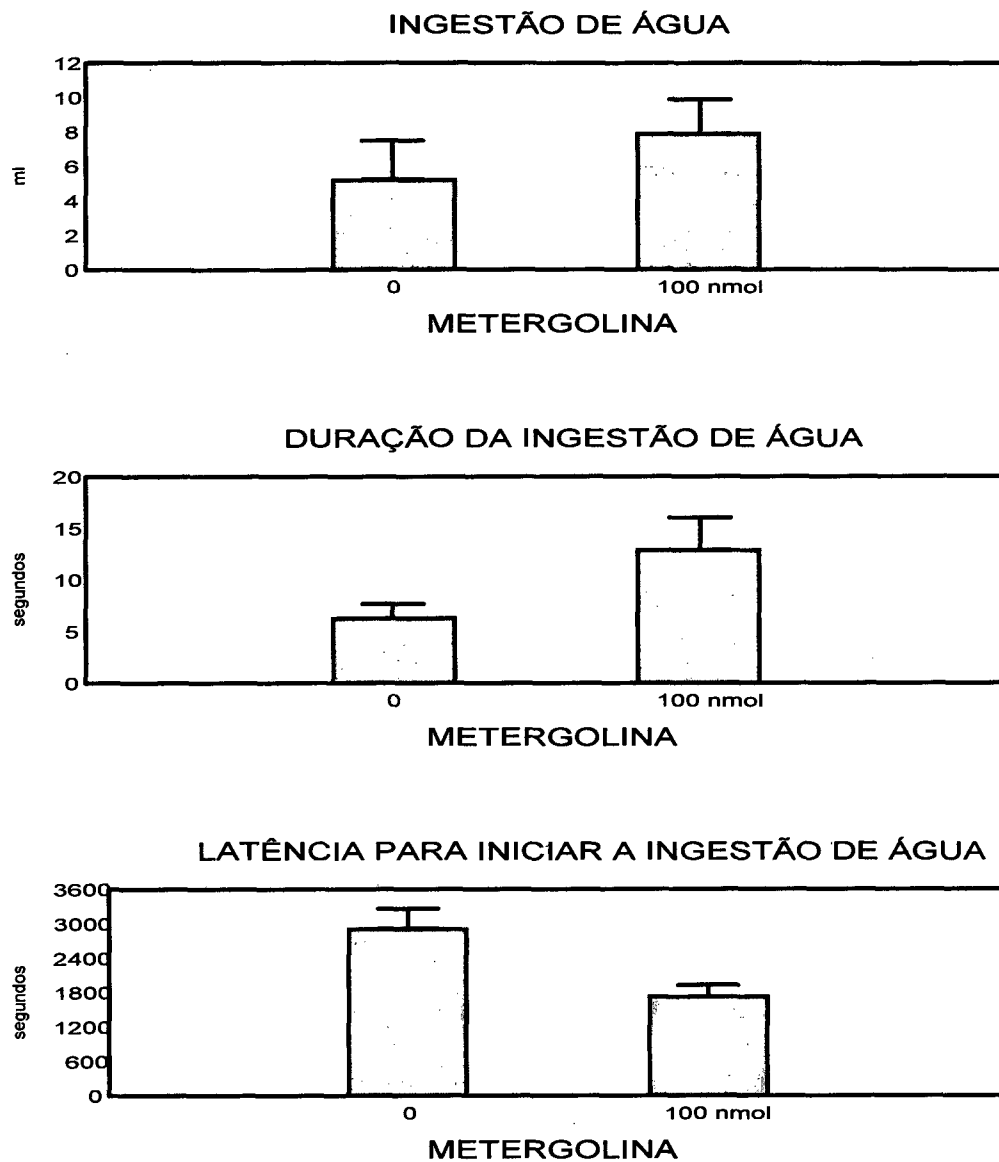


Figura 10: Administração i.c.v. de veículo (ác. ascórbico 5%) ou 100 nmol de metergolina e seus efeitos sobre a quantidade de água ingerida, duração total e latência para iniciar a resposta dipsogênica em pombos saciados. A avaliação comportamental foi realizada durante 1 h. Os dados representam a média \pm erro padrão da média de 4 pontos de injeção obtidos a partir de tratamento efetuado em 4 pombos. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo.

Tabela 7: Duração total (média \pm erro padrão da média, em segundos) dos comportamentos de imobilidade alerta, locomoção, autolimpeza e posturas típicas de sono, observadas durante 1 h após a injeção i.c.v. de veículo (ác. ascórbico 5%) ou de 100 nmol de metergolina em pombos saciados. Os dados foram obtidos a partir do tratamento efetuado em 4 pombos.

Comportamentos	Veículo	Metergolina
Imobilidade alerta	1999,37 \pm 150,46	1645,00 \pm 297,34
Locomoção	171,25 \pm 38,47	98,90 \pm 55,63
Autolimpeza	441,50 \pm 65,60	406,90 \pm 102,74
Posturas típicas de sono	789,95 \pm 124,89	1244 \pm 280,01

Tabela 8: Latência (média \pm erro padrão da média, em segundos) para iniciar a exibição dos comportamentos de imobilidade alerta, locomoção, autolimpeza e posturas típicas de sono, observadas durante 1 h após a injeção i.c.v. de veículo ou de 100 nmol de metergolina em pombos saciados. Os dados foram obtidos a partir do tratamento efetuado em 4 pombos.

