

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Amanda Alcaraz da Silva

**INGESTÃO DE ÁGUA E ALIMENTO APÓS O BLOQUEIO DE  
RECEPTORES GLUTAMATÉRGICOS IONOTRÓPICOS NO  
ARCOPALIO INTERMÉDIO, REGIÃO LATERAL DO NÚCLEO  
INTERSTICIAL DA ESTRIA TERMINAL E NÚCLEO TAENIAE DA  
AMÍGDALA DE POMBOS**

Florianópolis-SC

2010

Amanda Alcaraz da Silva

**INGESTÃO DE ÁGUA E ALIMENTO APÓS O BLOQUEIO DE  
RECEPTORES GLUTAMATÉRGICOS IONOTRÓPICOS NO  
ARCOPALIO INTERMÉDIO, REGIÃO LATERAL DO NÚCLEO  
INTERSTICIAL DA ESTRIA TERMINAL E NÚCLEO TAENIAE DA  
AMÍGDALA DE POMBOS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Santa Catarina para obtenção do título de Doutor em Neurociências, do Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Marta Aparecida Paschoalini

Florianópolis – SC

2010

Amanda Alcaraz da Silva

**INGESTÃO DE ÁGUA E ALIMENTO APÓS O BLOQUEIO DE  
RECEPTORES GLUTAMATÉRGICOS IONOTRÓPICOS NO  
ARCOPALIO INTERMÉDIO, REGIÃO LATERAL DO NÚCLEO  
INTERSTICIAL DA ESTRIA TERMINAL E NÚCLEO TAENIAE DA  
AMÍGDALA DE POMBOS**

Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de Doutor, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Neurociências, do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 26 de fevereiro de 2010.

**BANCA EXAMINADORA**

**Profa. Dra. Marta Aparecida Paschoalini**

Orientadora

Departamento de Ciências Fisiológicas – CCB – UFSC

**Prof. Dr. Cláudio Barbosa de Toledo**

Membro

Universidade Cidade de São Paulo – UNICID

**Prof. Dr. Laurival Antônio de Luca Júnior**

Membro

Departamento de Fisiologia e Patologia – UNESP – ARARAQUARA

**Profa. Dra. Ana Lúcia Severo Rodrigues**

Membro

Departamento de Bioquímica – CCB – UFSC

**Prof. Dr. Leandro José Bertoglio**

Membro

Departamento de Farmacologia – CCB – UFSC

**Prof. Dr. Moacir Faria Serralvo**

Suplente

Departamento de Ciências Fisiológicas – CCB – UFSC

## AGRADECIMENTOS

Ao meu marido Alexandre Fernandez Vaz, pela sua delicadeza, paciência, desprendimento, amor e apoio. Sem você eu não chegaria ao final do processo. Agradeço pelo carinho e delicadeza em todos os momentos, mesmo nos que eu não merecia.

Ao pai que sempre me incentivou a ser uma pessoa melhor, a estudar e ter um projeto de vida.

À amiga Luciane Coutinho de Azevedo, exemplo de mulher lutadora, amiga para horas difíceis, coisa rara hoje em dia. Obrigado pelo apoio, horas de escuta e por acreditar que eu poderia chegar ao final.

Para os colegas de laboratório, Sérgio, Isabel, Samira, Ana Paula, Tiago, Alexandre e Eduardo, pelos bons momentos. A presença de vocês tornou o ambiente de trabalho mais leve e agradável.

Aos alunos de iniciação científica pelo auxílio na elaboração do trabalho.

Aos funcionários, em especial, Seu Carlão e Dona Vilma pelo apoio.

Meus agradecimentos aos professores Marta e Marino.

Ao Nivaldo, secretário do curso, pela paciência e exemplo de profissional.

Aos animais utilizados neste estudo.

## RESUMO

O presente trabalho examinou os efeitos da microinjeção de MK-801 (antagonista de receptor NMDA), nas doses de 1,8 e 6 nmol e de DNQX (antagonista de receptor AMPA-kainato), nas doses de 0,8 e 2,7 nmol em pombos alimentados *ad libitum* no arcopalio intermédio (AI), região lateral do núcleo intersticial da estria terminal (BSTL) e núcleo taeniae da amígdala (NtA). Os resultados demonstraram que a administração da maior dose de DNQX no AI foi capaz de desencadear efeito hiperfágico na 3<sup>a</sup> h, sem alterar duração, frequência e latência para iniciar o comportamento ingestivo. A ingestão hídrica não foi afetada por ambas as doses de DNQX, da mesma forma os comportamentos não ingestivos mantiveram-se inalterados. A microinjeção da menor dose de MK-801 no AI causou elevação no consumo de alimento na 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> h e elevou a duração e frequência desse comportamento. Na 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> h após a injeção da menor dose de MK-801 houve incremento na ingestão hídrica, sem modificar a duração, frequência e latência para iniciar o comportamento. Os comportamentos não ingestivos não foram afetados por ambas as doses de MK-801. Na região do BSTL, a administração da menor dose de DNQX causou hipofagia na 2<sup>a</sup> h, entretanto, na 1<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> h de sessão experimental não houve alteração na quantidade de alimento ingerido, da mesma forma a latência para iniciar o comportamento, a duração e a frequência não foram modificadas. A ingestão de água e os comportamentos não ingestivos permaneceram inalterados após o tratamento com ambas as doses de DNQX no BSTL. A injeção da menor dose de MK-801 no BSTL elevou o consumo hídrico ao final da 1<sup>a</sup> h de sessão experimental, acompanhado de elevação na duração e frequência, e redução na latência para iniciar o comportamento. Na 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> h não houve alteração no consumo de água. O comportamento de ingestão de alimento não foi afetado por ambas as doses de MK-801 administradas no BSTL. Dos comportamentos não ingestivos analisados, houve diminuição na sonolência e elevação da exploração do ambiente após a injeção da menor dose de MK-801 no BSTL, enquanto, a maior dose desencadeou diminuição na sonolência e atividade locomotora e elevação da exploração do ambiente. No NtA a administração da menor dose de DNQX provocou efeito hipofágico tardiamente, somente na 2<sup>a</sup> h de sessão experimental, sem alterar a duração, frequência e latência para iniciar esse comportamento. A maior dose de DNQX não afetou a quantidade de alimento consumido ao longo das 3 h, mas foi capaz de aumentar o tempo despendido pelo animal no comedouro. Ambas as doses de DNQX não afetaram o consumo de água no NtA. Com a injeção da menor dose de MK-801 houve maior consumo de hídrico ao longo de 2 h, sem modificar duração, frequência e latência para iniciar o comportamento. Ambas as doses de MK-801 no NtA não causaram modificação nos comportamentos não ingestivos. Estes resultados indicam que em pombos os circuitos glutamatérgicos participam da modulação do comportamento de ingestão de alimento no AI, com participação de receptores do tipo AMPA-kainato e NMDA. Enquanto, na região do BSTL e NtA o consumo de alimento parece ser modulado por receptores AMPA-kainato. Já o consumo de água parece também ser regulado via neurotransmissão glutamatérgica, mediada por receptores NMDA no AI, BSTL e NtA. Vale ressaltar ainda que os receptores tipo AMPA-kainato parecem não exercer influência nesse comportamento.

**Palavras-chave:** Arcopalio intermédio. Região lateral do núcleo intersticial da estria terminal. Núcleo taeniae da amígdala. Ingestão de alimento. Ingestão de água. Glutamato.

## ABSTRACT

This study investigated the effects of local injections of 6,7 dinitroquinoxaline – 2,3 (1H,4H) – dione (DNQX, AMPA-kainate receptor antagonist, 0.8 and 2.7 nmol) and MK-801 (NMDA receptor antagonist, 1.8 and 6.0 nmol) into the arcopallium intermedium (AI), lateral region of bed nucleus of stria terminalis (BSTL) as well as in the nucleus taeniae of the amygdala (NtA) on ingestive and non-ingestive behaviors in free-feeding pigeons. The results showed that the DNQX injections into the AI increased food intake but failed to affect feeding duration and frequency as well as the latency to start feeding. Drinking and non-ingestive behaviors remained unchanged after DNQX treatment in the AI. The lowest dose of MK-801 injected into the AI increased food intake as well as the feeding duration and feeding frequency at 2h and 3h after drug treatment. While the water intake increased 3h after the MK-801 injection into the AI, the drinking duration and frequency as well as the latency to start drinking were not affected by this treatment. The non-ingestive behaviors remained unchanged after MK-801 injection into the AI. The only behavioral change induced by DNQX in the BSTL was a hypophagic effect at 2h after injection of the lowest dose. The lowest dose of MK-801 injected into the BSTL increased water intake accompanied by elevation in drinking duration and frequency as well as reduction in the latency to start drinking only 1h after treatment. In contrast, feeding behavior was not affected by MK-801. The sleep-like postures and exploratory behavior decreased after treatment with both doses of MK-801 in the BSTL. While the lowest dose of DNQX injected into the NtA induced a hypophagic effect at 2h after drug treatment, the feeding duration and frequency as well as the latency to start feeding remained unchanged during the experimental period. Except by an increase in feeding duration, feeding and drinking as well as the non-ingestive behaviors were not affected by treatment with the highest dose of DNQX in the NtA. The lowest dose of MK-801 administered into NtA increased water intake with no changes in other behavior parameters. These data indicate that AI glutamatergic circuits play an important role in the control of feeding mediated by AMPA-kainate and NMDA receptors. In contrast, within the BSTL and NtA, only glutamatergic circuits mediated by AMPA-kainate receptors participate in the control of feeding. Glutamatergic neurotransmission within AI, BSTL and NtA also participates in water intake regulation mediated by NMDA, but not AMPA-kainate, receptor activation.