Comportamentos	Veículo	Metergolina
Imobilidade alerta	50,87 \pm 11,32	81,25 \pm 8,42
Locomoção	264,87 \pm 142,71	422,40 \pm 323,78
Autolimpeza	515,25 \pm 103,42	321,57 \pm 164,62
Posturas típicas de sono	2211,50 \pm 406,10	1329,80 \pm 204,06

DISCUSSÃO

Os resultados apresentados nesse estudo mostraram a presença de receptores serotoninérgicos no NPV e a sua participação no controle neural da ingestão de alimentos em pombos. Na presente discussão, as alterações induzidas pela injeção intrahipotalâmica de 5-HT ou metergolina sobre a ingestão de alimentos, serão analisadas de acordo com os conceitos de saciação e saciedade postulados por Blundell em 1991. De acordo com este autor, saciação é o processo no qual sinais aferentes associados à ingestão de alimentos, como: estímulos visuais, gustativos, olfativos, aumento da motilidade do trato gastrointestinal, hormônios liberados durante a digestão ou os metabólicos originados a partir da digestão dos alimentos, desencadeiam o término da refeição. Saciedade, refere-se aos sinais que impedem o início de uma nova refeição, determinando o intervalo entre o final de uma refeição e o início de outra. Pode-se concluir, então, que saciação define o tamanho e a duração da refeição, enquanto a saciedade determina o intervalo entre as refeições.

Os dados obtidos no presente trabalho mostraram que a injeção de 5-HT no NPV de pombos realimentados após jejum de 24 h, provocou uma redução na quantidade total de alimento ingerido durante o período experimental. Essa redução foi acompanhada por uma diminuição na duração total desse comportamento, sem, entretanto, ocorrerem alterações significativas na latência para iniciar o primeiro episódio da ingestão de alimento. Adicionalmente, os resultados obtidos, após tratamento com metergolina (um antagonista não seletivo de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1/2}) no NPV de pombos saciados, mostraram que a dose de 100 nmol foi capaz de provocar um aumento na quantidade de alimento ingerido. Essa hiperfagia foi acompanhada por um aumento na duração total da resposta de ingestão de alimento, sem que houvesse alterações significantes na latência para iniciar o primeiro episódio de ingestão de alimentos.

Esse conjunto de dados indica que a ativação de receptores serotoninérgicos, induzida pela injeção de 5-HT no NPV, causa hipofagia, antecipando os sinais

envolvidos com o fenômeno de saciação, sem alterar, no entanto, os sinais que induzem à saciedade. Por outro lado, o bloqueio dos receptores serotoninérgicos localizados no NPV, induzido pelo tratamento com metergolina, provoca hiperfagia, retardando os sinais que causam a saciação, sem, entretanto, afetar os sinais que induzem à saciedade.

Essas alterações na ingestão de alimento provocadas pela administração de 5-HT ou de metergolina no NPV de pombos parecem ser conseqüências de um efeito específico da droga, já que não houve comprometimento motor, como hiperatividade, nem alterações nas durações de resposta ou nas latências para exibir os outros comportamentos não ingestivos, como, por exemplo, alterações nas posturas típicas de sono.

A proximidade existente entre o NPV e o espaço intracerebroventricular poderia criar a possibilidade de que a 5-HT ou metergolina, quando injetadas no NPV, pudessem difundir-se para o interior do 3º ventrículo e, seguindo o fluxo cerebrospinal, atingissem outras estruturas localizadas mais caudalmente no neuro-eixo. Sendo assim, os efeitos hipofágico/hiperfágico causados, respectivamente, pela administração da 5-HT ou metergolina no NPV poderiam ser conseqüências da sua interação com receptores serotoninérgicos localizados nesses locais e não propriamente no NPV. Então, os dados obtidos após a administração de 5-HT no NPV ou no 3º ventrículo de pombos realimentados após jejum de 24 h, ou os dados obtidos após a injeção de metergolina no NPV ou no 3º ventrículo de pombos saciados, demonstraram que a hipofagia/hiperfagia induzidas, se dá realmente pela presença de receptores serotoninérgicos no NPV, e que estes estão envolvidos na geração de sinais que determinam a quantidade de alimento ingerido e definem o término da refeição, sem interferir no intervalo entre as refeições.

O fato de a administração i.c.v. (3º ventrículo) da mesma dose de 5-HT que foi injetada no NPV (31 nmol) de pombos realimentados após jejum de 24 h, não ter provocado alterações significativas nos sinais de saciedade nem nos de saciação,

confirma observações anteriores de nosso laboratório, mostrando que a injeção i.c.v. (ventrículo lateral), de doses semelhantes ou inferiores (9.7, 19.4, 38.7 nmol) àquelas usadas no presente trabalho não induzem a nenhuma modificação significativa na resposta de ingestão de alimentos de pombos (Steffens e cols., 1997).

Além disso, os dados obtidos em nosso trabalho são semelhantes àqueles descritos na literatura em mamíferos, nos quais a administração de 5-HT ou de seus agonistas no NPV de ratos produz um significativo decréscimo na quantidade de alimento ingerido, associado com a diminuição na duração total dessa resposta, sem entretanto, alterar a latência para o primeiro episódio de ingestão de alimentos (Leibowitz, 1988; Leibowitz, 1990; Shor-Posner e cols., 1996).

Em pombos, dados obtidos em nosso laboratório mostraram que a injeção de 5-HT no ventrículo lateral de pombos realimentados após jejum de 24 h 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, sugerindo que a ativação central dos receptores serotoninérgicos interfere tanto nos sinais de saciação como nos de saciedade. Nesse mesmo estudo, a administração do agonista de receptores pré-sinápticos (5-HT_{1a}), o 8OH-DPAT, retardou o processo de saciação, aumentando a duração da resposta de ingestão de alimento e a quantidade de alimento ingerido. O processo de saciedade também foi alterado, devido à redução na latência para iniciar o consumo de alimento (Steffens e cols., 1997; Steffens, 1999).

A diferença entre os efeitos desencadeados pela injeção de 5-HT por via i.c.v. e aqueles observados no presente trabalho, é que, enquanto a ativação de receptores serotoninérgicos localizados no NPV altera apenas os sinais de saciação, sem alterar os sinais de saciedade, a ativação de receptores serotoninérgicos por via i.c.v. afeta tanto os sinais de saciação como os de saciedade. Esses dados sugerem a existência de outros locais no SNC, além do NPV, que possam ter receptores serotoninérgicos envolvidos na modulação da ingestão de alimentos em pombos, e que, nesses outros

locais, a ativação serotoninérgica possa interferir somente com sinais que geram a saciedade, ou com sinais que induzem tanto a saciedade como a saciação.

Com relação a esses possíveis sítios, dados apresentados no presente trabalho indicaram a presença de receptores serotoninérgicos na POM e que esses receptores estariam envolvidos somente com a regulação dos sinais que induzem à saciação e, aparentemente, não com aqueles envolvidos no controle de saciedade; pois a injeção de 5-HT na POM desencadeou um efeito hipofágico importante, porém, não provocou nenhuma alteração na duração total ou na latência para iniciar a resposta de ingestão de alimentos.

Resultados do presente trabalho mostram que receptores serotoninérgicos envolvidos com a regulação da ingestão de alimentos também foram encontrados no AM. A administração de 100 nmol de metergolina numa porção caudal do AM induziu um aumento na quantidade total de alimento ingerido. Esse aumento foi acompanhado por um aumento na duração total dessa resposta, entretanto não houve alterações na latência para iniciar o primeiro episódio de ingestão de alimentos. Portanto, esses dados excluem a possível participação do AM dos circuitos neurais que controlam os sinais que induzem a saciedade em pombos.

É importante ressaltar que o pequeno número de injeções efetuadas na POM ou na AM torna o resultado da análise estatística pouco confiável. Para uma confirmação dos resultados apresentados acima, bem como, o de sua interpretação, é preciso ampliar o número de injeções nesses locais.

Então, se os receptores serotoninérgicos presentes na POM ou no AM não estão envolvidos com a mediação dos sinais que induzem à saciedade, outras áreas poderiam estar envolvidas com o controle da saciedade em aves. Dados obtidos recentemente em nosso laboratório, excluem a rafe ponto mesencefálica, como um núcleo envolvido com o controle da saciedade, pois a ativação de auto-receptores serotoninérgicos 5-HT_{1a}, através da injeção de 8OH-DPAT, induziu a um intenso efeito dipsogênico, mas não provocou nenhuma alteração significativa na quantidade de

alimento ingerido, nem na duração ou na latência para iniciar este comportamento, sugerindo que os receptores serotoninérgicos, existentes nesse local, estariam envolvidos com a regulação neural da ingestão de água e não com o controle da ingestão de alimentos (dados ainda não publicados).

Outros núcleos neurais, contendo neurônios ou receptores serotoninérgicos, podem ser sugeridos como possíveis locais participantes dos circuitos serotoninérgicos de controle dos fenômenos que induzem à saciedade. Evidências descritas na literatura apontam a presença de neurônios serotoninérgicos no hipotálamo periventricular, recesso infundibular e em diferentes estruturas localizadas no tegmento mesencefálico e romboencefálico (Challet e cols., 1996). Fibras serotoninérgicas são encontradas em diferentes estruturas do telencéfalo, diencéfalo e mesencéfalo-romboencefalo (Challet e cols., 1996). Em face dos fatos descritos acima, se faz necessária, a realização de novos estudos, a fim de determinar quais as áreas do SNC estariam envolvidas nos mecanismos serotoninérgicos de controle da saciedade em pombos.

Em resumo, tanto a dose de 31 nmol de 5-HT, como a dose de 100 nmol de metergolina, quando administradas no NPV, indicam a presença de receptores serotoninérgicos envolvidos na modulação de sinais de saciação, mas não de saciedade. Quando as mesmas doses são administradas por via i.c.v., não são capazes de alterar a resposta de ingestão de alimentos. Esse dado demonstra que os efeitos provocados pela injeção de 5-HT ou de metergolina no NPV ocorrem, especificamente, por ativação de receptores serotoninérgicos presentes nesse núcleo. De maneira geral, o NPV recebe uma influência serotoninérgica contínua e inibitória sobre a ingestão de alimentos em pombos.

Estudos realizados em no laboratório demonstraram a participação de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1a/1b}, 5-HT_{2a/2c} no controle neural da ingestão de alimentos e de água em pombos, através da administração i.c.v. de agonistas como o DOI (agonista de receptor pós-sináptico 5-HT_{2a/2c}), o 8 OH-DPAT (agonista de receptor

pré-sináptico 5-HT_{1a}), o mCPP (agonista de receptor pós-sináptico 5-HT_{2c/1b}) ou o MK 212 (agonista 5-HT_{2a/2c}) (Steffens e cols., 1997; Steffens, 1999; Sell, 2000).