**Keywords:** Arcopallium intermedium. Lateral part of bed nucleus of stria terminalis. Nucleus Taeniae. Food Intake. Water intake. Glutamate.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AgRP</b>	Proteína relacionada ao agouti
<b>AHL</b>	Área hipotalâmica lateral
<b>AI</b>	Arcopallio intermédio
<b>AMI</b>	Amígdala
<b>AP</b>	Área postrema
<b>ARC</b>	Núcleo arqueado do hipotálamo
<b>BST</b>	Núcleo intersticial da estria terminal
<b>BSTL</b>	Região da lateral do núcleo intersticial da estria terminal
<b>CART</b>	Transcrito regulado pela cocaína e anfetamina
<b>CCK</b>	Colecistocinina
<b>CNQX</b>	Antagonista de receptor glutamatérgico tipo AMPA-kainato
<b>CRH</b>	Hormônio liberador de corticotropina
<b>DMH</b>	Núcleo dorsomedial do hipotálamo
<b>DNQX</b>	Antagonista de receptor glutamatérgico tipo AMPA-kainato
<b>GLP-1</b>	Peptídeo semelhante ao glucagon – 1
<b>GLU</b>	Glutamato
<b>GR 4611</b>	Antagonista de receptor 5-HT <sub>1b/1d</sub>
<b>MCH</b>	Hormônio concentrador de melanina
<b>MET</b>	Metergolina
<b>MK-801</b>	Antagonista de receptor glutamatérgico tipo NMDA
<b>Nac</b>	Núcleo accumbens
<b>NPB</b>	Núcleo parabraquial
<b>NPY</b>	Neuropeptídeo Y
<b>NtA</b>	Núcleo taeniae da amígdala
<b>NTS</b>	Núcleo do trato solitário
<b>OVLT</b>	Organum vasculosum laminae terminalis
<b>OXM</b>	Oxintomodulina
<b>POMC</b>	Pró-opiomelanocortina
<b>PVN</b>	Núcleo paraventricular do hipotálamo
<b>PYY</b>	Peptídeo YY
<b>VMN</b>	Núcleo ventromedial do hipotálamo



<b>VP</b>	Vasopressina
<b>VTA</b>	Área tegmental ventral
<b><math>\alpha</math>-MSH</b>	Hormônio estimulante de $\alpha$ -melanócito

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Modulação do comportamento ingestivo por sinais de curto e longo prazo .....	17
<b>Figura 2:</b> Aferências corticais para o hipotálamo envolvidas no controle da ingestão de alimento e balanço energético .....	26
<b>Figura 3:</b> Desenhos esquemáticos representando cortes coronais do AI e NtA de pombos .....	40
<b>Figura 4:</b> Desenhos esquemáticos representando cortes coronais do BSTL de pombos .....	41
<b>Figura 5:</b> Administração de veículo DMSO, DNQX (0,8 nmol ou 2,7 nmol) no AI de pombos saciados e seus efeitos sobre a ingestão acumulada de alimento e água ao final da 1, 2 e 3 h .....	43
<b>Figura 6:</b> Administração de veículo líquido, MK-801 (1,8 nmol ou 6 nmol) no AI de pombos saciados e seus efeitos sobre a ingestão acumulada de alimento e água ao final da 1, 2 e 3 h .....	44
<b>Figura 7:</b> Administração de veículo DMSO, DNQX (0,8 nmol ou 2,7 nmol) no BSTL de pombos saciados e seus efeitos sobre a ingestão acumulada de alimento e água ao final da 1, 2 e 3 h .....	49
<b>Figura 8:</b> Administração de veículo líquido, MK-801 (1,8 nmol ou 6 nmol) no BSTL de pombos saciados e seus efeitos sobre a ingestão acumulada de alimento e água ao final da 1, 2 e 3 h .....	50
<b>Figura 9:</b> Administração de veículo DMSO, DNQX (0,8 nmol ou 2,7 nmol) no NtA de pombos saciados e seus efeitos sobre a ingestão acumulada de alimento e água ao final da 1, 2 e 3 h .....	55
<b>Figura 10:</b> Administração de veículo líquido, MK-801 (1,8 nmol ou 6 nmol) no NtA de pombos saciados e seus efeitos sobre a ingestão acumulada de alimento e água ao final da 1, 2 e 3 h .....	56

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Efeitos de peptídeos e hormônios sobre a ingestão de alimentos .....	21
<b>Quadro 2:</b> A administração de antagonistas de receptores glutamatérgicos NMDA e AMPA-kainato e seus efeitos sobre o comportamento de ingestão de alimento e água em pombos ( <i>Columba livia</i> ).....	30
<b>Quadro 3:</b> Descrição dos comportamentos ingestivos e não ingestivos avaliados ao longo de 1 h. ....	38
<b>Quadro 4:</b> Resumo dos efeitos sobre a quantidade alimento consumido, duração e latência para iniciar o comportamento após a administração de antagonistas NMDA e AMPA-kainato no AI, BSTL e NtA de pombos ( <i>Columba livia</i> ).....	61
<b>Quadro 5:</b> Resumo dos efeitos sobre a duração dos comportamentos não ingestivos após a administração de antagonistas NMDA e AMPA-kainato no AI, BSTL e NtA de pombos ( <i>Columba livia</i> ).....	62

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Ingestão acumulada de alimento e água corrigida por 100 gramas de peso corporal, 1, 2 e 3 h após a injeção de veículo (0), DNQX ou MK-801 no AI de pombos saciados.... 45
- Tabela 2:** Duração (média  $\pm$  erro padrão da média em segundos) e frequência (número de vezes/hora) dos comportamentos ingestivos observados após a injeção de DNQX, nas doses de 0,8 ou 2,7 nmol ou veículo e MK-801, nas doses de 1,8 e 6 nmol ou veículo, no AI de pombos saciados. Avaliação comportamental realizada ao longo de 1 hora..... 46
- Tabela 3:** Duração (média  $\pm$  erro padrão da média em segundos) dos comportamentos não ingestivos observados após a injeção de DNQX, nas doses de 0,8 ou 2,7 nmol ou veículo e MK-801, nas doses de 1,8 e 6 nmol ou veículo, no AI de pombos saciados. Avaliação comportamental realizada ao longo de 1 hora..... 47
- Tabela 4:** Ingestão acumulada de alimento e água corrigida por 100 gramas de peso corporal, 1, 2 e 3 h após a injeção de veículo (0), DNQX ou MK-801 no BSTL de pombos saciados ..... 51
- Tabela 5:** Duração (média  $\pm$  erro padrão da média em segundos) e frequência (número de vezes/hora) dos comportamentos ingestivos observados após a injeção de DNQX, nas doses de 0,8 ou 2,7 nmol ou veículo e MK-801, nas doses de 1,8 e 6 nmol ou veículo, no BSTL de pombos saciados. Avaliação comportamental realizada ao longo de 1 hora..... 52
- Tabela 6:** Duração (média  $\pm$  erro padrão da média em segundos) dos comportamentos não ingestivos observados após a injeção de DNQX, nas doses de 0,8 ou 2,7 nmol ou veículo e MK-801, nas doses de 1,8 e 6 nmol ou veículo, no BSTL de pombos saciados. Avaliação comportamental realizada ao longo de 1 hora..... 53
- Tabela 7:** Ingestão acumulada de alimento e água corrigida por 100 gramas de peso corporal, 1, 2 e 3 h após a injeção de veículo (0), DNQX ou MK-801 no NtA de pombos saciados ..... 57
- Tabela 8:** Duração (média  $\pm$  erro padrão da média em segundos) e frequência (número de vezes/hora) dos comportamentos ingestivos observados após a injeção de DNQX, nas doses

de 0,8 ou 2,7 nmol ou veículo e MK-801, nas doses de 1,8 e 6 nmol ou veículo, no NtA de pombos saciados. Avaliação comportamental realizada ao longo de 1 hora..... 58

**Tabela 9:** Duração (média  $\pm$  erro padrão da média em segundos) dos comportamentos não ingestivos observados após a injeção de DNQX, nas doses de 0,8 ou 2,7 nmol ou veículo e MK-801, nas doses de 1,8 e 6 nmol ou veículo, no NtA de pombos saciados. Avaliação comportamental realizada ao longo de 1 hora ..... 59

**Tabela 10:** Ingestão de alimento e água corrigida por 100 gramas de peso corporal, 24 horas após a injeção de veículo, DNQX ou MK-801 no AI, BSTL e NtA de pombos saciados ..... 60

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
1.1 MODULAÇÃO CENTRAL DO COMPORTAMENTO DE INGESTÃO DE ALIMENTO .....	16
<b>1.2 HIPOTÁLAMO E A REGULAÇÃO DA INGESTÃO DE ALIMENTO .....</b>	<b>19</b>
<b>1.3 DISTRITOS EXTRA-HIPOTALÂMICOS E A MODULAÇÃO DA INGESTÃO DE ALIMENTO .....</b>	<b>21</b>
1.4 GLUTAMATO E INGESTÃO DE ALIMENTO .....	27
<b>1.5 MODULAÇÃO DA INGESTÃO DE ÁGUA .....</b>	<b>30</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>33</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	33
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>33</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>34</b>
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>35</b>
4.1 ANIMAIS .....	35
<b>4.2 IMPLANTAÇÃO DE CÂNULAS NO ARCOPALIMUM INTERMEDIUM (AI) NÚCLEO LATERAL DA ESTRIA TERMINAL (BSTL) E NÚCLEO TAENIAE DA AMÍGDALA (NTA) .....</b>	<b>35</b>
4.3 CÂNULAS-GUIA .....	35
<b>4.4 INJEÇÕES NO AI, BSTL E NTA .....</b>	<b>36</b>
<b>4.5 DROGAS ADMINISTRADAS .....</b>	<b>36</b>
4.6 ESQUEMA EXPERIMENTAL .....	37
<b>4.7 CATEGORIZAÇÃO COMPORTAMENTAL .....</b>	<b>37</b>
<b>4.8 HISTOLOGIA .....</b>	<b>38</b>
<b>4.9 ANÁLISE DE DADOS .....</b>	<b>39</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>40</b>
5.1 ADMINISTRAÇÃO DE DNQX E MK-801 NO AI E SEUS EFEITOS SOBRE OS COMPORTAMENTOS ALIMENTAR E NÃO INGESTIVOS E DE CONSUMO DE ÁGUA DE POMBOS SACIADOS .....	42

5.2 ADMINISTRAÇÃO DE DNQX E MK-801 NO BSTL E SEUS EFEITOS SOBRE OS COMPORTAMENTOS ALIMENTAR E NÃO INGESTIVOS E CONSUMO DE ÁGUA DE POMBOS SACIADOS .....	48
5.3 ADMINISTRAÇÃO DE DNQX E MK-801 NO NTA E SEUS EFEITOS SOBRE OS COMPORTAMENTOS ALIMENTAR E NÃO INGESTIVOS E CONSUMO DE ÁGUA DE POMBOS SACIADOS.....	54
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>63</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>71</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>82</b>

## 1 INTRODUÇÃO

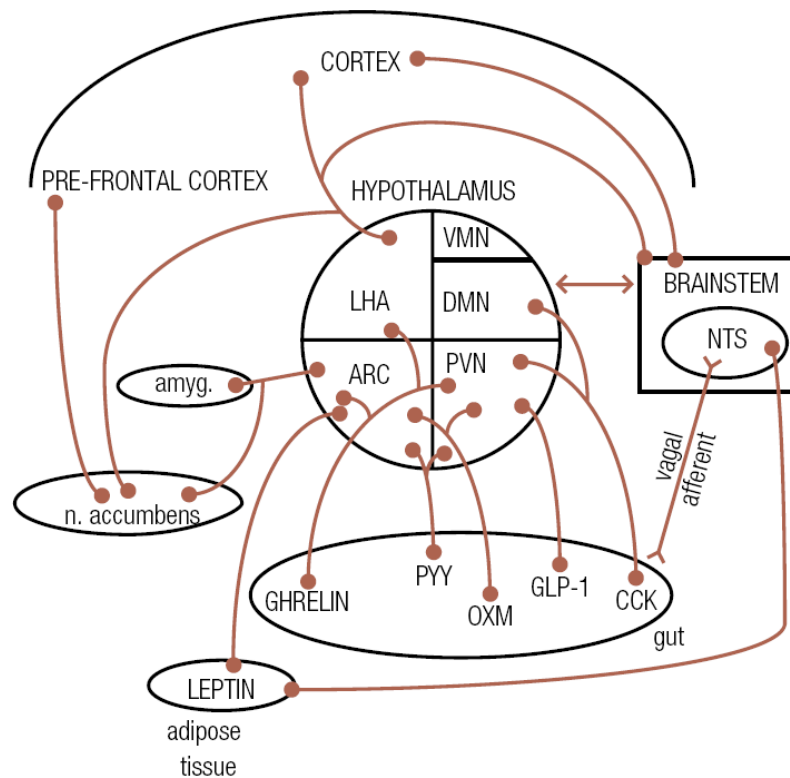
### 1.1 MODULAÇÃO CENTRAL DO COMPORTAMENTO DE INGESTÃO DE ALIMENTO

A sobrevivência das espécies depende de sua capacidade de procurar e obter alimento para satisfazer sua necessidade metabólica e manter um estoque de energia direcionado aos períodos de jejum. Para tanto, o comportamento de ingestão de alimento é estimulado pela fome, desejos, preferências e sensações hedônicas e modulado pelo sistema de homeostase. O estudo do comportamento de ingestão alimentar é permeado pelo entendimento da organização da rede neuronal que compõem a iniciação, manutenção e término de uma refeição. A quantidade de alimento consumido, os sinais de saciação, que são produzidos durante o consumo de alimento, os sinais de saciedade, que determinam o intervalo entre cada refeição e a composição nutricional da refeição escolhida, são fatores que variam entre os indivíduos e as espécies. O sistema nervoso central (SNC) é um elemento chave na regulação deste comportamento e sofre alterações importantes para responder aos estímulos identificados por sistemas periféricos (tubo digestório e tecido adiposo), os quais participam ativamente e contribuem para o ajuste fino desta importante função (SCHWARTZ et al., 2000; WATTS, 2000; REXFORD e ANTWI, 2008).

Schwartz et al. (2000) propuseram um modelo que amplia e explica o entendimento da modulação do comportamento de ingestão de alimento e regulação do peso corporal. Os sinais de curto e longo prazo compõem um mosaico de informações que fazem parte do comportamento alimentar. Os sinais de saciedade gerados ao longo de uma refeição são transmitidos por fibras aferentes do nervo vago e por um sistema de aferências que percorrem o tubo digestório e chegam até o núcleo do trato solitário (NTS). A convergência de sinais é realizada pelo NTS, distrito do tronco encefálico que integra informações sensoriais do trato digestório, bem como, informações gustativas oriundas da cavidade oral. Os sinais que induzem a saciedade que chegam até o NTS são desencadeados por mecanorreceptores e quimiorreceptores, localizados no estômago e intestino, durante o consumo de uma refeição, também por aferências neuronais que regulam o metabolismo energético no fígado e por sinais humorais, como por exemplo, a colecistocinina (CCK) (BERTHOUD, 2008). Os peptídeos e hormônios secretados pelo trato digestório ocupam um papel importante na regulação do comportamento alimentar de curto prazo. Eles podem atuar periféricamente e,



também, diretamente em receptores localizados no hipotálamo e tronco encefálico. A eminência média e área postrema (AP) são reconhecidas por sua fragilidade à barreira hemato-encefálica, logo, estruturas adjacentes aos distritos encefálicos citados, como o núcleo arqueado do hipotálamo (ARC) e NTS são susceptíveis a fatores circulantes (SCHWARTZ et al., 2000; GAO e HORVATH, 2007; CHAPTINI e PEIKIN, 2008). Entre os peptídeos e hormônios mais estudados e que modulam o comportamento de ingestão de alimento estão a leptina, CCK, o polipeptídeo (PP), o peptídeo YY (PYY), o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), a oxintomodulina (OXM) e a grelina. Exceto a grelina, todos os hormônios são responsáveis por sinais de saciedade (Fig. 1).



**Figura. 1.** Modulação do comportamento ingestivo por sinais de curto e longo prazo. Peptídeos que sinalizam sinais de curto prazo: grelina, PYY, OXM, GLP-1 e CCK. A informação de curto prazo chega até o NTS, localizado no tronco encefálico, por vias aferentes vagais. O ARC é um dos núcleos hipotálâmicos alvo da ação da leptina, hormônio produzido pelo tecido adiposo, responsável por sinais de longo prazo (adaptado de SIMPSON et al., 2009).

A ativação desta circuitaria e a liberação de sinais humorais acontecem a partir do momento em que os nutrientes entram em contato com o tubo digestório, assim denominados sinais de curto prazo. Nesse contexto, é importante destacar que o término da refeição induzido pelos sinais de saciedade são mantidos até mesmo quando todas as conexões neuronais entre prosencéfalo e tronco cerebral são destruídas, demonstrando desta forma que as informações que contribuem para a cessação do consumo de alimento envolvem áreas mesencefálicas que podem funcionar na ausência de influências hipotalâmicas (GRILL e SMITH, 1988).