Os resultados obtidos nesses estudos (Steffens e cols., 1997; Steffens, 1999; Sell, 2000), reforçam a idéia de que o controle serotoninérgico da ingestão de alimentos em aves é semelhante àquele observado em mamíferos. Nesse circuito serotoninérgico, os receptores 5-HT_{1b/2c/2a}, quando ativados por diferentes agonistas inibiriam a resposta de ingestão de alimentos, enquanto que a ativação dos receptores pré-sinápticos 5-HT_{1a} por seu agonista seletivo 8-OH-DPAT, estimularia a ingestão de alimento, possivelmente pela redução da atividade tônica de neurônios serotoninérgicos (Bovetto, 1995; Dourish, 1989; Simansky, 1995).

Os dados obtidos no presente trabalho não permitem avaliar qual o subtipo de receptor serotoninérgico envolvido com o controle neural da ingestão de alimentos no NPV, pois a metergolina, um antagonista não seletivo 5-HT_{1/2}, poderia estar agindo em diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos no NPV. Então, são necessários estudos complementares, utilizando a administração de agonistas e antagonistas específicos de receptores 5-HT_{1b/2a/2c} no NPV, para se obter, com mais clareza, qual o subtipo envolvido na resposta hipofágica induzida pela administração de 5-HT no NPV de pombos. De maneira geral, pode-se sugerir a presença de receptores serotoninérgicos pós-sinápticos no NPV, e que esses receptores recebem uma influência tônica inibitória de fibras serotoninérgicas que fazem sinapses com eles.

Resultados do presente estudo mostraram, também, que a injeção de 31 nmol de 5-HT no NPV de pombos realimentados após jejum de 24 h, bem como a administração de 100 nmol de metergolina no NPV de pombos saciados, foram ineficazes para induzir uma resposta dipsogênica. Resultados de experimentos conduzidos em nosso laboratório indicaram que a administração i.c.v de 5-HT provocou um potente efeito dipsogênico, tanto em pombos saciados como em pombos privados de alimento sólido (Steffens, 1997; Sell, 2000; Brun, 2001). Portanto, se a ativação ou o bloqueio de receptores serotoninérgicos no NPV de pombos não alterou a

ingestão hídrica, esse dado exclui a participação dos receptores serotoninérgicos presentes neste local no controle neural da ingestão de água.

Dessa forma, outros núcleos do SNC podem estar envolvidos no controle da ingestão hídrica em pombos. Um estudo recente, realizado em nosso laboratório, mostra que a ativação de receptores serotoninérgicos pré-sinápticos 5-HT_{1a} presentes nos núcleos da rafe ponto mesencefálica, através da administração de 8OH-DPAT em pombos saciados, induziu a um intenso efeito dipsogênico (dados ainda não publicados), sugerindo o envolvimento deste núcleo no controle serotoninérgico da ingestão de água. Além disso, é possível que outros sítios estejam envolvidos na modulação neural da ingestão hídrica, em pombos, pois, numerosas projeções originadas na rafe ponto mesencefálica se estendem para diversos sítios telencefálicos (Yamada e Sano, 1985; Cozzi e cols., 1991; Challet e cols., 1996).

Adicionalmente, os dados na literatura apontam para uma extensiva rede neural distribuída pelo cérebro de mamíferos e que tem sido implicada no controle comportamental e endócrino da manutenção de fluídos corporais, podendo incluir o órgão subfornical, n. central da amígdala, e o núcleo intersticial da estria terminal, n. parabraquial lateral (Simpson, 1973; Colombari, 1996). Então, esses também são candidatos a núcleos que possivelmente possam estar envolvidos com a regulação serotoninérgica da ingestão de água em pombos, e que devem ser explorados em estudos futuros.

O efeito da administração de 5-HT sobre a ingestão de água, em aves, é ainda pouco estudado e incerto. Em frangos de corte, saciados, injeções i.c.v. de 5-HT provocaram um discreto aumento na ingestão de água e nenhum efeito em aves submetidas a jejum de 24 horas (Denbow e cols., 1982). Em galinhas poedeiras, injeções i.c.v. de 5-HT provocaram um modesto e tardio aumento da ingestão de água e uma redução na ingestão de alimentos (Denbow e cols., 1983).

CONCLUSÃO

Concluindo, nosso estudo apontou a participação de receptores serotoninérgicos presentes no NPV de pombos e que esses estão envolvidos com a regulação neural da ingestão de alimentos, mais especificamente com o controle dos sinais induzem à saciação e não aos sinais envolvidos na saciedade.

Não podemos afirmar qual o subtipo de receptor serotoninérgico está envolvido com as respostas ingestivas apresentadas neste trabalho, no entanto, podemos concluir que os receptores serotoninérgicos presentes no NPV são pós-sinápticos, e que esses receptores recebem uma influência tônica inibitória de fibras serotoninérgicas que fazem sinapses com eles.