Os sinais de longo prazo são gerados principalmente no ARC, estrutura diencefálica que se mantém banhada por capilares e recebe sinais humorais, que não alcançam outras áreas do encéfalo (BENOIT et al., 2000; CONE et al., 2001). Essa área apresenta duas classes neuronais distintas, que desencadeiam ações opostas relacionadas ao consumo de alimento. Um grupo de neurônios expressa peptídeos que inibem a ingestão de alimentos, co-expressando o transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART) e o hormônio estimulante do  $\alpha$ -melanócito ( $\alpha$ -MSH), derivado da pró-opiomelanocortina (POMC). Estes neurônios projetam-se para núcleos do hipotálamo e também para regiões extra-hipotalâmicas (SCHWARTZ et al., 2000; CHAPTINI e PEIKIN, 2008).

Outro grupo neuronal expressa peptídeos associados ao aumento da ingestão de alimentos, como neuropetítido Y (NPY) e a proteína relacionada ao agouti (AgRP). As projeções eferentes deste grupo incluem o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) e o próprio ARC. Os neurônios que expressam NPY, quando ativados, liberam localmente GABA, para inibir os neurônios que expressam POMC. Além disso, vale ressaltar que o ARC apresenta uma função primária que é a de responder a mudanças nos níveis circulantes de leptina e transmiti-las para circuitos que influenciam o consumo de alimento e o gasto energético (BLEVINS e BASKIN 2009).

Os sinais de adiposidade são considerados de longo prazo e modulam o consumo de alimento e o balanço energético, dentre os mais estudados estão a insulina e leptina. A insulina foi identificada pela primeira vez na década de 20, e logo foram reconhecidas funções importantes: a) regulação da homeostase da glicose, b) modulação da ingestão de alimento, e c) sinalização de adiposidade. Devido ao tamanho da molécula, postulou-se que ela não poderia atravessar a barreira hemato-encefálica, no entanto, seus receptores foram identificados em muitas áreas do SNC (UNGER et al., 1991) e em distritos encefálicos vulneráveis à barreira hemato-encefálica que possibilitam a entrada do hormônio no SNC e sua atuação no ARC, região de destaque no controle da homeostase energética (PORTE et al.,

1998). No hipotálamo de ratos foi demonstrado que a sinalização da insulina é essencial para bloquear a produção de glicose hepática, inibindo desta forma a produção endógena de glicose (OBICI et al., 2002). O peso corporal é controlado também pela insulina, visto que camundongos com produção deficiente do hormônio tornam-se hiperfágicos, este fenótipo é revertido com a infusão intracerebroventricular (i.c.v.) de insulina (SIPOLS et al., 1995).

A descoberta da leptina em 1994, hormônio produzido pelo tecido adiposo, impulsionou sobremaneira a retomada do estudo do controle neural do comportamento alimentar. A leptina atua no encéfalo como um sinal anorexigênico e seus receptores são amplamente expressos no hipotálamo e fora dele. A função importante de controle da homeostase energética é demonstrada pela profunda hiperfagia e obesidade mórbida em humanos e roedores que não apresentam o receptor específico para leptina LRb. É importante destacar que as formas de obesidade estão associadas com níveis altos de leptina e déficit em responder efetivamente a leptina exógena, indicando desta forma um estado de resistência à sua ação. As possíveis causas para resistência podem incluir: 1) defeito no transporte através da barreira hematoencefálica, o qual reduz a disponibilidade da leptina em acoplar-se ao seu receptor; 2) alteração nos sinais de transdução envolvendo redução na expressão do receptor LRb e finalmente, a redução na ação da leptina pode resultar em interrupção de interações neuronais, que acabam por comprometer a circuitaria neuronal responsável em controlar a ingestão de alimento (KLOK et al., 2006; MUNZBERG, 2009).

Coletivamente, é importante destacar que atualmente há reconhecimento de que a modulação do comportamento ingestivo não envolve somente o SNC, mas também as glândulas adrenais, pâncreas e trato digestório. Ademais, o tecido adiposo exerce modulação denominada de longa duração produzindo uma série de mediadores parácrinos e endócrinos, incluindo a leptina, adiponectina, resistina e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (MURPHY e BLOOM, 2006).

## 1.2 HIPOTÁLAMO E INGESTÃO DE ALIMENTO

A função do hipotálamo na modulação da ingestão de alimentos e homeostase energética são conhecidas e investigadas há 70 anos, quando foi demonstrado pela primeira vez que lesões no núcleo ventromedial causavam hiperfagia e obesidade e destruição da área hipotalâmica lateral (AHL) hipofagia e perda de peso corporal (HETHERINGTON e RANSON, 1940; ANAND e BROBECK, 1951). Pesquisas subseqüentes focaram no

hipotálamo basomedial e ARC, local em que populações neuronais exercem influência importante sobre a modulação da ingestão de alimento, gasto e homeostase energética. No ARC, o neuropeptídeo Y/peptídeo relacionado ao agouti (AgRP/NPY) age como sinal orexigênico, enquanto o hormônio estimulante do  $\alpha$ -melanócito ( $\alpha$ -MCH), derivado da pró-opiomelanocortina (POMC) e transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART) atuam como sinal anorexigênico, reduzindo ingestão de alimento e aumentando o processo catabólico (SCHWARTZ, 1992; BIEBERMANN et al., 2006).

O reconhecimento da AHL como centro modulador da ingestão de alimento vem sendo investigado desde década de 50. Os primeiros estudos a partir de lesões na AHL de mamíferos resultaram em hipofagia, redução do consumo hídrico e peso corporal (ANAND e BROBECK, 1951). Por outro lado, a estimulação elétrica desencadeou indução do consumo de alimento (DELGADO e ANAND, 1953). Os tipos de transmissão neuronal que vêm sendo identificadas são: expressão do neuropeptídeo orexina (SAKURAI et al., 1998) e hormônio concentrador de melanina (MCH) (SKOFITSCH et al., 1985). Ademais, populações neuronais do AHL são conectadas a neurônios POMC e NPY do ARC (TRITOS et al., 2001). Atualmente as pesquisas sugerem que a AHL seja uma estação de conexão entre sinais de homeostase com distritos cerebrais que regulam o sistema de motivação, recompensa, cognição e aspectos emocionais relacionados à palatabilidade dos alimentos. A relação do AHL com estes sistemas é baseada em suas projeções para núcleo accumbens (Nac) e área tegmental ventral (VTA) (PEYRON et al., 1998).

O hipotálamo ventromedial (HVM) foi identificado inicialmente como “centro da saciedade”, tendo em vista que lesões eletrolíticas causaram hiperfagia e obesidade em mamíferos, desta forma foi proposta a hipótese de um centro dual: AHL – centro da fome e VMH – centro da saciedade. No presente, lesões químicas e estudos farmacológicos embasam a função deste distrito encefálico como modulador do comportamento ingestivo. Receptores para leptina e insulina são expostos no HVM, ademais, em camundongos a perda seletiva de receptores para leptina resultou em aumento da adiposidade e síndrome metabólica que incluiu esteatose hepática, hiperlipidemia e hiperleptinemia (BINGHAM et al., 2008).

Outro distrito hipotalâmico importante na modulação do comportamento ingestivo em mamíferos é o núcleo paraventricular (PVN). Vale destacar que em mamíferos o PVN representa uma estação de integração entre o sistema endócrino, autonômico e comportamental (BERTHOUD, 2007). Neurônios do PVN liberam NPY/AGRP, POMC/CART e orexina. Registros eletrofisiológicos de neurônios no PVN de ratos demonstraram que a expressão de POMC do ARC inibe a sinalização inibitória, gabaérgica no

PVN e, conseqüentemente, causa redução da ingestão de alimento. Inversamente, neurônios que expressam NPY/AGRP no ARC inibem a via gabaérgica e desta forma, estimulam o consumo de alimento (COWLEY et al., 1999).

PEPTÍDEOS E HORMÔNIOS	EFEITOS SOBRE A INGESTÃO DE ALIMENTOS
AgRP	↑
CART	↓
CCK	↓
GRELINA	↓
INSULINA	↓
LEPTINA	↓
NEUROPEPTÍDEO Y	↑
PEPTÍDEO YY (PYY)	↓
PEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON-1 (GLP-1)	↓
POMC	↓

**Quadro 1.** Efeitos de peptídeos e hormônios sobre a ingestão de alimentos (Adaptado de WOODS e D’ALESSIO, 2008). Aumento da ingestão (↑) e redução no consumo de alimento (↓).

### 1.3. DISTRITOS EXTRA-HIPOTALÂMICOS E INGESTÃO DE ALIMENTO

O comportamento ingestivo não se resume somente a satisfação das necessidades energéticas e nutricionais, mas o apetite compreende um processo cognitivo complexo. Em humanos a evolução do córtex pré-frontal permitiu que funções designadas “complexas”, como a cognição, linguagem, planejamento, consciência e emoção fossem empregadas para garantia e satisfação das necessidades nutricionais. Em primatas e até mesmo em vertebrados inferiores, o córtex possibilita a geração de representações sensoriais complexas referentes

aos nutrientes e ao ambiente relacionado ao alimento. Uma miríade de informações sensoriais referente aos atributos de um nutriente, como e onde encontrá-lo e suas características químicas são captadas sistematicamente, refinadas e processadas em áreas corticais e límbicas (BERTHOUD, 2002; BERTHOUD, 2004).

Watts (2000) descreve que o comportamento alimentar compreende uma cascata de eventos que se caracteriza por três fases, 1) fase de iniciação: categoria de valor ou sinais internos fazem com que o organismo “volte sua atenção” ao alimento. A visão e cheiro podem ser suficientes para que o comportamento ingestivo inicie, por outro lado, a queda da glicemia pode recuperar memórias representativas de algum alimento e desencadear o consumo de alimento; 2) fase de procura: a procura requer planejamento, aprendizado, memória e depende fortemente de processos cognitivos; e por último, 3) fase consumatória: quando o alimento é finalmente ingerido.

Neste contexto, o sistema límbico, em destaque a amígdala (AMI) de mamíferos, região encefálica que compreende uma série de núcleos, tem despertado grande interesse na comunidade científica, por seu papel em modular o comportamento em humanos e animais. O medo, a dor, o desejo, sistema motivacional e de recompensa são alguns dos comportamentos processados na AMI. Para tanto, esta região permite que um estímulo sensorial ganhe significado emocional e motivacional (SAH et al., 2003).

A AMI de mamíferos é dividida em núcleos que se diferenciam por sua citoarquitetura, histoquímica e conexões neuronais. De acordo com a nomenclatura introduzida por Price et al. (1987 apud SAH et al., 2003) os núcleos amigdalóides no rato são divididos e nomeados em: 1) grupo Basolateral: Núcleo Lateral, Basal e Acessório Basal; 2) grupo Cortical: Núcleo Cortical e Núcleo Lateral do Trato Olfatório; e 3) grupo Centromedial: Núcleo Central e Medial.

Além dos comportamentos já citados a AMI parece exercer um importante papel na modulação do comportamento ingestivo em mamíferos. Neste contexto vale destacar que a AMI de mamíferos é uma região que recebe aferências de regiões do tronco cerebral envolvidas com o processo gustatório (NORGREN, 1976) e envia eferências para a AHL (BERNARDIS e BELLINGER, 1993). Pesquisas com neuroimagem indicam que estímulos desencadeados pelo alimento, paladar e odor são capazes de ativar neurônios da AMI (SMALL et al., 2005; SMEETS et al., 2006).

Lesões eletrolíticas bilaterais no núcleo medial posterodorsal da AMI de ratas desencadearam ganho de peso corporal, entre 50-80g em 20 dias após a lesão, e hiperfagia. As lesões que se estenderam dorsalmente ao trato óptico (cápsula interna e posteriormente ao

caudado) e alcançaram porções posteriores do núcleo central ao hipocampo ventral, não modificaram o comportamento alimentar nem o peso corporal (KING et al., 1996a). Complementando os achados anteriores, o mesmo tipo de lesão (eletrolítica bilateral) na região medial da amígdala estendida de ratas desencadeou hiperinsulinemia, além de hiperfagia e ganho de peso (KING et al., 1996b). Quando as lesões eletrolíticas bilaterais nas ratas estenderam-se do núcleo medial posterodorsal da AMI e alcançaram o núcleo intersticial da estria terminal (BST) de ratas, o ganho de peso corporal alcançou em média 45,4 gramas/10 dias (ROLLINS e KING, 2000).

O estudo baseado na comparação de ratas com lesões no núcleo basolateral e posterodorsal da AMI, em relação à ingestão de alimento padrão, de um alimento novo e aquisição de aversão gustatória condicionada (paradigma de aprendizagem – animal evita um estímulo previamente condicionado, alimento, previamente associado a efeitos nocivos), evidenciou que somente os animais com lesões na região medial posterodorsal apresentaram intensa hiperfagia e ganho de peso corporal. Em contrapartida, as que apresentaram lesões no núcleo basolateral exibiram deficiências nos paradigmas de aversão gustatória condicionada e neofobia (ROLLINS et al., 2001).

Estímulos elétricos efetuados na AMI basolateral de ratas desencadearam significativa hiperfagia associada a ganho de peso corporal quando comparado ao de animais não estimulados (LÖSCHER et al. 2003). Por outro lado, lesões neurotóxicas no núcleo central da AMI ocasionaram hiperfagia durante 10 minutos, elevando em 15 a 20 vezes a quantidade de ração consumida (HATFIELD et al., 1996). Coletivamente, estes dados fortalecem a idéia de que a AMI parece ser um distrito fora da região hipotalâmica que regula ingestão alimentar e peso corporal.

A formação da resposta aversiva gustatória parece ser mediada pela via glutamatérgica, visto que, ratos que ingerem alimentos que causem algum desconforto ou doença apresentam aumento da liberação de glutamato (GLU) no núcleo basolateral da AMI e decréscimo no AHL. Esta resposta é bloqueada pela administração de MK-801, antagonista de receptor NMDA, no núcleo basolateral (YASOSHIMA et al, 2000).

O núcleo medial da AMI representa uma estação importante de conexões, que incluem sistema olfatório, hipotalâmico e BST. Os distritos hipotalâmicos que enviam informações ao núcleo medial são o paraventricular, considerado zona neuroendócrina, e o ventromedial, designado por muito tempo como “centro da saciedade”. As conexões observadas entre AMI medial e núcleos hipotalâmicos permitem que ambos os distritos encefálicos modulem o comportamento ingestivo e a homeostase energética (SAH et al., 2003).

A AMI de mamíferos e aves parece apresentar um padrão comum de aferências e eferências. Esta observação sugere que este distrito do sistema límbico passou por uma evolução conservativa na filogenia de amniotas (MARTÍNEZ-GARCIA et al., 2002). Em aves, o Núcleo Taeniae da Amígdala (NtA) é reconhecido como núcleo amigdalóide subpalial e assim denominado por suas características neuroquímicas, hodológicas e comportamentais. É comparável ao núcleo medial da AMI de mamíferos, baseado em sua projeção aferente olfatória e eferências hipocampal e hipotalâmica, além da expressão de receptores para estrógenos e envolvimento na modulação do comportamento sexual.

Para determinar a similaridade entre o NtA de aves e a AMI medial de mamíferos foram empregados marcadores característicos de regiões amigdalóides subpaliais, como por exemplo, a proteína de membrana associada ao sistema límbico (LAMP), a *situ* hibridização para enzima ácido glutâmico descarboxilase-65 (GAD65), abundante no subpalio e, o fator II de transcrição ovo-albumina de galinhas (COUP-TF II), levando em conta, que a AMI de camundongos é rica neste fator de transcrição. Os resultados encontrados demonstraram que o NtA de aves é rico em LAMP, já em ratos, os distritos marcados expressivamente por LAMP foram AMI medial, bem como, os núcleos amigdalóides central e basolateral (YAMAMOTO et al., 2005). Tais evidências possibilitam sugerir que há similaridade entre o NtA de aves e AMI medial de mamíferos.

O arcopálio, distrito também estudado no presente trabalho, recebe aferências de diversas áreas do feixe ventricular dorsal, grafia em inglês, *dorsal ventricular ridge* (DVR). O DVR delimita mesopalio e nidopalio e a área de *Wulst* o hiperpalio, nidopalio e arcopalio. Estes distritos, apesar de não estarem organizados em camadas como o neocórtex, executam operações neurais em nível celular semelhantes ao neocórtex de mamíferos (JARVIS et al., 2005). As eferências do arcopalio projetam-se para áreas sensoriais, pré-motoras e motoras do diencefalo, mesencefalo e tronco cerebral (WILD et al., 1993; DAVIES et al., 1997). Vale ressaltar ainda que Dugas-Ford e Ragsdale (2003) complementaram os achados de Jarvis et al. (2005), sugerindo que neurônios do arcopalio são comparáveis aos neurônios das camadas 5 e 6 do córtex cerebral de mamíferos, evidenciado pela expressão do fator de transcrição ER81 tanto no arcopalio intermédio (AI) como em neurônios da camada 5 do córtex.

A noção de que o BST e os núcleos medial e central da AMI de mamíferos formam uma estrutura contínua formada por uma coluna de células que fazem uma volta acima e atrás da cápsula interna e tálamo, para então conectar o BST à AMI medial foi sugerida pela primeira vez por Johnston em 1923. Em 1972, De Olmos identificou a partir de estudos baseados em histoquímica que em ratos adultos havia um corredor de células que conectava a



AMI central e medial com BST (HEIMER, 2003). A partir destes estudos estas estruturas passaram a ser denominadas amígdala estendida (AE).