O fato de a administração de 5-HT ou de metergolina do NPV não ter alterado em nenhum aspecto a ingestão hídrica, demonstra que esses receptores serotoninérgicos presentes no NPV, não estão envolvidos com os circuitos neurais de ingestão de água em pombos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALESCI, R.; BAGNOLI, P. Endogenous levels of serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acids in specific areas of pigeons 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.
- 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.
- ATRENS, D.M.; MENÉNDEZ, J.A. Glucagon and paraventricular hypothalamus: modulation of energy balance. *Brain Res.*, 630:245-251, 1993.
- BENDOTTI, C.; SAMANIN, R. The putative role of 5-HT_{1a} and 5-HT_{1b} receptors in the control of feeding in rats. *Life Sci.*, 41: 635-642, 1986.
- BERK, M.L.; FINSKELSTEIN, J. A. Long descending projections of the hypothalamus in the pigeons, *Columba livia*. *J. Comp. Neurol.*, 220: 127-136, 1983.
- BERNARDIS, L.L. The dorsomedial hypothalamic nucleus revisited: 1986 update. *Brain Res.* 12: 321-381, 1987.
- BLUNDELL, J.E. Is there a role for 5-hydroxytryptamine in feeding? *Int. J. Obesity* 1:15-42, 1977.
- BLUNDELL, J. E. Serotonin and appetite. *Neuropharmacol.*, 23: 1537-1551, 1984.
- BLUNDELL, J.E. Pharmacological approaches to appetite suppression. *Pharmacol. Sci.*, 12: 147-157, 1991.
- 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. Physiol. Soc.*, 363: 14-20, 1995.
- BRAY G.A. Peptides affect the intake of nutrients and the sympathetic nervous system. *Am. J. Clin. Nutr.*, 55: 265S-271S, 1992.
- BROBECK, J. R., TEPPERMAN, J., LONG, C.N.H. Experimental hypothalamic hyperphagia in the albino rat. *Yale J. Biol. Med.*, 15:831-853, 1943.
- BRUN, S.R.M.; FERNANDES M.F., DA LUZ V., PASCHOALINI M.A., MARINO-NETO J. atypical angiotensin receptors may mediate water intake induced by central injections of angiotensin II and of serotonin in pigeons, *Peptides Regulatory*, 98: 127-135, 2001.
- 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.

- 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.
- CHRONWALL, B.M. Anatomy and physiology of the neuroendocrine arcuate nucleus. *Peptides*, 2: 6-11, 1985.
- COLÉGIO BRASILEIRO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL – COBEA. Os Princípios Éticos da Experimentação Animal. São Paulo, 1991.
- COLOMBARI D.S., MENANI J.V. & JOHNSON A.K. Forebrain angiotensin type 1 receptors and parabrachial serotonin in the control of NaCl and water intake. *Am. J. Physiol.* Dec. 271:6, 1996.
- COZZI, B.; VIGLIETTI-PANZICA, C.; ASTE, N.; PANZICA, G.C. The serotonergic system in the brain of the Japanese quail. An immunohistochemical study. *Cell Tissue Res.*, 263: 271-284, 1991.
- CURRIE, P.J. COSCINA, D.V.; Effects of metergolina on feeding, 5-HT anorexia and 5-HT inhibition of NE-induced eating. *Int. J. Obes.* 18: 71 1994.
- CURRIE, J.P.; COSCINA, D.V. Metergoline potentiates natural feeding and antagonizes the anorectic action of medial hypothalamic 5-hydroxytryptamine. *Pharmacol. Bioch. Behav.* 53: 1023-1028, 1996.
- CURRIE, P.J. Medial hypothalamic α_2 adrenergic and serotonergic effects on ingestive behaviors. In: COOPER, S.J.; CLIFTON, P.G (Eds). *Drug receptor subtypes and ingestive behavior*. London: Academic Press, 1996. P. 285-300.
- CURZON, G. Serotonin and appetite. *Ann. NY Acad. Sci.* 600:521 - 531; 1990.
- DENBOW, D.M.; CHERRY, J.A.; SIEGEL, P.B.; VAN KREY, H.P. Eating, drinking and temperature response on chicks to brain catecholamine injections. *Physiol. Behav.* 27: 265-269, 1981.
- DENBOW, D. M.; VAN KREY, H. P.; CHERRY, J. A. Feeding and drinking response 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. Peripheral and central control of food intake *Poult. Sci.* 68: 938-947, 1989.
- 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.

- DOURISH, C.T. HUTSON P.H. CURZON G. Low doses of the putative serotonin agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) elicit feeding in the rat. *Psychopharmacol.* 86:197-204, 1985.
- DOURISH, C.T., 5-HT receptor subtypes and feeding behavior. In: BRODLEY, P.B.; HANDLEY, S.L.; COOPER, S.J.; BARNES, N.M.; COOTE, J.M. (Eds). *Serotonin receptor and brain functions*, Pergamon, New York, 1992, p. 179-202.
- DUBE, M.G.; KALRA, S.P.; KALRA, P.S. Food intake elicits by central administration of orexins: identification of hypothalamic sites of action. *Program of the 28th Annual Meeting of the Society for Neuroscience*, Los Angeles, CA, 24: 448. 1998.
- DUBE, M.G.; SAHU, A.; PHELPS, C.P.; KALRA, P.S.; KALRA, S.P. Effect of d-fenfluramine on neuropeptide Y concentration and release in the paraventricular nucleus of food-deprived rats. *Brain Res. Bull.* 29: 865-869; 1992.
- FERGUSON J., HENRIKSON S., COHEN H., HOYT G., MITCHELL G., McGarr K., RUBENSON D., RAYAN L. AND DEMENT W. The effect of chronic administration of p-chlorophenylalanine on the behavior of cats. *Psychophysiol.* 6:220-221, 1969.
- FERNSTROM J. D. AND WURTMAN R. J. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science*, 178: 414-416, 1972.
- FLETCHER, P.J. e COSCINA, DONALD.V. Injecting 5-HT into the PVN does not prevent feeding induced by injecting 8-OH-DPAT into the raphe. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 46: 487-491, 1993.
- FOSTER, D.W.; MCGARR, J.D. Glucose, lipid and protein metabolism. In: GRIFFIN, J.J.E. OJEDA, S.R. (Eds). *Textbook of endocrine physiology*. United States of America, 1996, p.349-374.
- GILBERT, F. DOURISH, C.T. Effects of the novel anxiolytics gepirone, buspirone and ipsapirone on free feeding and on feeding induced by 8-OH-DPAT. *Psychopharmacol.* 93: 349-352, 1987.
- GLENNON, R.A. e DUKAT, M. Serotonin receptor subtypes. In: F.E. BLOOM E D.J. KUPFER (Eds). *"Psychopharmacology: the fourth generation of progress"*, New York: Raven Press. 1995, p. 415-429.
- GREGER, R. Control of feeding. In: KOOPMANS, J. (Eds). *Human Physiology*. Windhorst: Springer, 1996, p. 1070 – 1110.
- 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, 1992.
- GRIGNASCHI, G.; SAMANIN, R. Role of serotonin and catecholamines in brain in the feeding suppressant effects of fluoxetine. *Neuropharmacol.*, 31: 445-449, 1993.
- HAGEMANN. L. F. COSTA, C. V., L. Z. R. ZENI, C. G. FREITAS, MARINO-NETO AND M.A . PASCHOALINI. Food intake after adrenaline and noradrenaline