A região lateral do núcleo intersticial da estria terminal (BSTL), área que compõe também este estudo, faz parte da AE, tendo em vista que os núcleos medial e central da AMI estendem-se rostralmente e medialmente, innervando o núcleo da estria terminal e regiões caudal-dorsais da substância inominata (pálido ventral) (ALHEID e HEIMER 1988). É importante ressaltar que AE apresenta duas divisões anatômicas: a) medial – inclui a porção postero-medial do BST (BSTpm), uma parte supracapsular do BST (BSTsc) e AMI medial, as projeções aferentes desta divisão incluem bulbo olfatório acessório e eferências para área pré-óptica, hipotálamo anterior, tuberal e pré-mamilar e, b) central – composta pela região postero-lateral do BST, BSTsc e amígdala central, esta divisão recebe aferência do NPB e envia eferências para AHL e mesencéfalo (SCALIA e WINANS, 1975, PETROVICH e SWANSON, 1997; DE OLMOS e HEIMER, 1999).

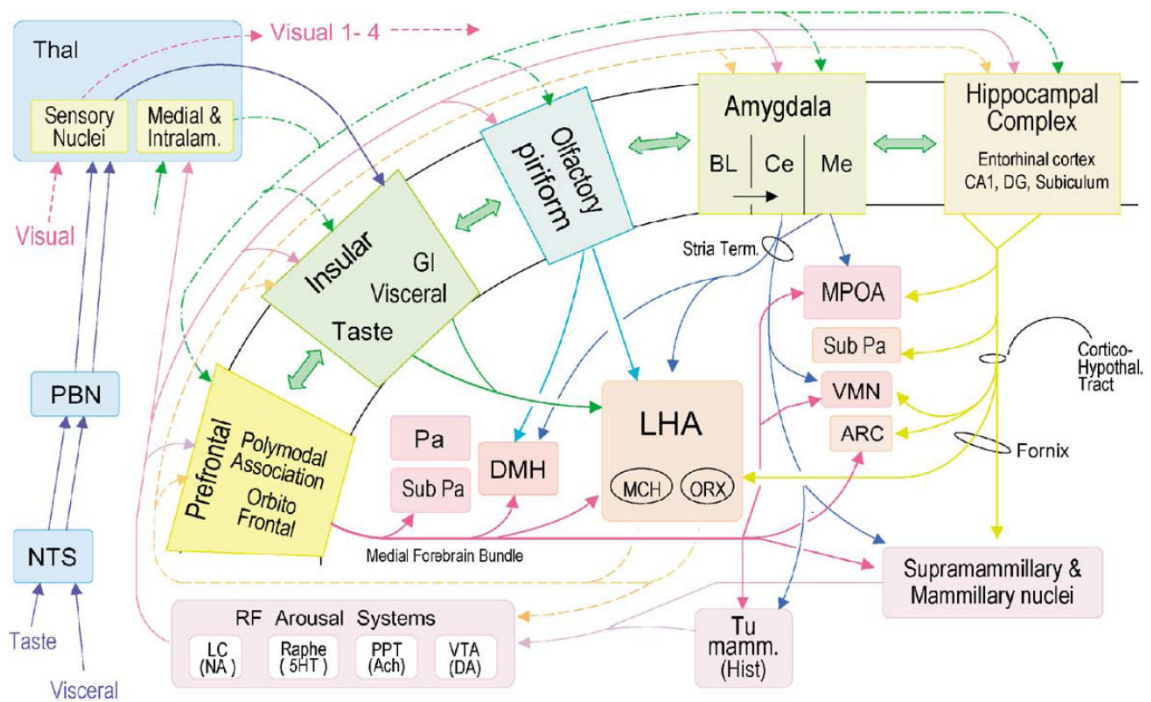
Em aves o BSTL pertence à AE, divisão central, esta hipótese é embasada por estudos sobre a distribuição no prosencéfalo de aves de marcadores para AE central de mamíferos, fator liberador de corticotropina (CRF) (RICHARD et al., 2004) e expressão gênica relacionada à calcitonina (CGRP) (LANUZA et al., 2000). O BSTL expressa em grande quantidade CRF, enquanto a AMI subpalial, outro distrito pertencente à AE central, expressa CGRP. A homologia entre aves e mamíferos se justifica ainda pelas projeções descendentes do BSTL de pombos para AHL, núcleo parabraqial e complexo motor dorsal do vago (ATOJI et al., 2006), semelhante ao de mamíferos. Em resumo, o BSTL envia eferências e recebe aferências da área parabraqial de pombos.

Vale ressaltar que em mamíferos o BST influencia uma variedade de comportamentos motivacionais, incluindo o de consumo de alimento (PARK e CARR, 1998), além disso, recebe projeções gustatórias do NPB, reforçando desta forma, o envolvimento desta área na modulação do comportamento ingestivo (NORGREN, 1976; LI e CHO, 2006). O registro eletro-fisiológico de neurônios sensíveis ao paladar no núcleo PB e sua sensibilidade à estimulação elétrica bilateral do BST foram examinados em *hamster*. Os resultados indicaram a existência de neurônios sensíveis ao paladar no NPB, os quais projetam seus axônios para o BST. Já a estimulação do BST resultou em ativação inibitória de neurônios do NPB. É importante ressaltar que a ativação destas projeções inibitórias do BST reduz a sensibilidade ao paladar dos neurônios do NPB (CHENG-SU e YOUNG, 2006).

A excisão bilateral do BST de ratas ocasionou ganho de peso de 35,9 gramas/em 20 dias e hiperfagia 35 gramas/em 20 dias quando comparado aos animais controle que ganharam

somente 0,1 gramas/em 20 dias e ingeriram 16,5g/em 20 dias. (KING et al. 2003). Rollins et al. (2006) observaram que ratas com lesões eletrolíticas bilaterais na região dorsal da estria terminal apresentaram hiperfagia e obesidade, além disso, este distrito apresenta uma via direta entre a amígdala medial e núcleos hipotalâmicos envolvidos na modulação do comportamento alimentar.

Em resumo, os estudos sobre a rede neural cortical e límbica são importantes para demonstrar que a aprendizagem, memória, sistema de recompensa e prazer estão relacionados à modulação do comportamento alimentar. O hipotálamo, em destaque a AHL, é uma estação que concentra aferências e eferências corticais e límbicas. Vale salientar que a AMI, central e medial, via BST, envia eferências para AHL, hipotálamo dorso-medial e tronco cerebral, resultando em um eixo entre o sistema límbico com o tronco cerebral (NPB e NTS) e por sua vez com o tubo digestório, via nervo vago (Fig. 2).



**Figura 2:** Aferências corticais para o hipotálamo envolvidas no controle da ingestão de alimento e balanço energético. O maior número de aferências para o hipotálamo origina-se do córtex pré-frontal medial, insular e olfatório, amígdala medial e central, córtex entorrinal e complexo hipocampal. Abreviaturas: ARC, núcleo arqueado; BL, Ce e Me, núcleos amigdalóides basolateral, central e medial; DG, giro denteado hipocampal; DMH, hipotálamo dorsomedial; LC, locus coeruleus; LHA, área lateral hipotalâmica; NTS, núcleo solitário; MPOA, área pré-óptica medial; Pa, núcleo paraventricular; PBN, núcleo parabraquial; PPT, área tegumental pedunculopontina; RF, formação reticular; SubPa, núcleo subparaventricular hipotalâmico; Tu mamm., núcleo mamilar tuberal; VMN, núcleo ventromedial; VTA, área tegumental ventral (adaptado de BERTHOUD, 2002).

## 1.4 GLUTAMATO E INGESTÃO DE ALIMENTO

Os primeiros experimentos com o GLU foram realizados por Van Harreveld (1959), que pesquisou a sua possível ação do GLU na junção neuromuscular do camarão de água-doce. Estudo sobre os possíveis efeitos do GLU no SNC de vertebrados teve início quando Curtis et al. (1959) utilizaram técnicas iontoforéticas para liberar quantidades de GLU ou de seus análogos diretamente sobre células nervosas e registraram as respostas eletrofisiológicas desencadeadas. De acordo com os mesmos autores as células nervosas da medula espinhal, bem como todas as regiões do cérebro, podiam ser despolarizadas pela aplicação iontoforética de GLU, sugerindo, deste modo, um possível papel de neurotransmissor ao GLU. As propriedades excitatórias atribuídas ao GLU em vertebrados foram demonstradas pela primeira vez por Hayashi (1954). A partir desses experimentos, tem sido colocado que o GLU é o neurotransmissor excitatório predominante no SNC de mamíferos (COTMAN et al., 1995).

Muitas evidências acumuladas sugerem que o sistema glutamatérgico esteja envolvido em uma transmissão sináptica rápida, com plasticidade neural e funções cognitivas complexas (COTMAN et al., 1995). Essas funções atribuídas ao GLU exigem então que o sistema sináptico glutamatérgico seja bastante sofisticado e organizado, a partir de subtipos de receptores, que incluem os ionotrópicos e metabotrópicos.