- injections into the hypothalamic paraventricular nucleus in pigeons. *Physiol. Behav.* 64(5) 645 - 652, 1998.
- HETHERINGTON, A.; RANSON, S. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Rec.*, 78: 149-172, 1940.
- HIRUNAGI, K.; HASEGAWA, M.; VIGH, B.; VIGH-TEICHMANN, L. 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.
- HUTSON, P.H.; DONOHOE, T.P. e CURZON, G. Infusion of the 5-hydroxytryptamine agonists RU24969 and TFMPP into the paraventricular nucleus of the hypothalamus causes hypophagia. *Psychopharmacol.* 195: 550-552, 1988.
- HUTSON, P.H.; DOURISH, C.T.; CURZON, G. Evidence that hyperphagic response to 8-OH-DPAT is mediated by 5-HT_{1a} receptors. *Europ. J. Pharmacol.* 150: 361-367, 1988.
- 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.
- JOYCE, D.; MROSOVSKY, N. Eating, drinking and activity in rats following 5-hydroxytryptophan (5-HTP) administration. *Psychopharmacol.* 5: 417-423, 1964.
- KALRA, S.P.; DUBE, M.G.; PU, S.; XU, B.; TAMAS, L.H. Interacting appetite-regulating pathways the hypothalamic and midbrain: effects on feeding and locomotor activity. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 7:537-541, 1999.
- KARTEN, H. J. HODOS, W. A stereotaxic atlas of the brain of pigeon (*Columba livia*). Baltimore, Maryland: Johns Hopkins Press, 1967.
- KELLY, J.; GROSSMAN, S.P. GABA and hypothalamic feeding system. *Brain Res Bull.* 5: 237-244, 1980.
- 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.
- KITCHENER, S.J.; DOURISH, C.T. An examination of the behavioral 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.
- KRAHN, D.D.; GOSNELL, B.; LEVINE,; MORLEY, J.E. Localization of the effects of corticotrophin releasing factor on feeding., *Soc. Neurosci. Abstr.*, 10: 302-308, 1984.
- KREISS, L. e LUCKI, IRWIN. Chronic Administrations of the 5-HT_{1a} receptor agonist 8-OH-DPAT differentially desensitizes 5-HT_{1a} autoreceptors of the dorsal and median raphe nuclei. *Synapse*, 25: 107-116, 1997.

- KUENZEL, W.J.; HELMS, C.W. Obesity produced in migratory bird by hypothalamus lesions. *Bioscience*, 17: 395-33396, 1967.
- KUENZEL, W.J. Multiple effects of ventromedial hypothalamus lesions in the White-throated sparrow, *Zonotrichia albicollis*. *J. Comp. Physiol.*, 90: 169-182, 1974.
- KUENZEL, W. J. Central neuroanatomical systems involved in the regulation of food intake in birds and mammals. *J. Nutr.* 124: 1355S-1370S, 1994.
- KUENZEL, W.J.; BECK, M.M.; TERUYAMA, R. Neural sites and pathways regulating food intake in birds: a comparative analysis to mammalian system. *J. Exp. Zool.* 283: 348-364, 1999.
- 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.
- 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. Paraventricular nucleus: a primary site mediating adrenergic stimulation of feeding and drinking. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 8: 163-175, 1978.
- 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: Marcell Dekker, 1980, P. 299-437.
- LEIBOWITZ, S.F., HAMMER, N.J.; CHANG, K. Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produced overeating and obesity in the rat. *Physiol. Behav.* 27: 1031-1040, 1981.
- LEIBOWITZ, S.F.; SHOR-POSNER, G. Hypothalamic monoamine systems for control of food intake: analysis of meal patterns and macronutrient selection. In: M.O. CARUBE; BLUNDELL J.E. (Eds), *Psychopharmacology of Eating Disorders: Theoretical and Clinical Advances*. New York: Raven Press, 1986, p. 29-49.
- LEIBOWITZ, S.F.; WEISS, G.; SHOR-POSNER, G. Hypothalamic serotonin: Pharmacological, biochemical and behavioral analyses of its feeding suppressive, 1988.
- LEIBOWITZ, S.F., JHANWAR-UNIYAL, M. 5-HT_{1a} and 5-HT_{1b} receptor binding sites in discrete hypothalamic nuclei: relation to feeding. *Soc. Neurosci. Abstr.* 15: 655, 1989.