Os receptores glutamatérgicos ionotrópicos podem ser identificados farmacologicamente por afinidade específica aos agonistas N-metil-D-aspartato (NMDA), que são altamente permeáveis ao sódio, potássio e cálcio; ácido kaínico (KA) que ativam canais permeáveis ao sódio e potássio; e ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxosol-4-propiónico (AMPA) que também ativa canais de sódio e potássio. Os receptores metabotrópicos estão ligados à proteína transdutora (G), agem via sistema de segundo mensageiro que resultam na formação de fosfatoinositol (IP3), monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) e diacilglicerol, gerando respostas pós-sinápticas mais lentas (COTMAN et al., 1995).

Além das funções supracitadas o GLU exerce regulação da ingestão de alimentos. O grupo de Stanley et al. (1993a) administrou GLU na área hipotalâmica lateral (AHL) de ratos saciados e elevou a ingestão de alimentos. Experimentos posteriores foram realizados com o objetivo de identificar subtipos de receptores glutamatérgicos envolvidos na modulação do consumo alimentar. A injeção de ácido kaínico, AMPA e NMDA na AHL de ratos saciados, aumentou o consumo de alimento de forma dose-dependente (STANLEY et al., 1993a).

Para determinar se realmente a AHL era o local primário de ação do GLU e de seus agonistas, Stanley et al. (1993b) administraram GLU na área hipotalâmica posterior, área hipotalâmica anterior, hipotálamo perifornical, núcleo paraventricular, tálamo, região dorsal à AHL e amígdala, região lateral à AHL, de ratos saciados. O distrito mais significativo em causar hiperfagia pelo GLU e seus agonistas foi a AHL. A injeção de GLU nas doses entre 300-900 nmol desencadeou aumento no consumo de alimento em 5 gramas após 1 hora da sessão experimental, enquanto, o ácido kaínico, AMPA ou NMDA na dose de 3,3 nmol provocaram elevação de no mínimo 10 gramas no consumo de alimento, quando administrados na AHL. Nos demais locais o efeito hiperfágico foi menores e não significativo.

O pré-tratamento com D-AP5, um antagonista específico de receptor NMDA, desencadeou supressão da ingestão de alimentos provocada pela injeção prévia de NMDA na AHL de ratos. Essa redução no consumo de alimento foi mantida nos oito dias de experimento, e ocasionou perda de peso em torno de 50 gramas ao final do oitavo dia (STANLEY et al., 1996).

Em mamíferos, o NPY e a ativação de receptores NMDA no AHL e hipotálamo perifornical (HPF) aumentam o consumo de alimentos. O pré-tratamento com ácido d-(-)-2-amino-5-fosfonopentanóico (D-AP5) ou ácido 7-cloroquinurenico (7-CK), antagonistas de receptores NMDA, administrados na AHL e HPF de ratos saciados, cinco minutos antes do NPY, suprimiu o consumo de alimentos desencadeado pelo NPY. Esses achados sugerem que a resposta hiperfágica atribuída ao NPY é dependente da ativação de receptores NMDA na AHL e HPF (LEE e STANLEY, 2005).

Por outro lado, para investigar a possível participação de receptores NMDA no controle da ingestão de alimentos, Burns e Ritter (1997) administraram via intraperitoneal MK-801, antagonista de receptor NMDA, na dose de 100µg/kg e, analisaram o consumo de alimentos sólidos e líquidos de ratos saciados e em jejum. Após 16 horas de jejum, a ingestão de sacarose a 15% foi significativamente maior após o tratamento com MK-801. A ração (sólida) não foi consumida pelos animais, a não ser que estivessem em jejum ou que fosse ofertado um alimento mais palatável (*cookies*). Coletivamente, estes dados indicam que o bloqueio de receptores NMDA, com MK-801, pode diminuir ou retardar os sinais de saciedade.

A ação periférica da transmissão glutamatérgica vem sendo investigada em ratos a partir da administração do peptídeo gastrointestinal CCK e ácido d-3-(2-carboxipiperazin-4-yl)-fosfórico (d-CPPene), antagonista competitivo tipo NMDA, por via intraperitoneal (GUARD et al., 2009). A dose de 2,3 mg/kg d-CPPene resultou em elevação da ingestão de ração padrão e sacarose, não obstante, o pré-tratamento com o d-CPPene reverteu a inibição do

consumo de sacarose induzida pela administração de CCK (2µg/kg) e atenuou a expressão de c-Fos no NTS e AP. Os resultados encontrados apontam que receptores NMDA no tronco cerebral modulam a ingestão de alimentos, e também que fora do tronco cerebral, talvez na periferia, participem via nervo vago, atenuem a diminuição da ingestão induzida pela CCK.

O envolvimento da transmissão glutamatérgica na regulação do sistema de recompensa, relacionados ao uso de drogas de abuso e preferência alimentares vem sendo investigado (OBARA et al., 2009; GUARD et al., 2009). Em primatas não humanos a administração diária de memantina via intramuscular por seis semanas, antagonista não competitivo de receptores NMDA, reduziu a ingestão de uma dieta padrão e a procura por alimentos altamente palatáveis, carboidratos simples (BISAGA et al., 2008). Vale ressaltar algumas limitações do estudo: ausência de acompanhamento do peso corporal dos animais ao longo do período de experimentação a fim de detectar se a hipofagia foi acompanhado de perda de peso corporal e, além disso, se houve resultado duradouro sobre a redução do consumo alimentar.

Nosso laboratório tem uma trajetória de estudo sistemática sobre a influência do GLU na ingestão alimentar de aves. As primeiras pesquisas apontaram que a injeção i.c.v. de GLU e seus antagonistas alteram o comportamento ingestivo (ZENI et al., 2000).

Em aves, o GLU parece desencadear efeitos sobre o consumo de alimentos de forma diferenciada aos efeitos observados em mamíferos (KHAN et al., 2004; DUVA et al., 2005). Dados obtidos em nosso laboratório mostram que a injeção i.c.v de GLU em pombos em jejum de 24 horas reduz a quantidade de alimento ingerido na realimentação. Essa redução foi parcialmente revertida quando foi realizado o pré-tratamento i.c.v. com MK-801 (antagonista de receptor NMDA) ou CNQX (antagonista de receptor AMPA-kainato) 20 minutos antes da injeção i.c.v de GLU, em pombos realimentados após o jejum de 24 horas (ZENI et al., 2000).

Com o objetivo de identificar os distritos anatômicos envolvidos na regulação do comportamento ingestivo nosso grupo investigou se a injeção de antagonistas glutamatérgicos no núcleo accumbens e AHL de pombos saciados era capaz de modificar a ingestão de alimentos. A injeção de MK-801 (6 nmol) e CNQX (160 nmol) na região da concha do Nac e AHL elevou a ingestão de alimentos e a duração deste comportamento, além de diminuir a latência para exibição do comportamento. Vale ressaltar que os sinais de saciedade e saciação foram alterados, visto que a latência diminuiu e a duração do comportamento aumentou (DA SILVA et al., 2003; DA SILVA et al., 2006).

No quadro 2 é possível sumarizar os efeitos de antagonistas glutamatérgicos do tipo NMDA e AMPA-kainato sobre a ingestão de alimentos em pombos (*Columba livia*), quando administrados i.c.v., em diferentes distritos hipotalâmicos e extra-hipotalâmicos.

<b>Antagonistas de receptores glutamatérgicos</b>	<b>Distrito encefálico</b>	<b>Consumo de alimento</b>	<b>Consumo de água</b>	<b>Referências</b>
Antagonista NMDA – MK-801	i.c.v.	↑	SE	Zeni et al., 2000.
	NtA	NA	NA	
	AMI Subpalial	NA	NA	
	BSTL	NA	NA	
	NAC	NA	NA	Da Silva et al., 2003.
	AHL	↑	SE	Da Silva et al., 2006.
	PVN	↑	SE	
Antagonista AMPA-kainato – CNQX	i.c.v.	↑	SE	Zeni et al., 2000.
	NtA	NA	NA	
	AMI Subpalial	NA	NA	
	BSTL	NA	NA	
	NAC	↑	SE	Da Silva et al., 2003.
	AHL	↑	SE	Da Silva et al., 2006.
	PVN	NA	NA	

**Quadro 2.** Administração de antagonistas de receptores glutamatérgicos dos tipos NMDA e AMPA-kainato e seus efeitos sobre o comportamento de ingestão de alimento e água em pombos (*Columba livia*). Legenda: aumento no consumo de alimento (↑), intramuscular (i.m.), não avaliado (NA) e sem efeito (SE).

## 1.5 MODULAÇÃO DA INGESTÃO DE ÁGUA

Em mamíferos, o consumo de água está atrelado a uma modulação fina, que inclui o sistema nervoso autonômico e endócrino (ex. aldosterona, vasopressina (VP)), na medida em que a osmolalidade se eleva, seja pela ingestão de nutrientes, elevação da temperatura corporal ou perdas, são disparados sinais periféricos e centrais e desencadeadas estratégias comportamentais que propiciam o consumo de água, com o intuito de direcionar a osmolalidade para um nível basal e manter a homeostase (JOHNSON e THUNHORST, 1997). A ingestão de água ocorre em resposta a um déficit de fluidos no meio intracelular ou extracelular ou até mesmo em ambos os compartimentos (McKINLEY et al., 2004).