- LEIBOWITZ, S.F.; G.F. WEISS AND J.S. SUH. Medial hypothalamic nuclei mediate serotonin inhibitory effect on feeding behavior. *Pharmacol Biochem. Behav.* 37: 735-742, 1990.
- LEIBOWITZ, S.F.; SHOR-POSNER, G., WEISS, G.F. Serotonin in medial hypothalamic nuclei controls circadian pattern of macronutrient intake. In: *Serotonin: From Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics*. Kluwer Academic Publisher, p. 203 - 211, 1990.
- 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 neuropeptides action*. New York: Academy of Sciences, 1994. Vol. 739 p. 12-35.
- LEPKOVSKY, S. YASUDA, M., Hypothalamic lesions, growth and body composition of male chickens. *Poult. Sci.* 45: 582-588, 1966.
- LEVIN, B.E. Reduced nor epinephrine turnover in organs and brains of obesity-prone rats. *Am. J. Physiol.*, 268: 389-394, 1995.
- MARTIN, L.P., JACKSON, D.M., WALLSTEN C, WASZCZAK B.L. Electrophysiological comparison of 5-HT_{1a} receptor antagonists on dorsal raphe cell firing. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 288: 820-826, 1999.
- 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. Cholecystokinin acts on the hypothalamic noradrenergic system' involved in feeding. *Peptides*, 1: 47-49, 1980.
- MOONS, L.; D'HONDT, E.; PUCKE, K.; VANDERSANDE, F. Noradrenergic system in the chicken brain: immunocytochemical study with antibodies to noradrenaline and dopamine- hydroxylase. *J. Comp. Neurol.*, 360: 331-348, 1995.
- MORLEY, J.E. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr. Rev.*, 8: 256-287, 1987.
- NAGAI, K.; NISHIO, T.; NAKAGAWA, H.; NAKAMURA, S.; FUKUDA, Y. Effect of bilateral lesions of the suprachiasmatic nuclei on the circadian rhythm of food-intake. *Brain Res.*, 142: 384-389, 1978.
- NICOLAIDIS, S.; ROWLAND, N. E. Metering of intravenous versus oral nutrients and regulation of energy balance. *Am. J. Physiol.*, 231: 661-668, 1976.
- O'CONNELL, M.T. e CURZON, GERALD. A comparison of the effects of 8-OH-DPAT pretreatment on different behavioural responses to 8-OH-DPAT. *Europ. J. Pharmacol.* 312: 137-143, 1996.
- OKADO, N.; SAKO, H.; HOMMA, S. AND ISHIKAWA, K. Development of serotonergic system in the brain and spinal cord of the chick. *Prog. Neurol.*, 38: 93-123, 1996.

- OOMURA, Y.; NISHINO, H.; SUGIMORO, M.; NAKAMURA, T.; YAMADA, Y. Glucose inhibition of the glucose-sensitive neurons in the rat lateral hypothalamus. *Nature*, 247: 284-286, 1974.
- PANZICA, G.C.; KORF, H.W.; RAMIERI, G.; VIGLIETI-PANZICA, C. Goigi type and immunocytochemical studies on intrinsic organization of the periventricular layer of the avian paraventricular nucleus. *Cell. Tissue Res.* 243: 317-322, 1986.
- PAUWELS, J.P. 5-HT_{1b/d} receptor antagonists, *Gen. Pharmac.* 29: 293-303, 1997.
- PRESSE, F.; SOROKOVSKY, I.; MAX, J.P.; NICOLAIDIS, S.; NAHON, J.L. Melanin-concentrating hormone is a potent anorectic peptide regulated by food-deprivation and glucopenia in the rat. *Neuroscience*, 71: 735-745, 1996
- RAVAZIO, M.R.; PASCHOALINI, M.A. Participation of alpha-receptors in the neural control of food intake pigeons. *Braz. 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. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 25: 841-844, 1992.
- RITTER, S.; DINH, T.T.; FRIEDMAN, M.I. Induction of Fos-like immunoreactivity (Fos-II) and stimulation of feeding by 2,5-anhydro-d-mannitol (2,5-AM) require the vagus nerve. *Brain Res.*, 646: 53-64, 1994.
- ROSSI, M.; CHOI, S.J.; O'SHEA, D.; MIYOSHI, T.; GHATEI, M.; BLOOM, S.R. Melanin-concentrating hormone acutely stimulates feeding, but chronic administration has no effect on body weight. *Endocrinol.* 138: 351-355, 1997.
- ROWLAND, N.E. Tolerance to the anorectic effect of dexfenfluramine in rats: role of serotonin, cholecystokinin, and neuropeptide Y. *Physiol. Behav.* 2: 201-207, 1993.
- ROWLAND, N.E.; MORIEN, A.; LI, B.H. The physiology and brain mechanisms of feeding. *Nutrition*, 12: 626-639, 1996.
- SAHU, A.; KALRA, S.P.; CROWLEY, W.R., KALRA, P.S. Evidence that NPY-containing neurons in the brain stem project into select hypothalamic nuclei: implication in feeding behavior. *Brain Res.*, 457:376-378, 1988.
- SAKURAI, T.; AMENIYA, A.; ISHII, M.; MATSUZAKI, I.; CHEMELLI, R.M.; TANAKA, H.; WILLIAMS, S.C.; RICHARDSON, J.; KOZLOWAKI, G.P.; WILSON, S.; ARCH, J.R.; BUCKINGHAM, R.E.; HAYNES, C.; CARR, S.; ANNAN, R.S.; MCNULTY, D.E.; LIU, W.S.; TERRET, J.; ELSHOURBAGY, N.; BERGSMAN, D.J.; YANAGISAWA, M. Orexins and orexin receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* , 92: 573-585, 1998.
- SAMANIN R, GRIGNASCHI, G. Role of 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes in satiety and animal models of eating disorders. In: S J COOPER E P G CLIFTON (Eds). *Drug Receptor Subtypes and Ingestive Behavior*, London: Academic Press, 1996. p. 39-58.

- SAPER, C.B., LOEWY, A. D., SWANSON, L. W., and COWAN, W.M., Direct hypothalamo-autonomic connections, *Brain Res.*, 117: 305-312, 1976.
- SATOH, N.; OGAWA, Y.; KATSUURA, G.; TSUIJI, T.; MASUZAKI, H.; HIROAKA, J.; KASAKI, T.; TAMORI, M.; HYASHI, M.; YOSHIMASA, Y.; NISHI, S.; NOSODA, K.; NAKAO, K. Pathophysiological significance of the obese gene product, leptin, in ventromedial hypothalamus (VMH)-lesioned rats evidence for loss of its satiety effect in VMH-lesioned rats. *Endocrinol.* 138: 947-954, 1997.
- SAWCHENKO, P.E.; SWANSON, L.W. The organization of forebrain efferents to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *J. Comp. Neurol.*, 218: 121-144, 1983.
- SCLAFANI, A. and BERNER, C.N. Hyperphagia and obesity produced by parasagittal and coronal hypothalamic knife cuts: further evidence for a longitudinal feeding inhibitory pathway, *J.Comp. Physiol.*, 9: 1000-1018, 1977.
- SELL, I.M. Efeito da administração central de serotonina, MK-212 e mCPP sobre a ingestão de alimentos induzida pela adrenalina em pombos. Dissertação (Mestrado em Neurociência) Universidade Federal de Santa Catarina, 2000.
- SHOR-POSNER, G.; GRINKER, J.A.; MARMESON, C.; BROWN, O.; LEIBOWITZ, S.F. Hypothalamic serotonin in the control of meal patterns and macronutrient selection. *Brain Bull Res.*, 17: 663-671, 1996.
- 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.
- SIMANSKY, K.J.; VAIDYA, A.H. Behavioral 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.
- 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. Physio.* New York; Academic Press, 8: 179-242, 1979.
- SMITH, T.M.; SUCKOW, R.F. Trazodone and m-chlorophenylpiperazine; concentration in brain and receptor activity in regions in the brain associated with anxiety. *Neuropharmacol.* 24: 1067-1071, 1985.
- SNAPIR, N.; RAVONA, H.; PEREK, M. Effect of electrolytic lesions in various regions of the basal hypothalamus in White Leghorn cockerels upon food intake, obesity, blood triglycerides and protein. *Poult. Sci.*, 52: 629-636, 1973.
- SONODA, R.; KAI, I.; ECHUCA, Z. Effects of hypothalamus lesions on the feed intake in the hens. *Jpn. Poult. Sci.*, 12:37-42, 1975.

- STANLEY, B.G.; LEIBOWITZ, S.F. Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus: A powerful stimulant of feeding behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 82: 3940-3943, 1985.
- 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.
- STEFFENS, S. M. Identificação funcional de subtipos de receptores serotoninérgicos 5HT no controle neural da ingestão de alimento e de água em pombos. Dissertação (Mestrado em Neurociências).UFSC. P. 1 – 93. 1999.
- 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.
- STRICKER, E.M.; ROWLAND, N.; SALLER, C.F. FRIEDMAN, M.A. Homeostasis during hypoglycemia: central control of adrenal secretion and peripheral control of feeding. *Science*, 196: 79-81, 1977.
- SWANSON, L.W. and H.G.J.M. KUYPERS. The paraventricular nucleus of hypothalamus: Cytoarchitectonic subdivision and the organization of projection to the pituitaria, dorso vagal complex, and spinal cord as demonstrated by retrograde fluorescence double-labeling methods. *J. Comp Neurol.*, 194: 555-570, 1980.
- WEISS, G.F.; RAGACKI, N.; FUEG, A.; BUCHEN, D.; LEIBOWITZ, S.F. Impact of hypothalamic D-norfenfluramine and peripheral D-fenfluramine injection on macronutrient intake in the rat. *Brain Res. Bull.* 25: 849-859, 1990.
- WOODS, S.C.; STRICKER, E.M. Food intake and metabolism. In: *Fundamental neuroscience*; New York: Academic Press, 1999, p. 1091-1109.
- XU, B.; KALRA, P.S.; KALRA, S.P. Food restriction abolishes the daily rhythm in gene expression of hypothalamic neuropeptide Y (NPY), galanin (GAL) and β -endorphin (POMC) and adipocyte leptin but not in leptin secretions. *Program of the 80th Annual Meeting of The Endocrine Society*, New Orleans, p. 3-246, 1999.
- YAMADA, H.; SANO, Y. Immunohistochemical studies on the serotonin neuron system in the brain of the chicken (*Gallus domestic*). The distribution of the nerve fibers. *Biogenic. Amines*, 2: 21-36, 1985.
- YORK, D.A. Metabolic regulation of food intake. *Nut. Rev.* 48: 64-70, 1990.