A VP, hormônio antidiurético, modula a excreção de água e a sensação de sede. A osmolalidade é o determinante fisiológico mais importante para secreção de vasopressina. Alterações na osmolalidade plasmática são captadas pelos órgãos circumventriculares do hipotálamo anterior, nestes distritos há fenestrações na barreira hemato-encefálica que permitem o acesso de solutos plasmáticos a regiões osmosensíveis. Entre os órgãos circumventriculares, o órgão subfornical (SFO) e o *organum vasculosum laminae terminalis* (OVLT) possuem osmoreceptores para VP. Sinais neurais de osmoreceptores são transmitidos aos núcleos hipotalâmicos paraventricular e supraóptico, local onde a VP é sintetizada. Estes distritos projetam-se para hipófise posterior, onde a VP é liberada na circulação. Da mesma forma, osmoreceptores transmitem a sensação de sede para o córtex que desencadeia o consumo de água (McKENNA e THOMPSON, 1998).

Gobbi, Beltz, Johnson et al. (2009) sugerem que injeções bilaterais de DNQX (antagonista de receptores AMPA-kainato), nas doses de 2 e 5 nmol, no núcleo parabraquial de ratos pré-tratados com furosemida (10mg/kg) e captopril (inibidor da enzima conversora de angiotensina - 5mg/kg) e depletados em água e sódio, desencadearam efeito dipsogênico. Em pombos, Baron e Woods (1993) demonstraram que agonistas glutamatérgicos, NMDA e kainato, administrados via intramuscular em animais privados de água, produziram uma rápida e robusta elevação no consumo de água, acima de 30% do peso corporal em 3 horas. Este efeito foi abolido após a administração do antagonista competitivo de receptores NMDA-CGS-19755, dez minutos antes da salina ou dos agonistas. O CGS-19755 falhou em suprimir a ingestão de água ocasionada pelo agonista kainato. Os mesmos autores discutem ainda que a resposta dipsogênica observada no estudo pudesse ser resultado da ativação de receptores glutamatérgicos que aumentam o nível de angiotensina II no plasma ou no encéfalo via sistema renina-angiotensina ou ativação de vias neurais angiotensinérgicas.

A amígdala de mamíferos desempenha importante papel na modulação da ingestão de água e sal, além disso, os núcleos basolateral, central e medial influenciam o apetite por sódio (JOHNSON et al., 1999; NA et al., 2007). Os mesmos autores sugerem ainda que em mamíferos, a amígdala parece ocupar uma posição estratégica por receber aferências angiotensinérgicas que ultrapassam a barreira hemato-encefálica por meio de estruturas da lâmina terminalis, como por exemplo, órgão subfornical, bem como aferências oriundas de barorreceptores via núcleo parabraquial. Nitabach et al. (1989) demonstraram que a destruição da região medial da amígdala de ratas aboliu o apetite por sódio induzido por mineralocorticóides (aldosterona e deoxicorticosterona), sem impedir o apetite por sódio induzido por depleção corporal do mineral. Evidências indicam que células e não fibras de passagem na amígdala medial são essenciais para o apetite por sódio induzido por esteróides, visto que a destruição de corpos celulares ocasionada por ácido ibotênico prejudicou a ingestão de sódio ocasionada por aldosterona, sem interferir no apetite pelo mineral dependente de angiotensina ou induzido por depleção de sódio (ZHANG et al., 1993).

Zardetto-Smith et al. (1994) estudaram os efeitos de lesões eletrolíticas na estria terminal e amígdala central de ratos sobre o consumo de água e sal. Os resultados apontaram que não houve diferença na ingestão de água após as lesões no núcleo da estria terminal e amígdala central, no entanto, o apetite para o sal foi reduzido em resposta à administração de ioimbina (3mg/kg), antagonista de receptor  $\alpha$ -adrenérgico, e furosemida. Estes dados indicam que a amígdala central e núcleo da estria terminal são distritos importantes na modulação do apetite ao sal.



### 3 JUSTIFICATIVA

O projeto que originou a tese de doutorado baseou-se em estudos prévios realizados em nosso laboratório que permeiam a linha de pesquisa intitulada: Controle neural do metabolismo e ingestão alimentar de aves e mamíferos. Nosso laboratório já produziu dissertações, teses e artigos sobre o controle neural da ingestão de alimento com a participação glutamatérgica (ZENI et al., 2000; Da SILVA et al. 2003; Da SILVA et al., 2006), serotoninérgica (STEFFENS et al., 1997; Da SILVA et al., 2004; Da SILVA et al., 2007, CAMPANELLA et al., 2009) e catecolaminérgica (SABI et al., 2002; MAIDEL et al., 2007; dos SANTOS et al, 2009).

O emprego de aves para o estudo do controle neural da ingestão de alimentos atrelado ao sistema de recompensa, prazer e memória está baseado em importantes características proeminentes na espécie, como por exemplo, a acuidade visual, auditiva e a capacidade de memória. Estas habilidades determinam que essa espécie possa ser empregada na pesquisa de mecanismos moleculares de motivação e aprendizagem. A região palial (homóloga a regiões corticais de mamíferos), em conjunto com os gânglios da base e a rede tálamo/mesencéfalo, forma substrato neural importante para memória espacial, necessária à navegação e, procura de alimento e discriminação visual de cores associadas aos alimentos. As constantes reavaliações por que tem passado o encéfalo desta espécie acaba por potencializar seu emprego, visto que há homologia entre vários distritos do SNC de aves e mamíferos (GIBBS et al., 2008).

Para tanto, no presente estudo, estendeu-se a investigação sobre o envolvimento do circuito glutamatérgico no controle da ingestão de alimento e água em pombos saciados por meio dos receptores NMDA e AMPA-kainato no AI, BSTL e NtA. Para atingir esse objetivo, mudanças no comportamento alimentar e hídrico bem como os comportamentos não ingestivos foram avaliados após a injeção de antagonistas de receptores NMDA e AMPA-kainato no AI, BSTL e NtA de animais saciados.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar de forma exploratória a participação de receptores glutamatérgicos dos tipos NMDA e AMPA-kainato em distritos extra-hipotalâmicos, AI, BSTL e NtA e sua influência sobre o comportamento de ingestão de alimento e água em pombos.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a participação de receptores NMDA e AMPA-kainato no AI, BSTL e NtA envolvidos na regulação do comportamento ingestivo;
- Quantificar a duração, frequência e latência para iniciar os comportamentos ingestivos;
- Quantificar a duração de comportamentos não ingestivos.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 ANIMAIS

Foram utilizados 60 pombos domésticos (*Columbia livia*) adultos, de ambos os sexos, com peso corporal entre 300 a 400 g, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina. Antes e após a cirurgia, os animais foram mantidos em gaiolas individuais no biotério do Departamento de Ciências Fisiológicas, com água e alimento *ad libitum*. A iluminação foi mantida artificialmente através de lâmpadas fluorescentes com ciclo claro escuro de 12/12 horas. O período escuro iniciava às 19 horas. Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA-UFSC, PP00004-2005, número do processo 23080.032219/2005-43).

### 4.2 IMPLANTAÇÃO DE CÂNULAS NO ARCOPALIO INTERMÉDIO (AI) NÚCLEO LATERAL DA ESTRIA TERMINAL (BSTL) E NÚCLEO TAENIAE DA AMÍGDALA (NtA)

Para a implantação das cânulas-guia os animais foram anestesiados com uma solução de cetamina (50mg/kg) e xilazina (10mg/kg) por via intraperitoneal. Em seguida, as aves foram colocadas em um aparelho estereotático, tendo a cabeça fixada por intermédio de barras posicionadas no conduto auditivo e no bico. Após a assepsia com álcool iodado, uma incisão longitudinal foi realizada no escalpo, de forma a expor a calota craniana. A porção exposta foi raspada e seca para garantir a adesão do acrílico. Logo após, foi marcada a posição da perfuração e implantação da cânula-guia. Na posição previamente determinada foi feito um orifício no crânio de cerca de 1 mm de diâmetro, no lado direito do hemisfério encefálico, com auxílio de uma broca esférica de uso odontológico. As coordenadas utilizadas para alcançar no AI, BSTL e NtA estavam de acordo com o Atlas de Karten e Hodos (1967).

### 4.3 CÂNULAS-GUIA

As cânulas foram confeccionadas a partir de agulhas hipodérmicas com 26 G de diâmetro e 15 mm de comprimento e ficaram situadas 2 mm dorsal ao distrito anatômico em estudo. Para evitar o contato do acrílico com o tecido encefálico, o orifício foi coberto por 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 coberto por acrílico autopolimerizável, formando uma estrutura sólida capaz de resistir aos eventuais choques mecânicos com a gaiola.

### 4.4 INJEÇÕES NO AI, BSTL E NtA

As injeções foram efetuadas por meio de uma agulha injetora com 32G de diâmetro introduzida na cânula-guia e conectada por um tubo de polietileno a uma seringa Hamilton de 1µl. As injeções excederam a cânula-guia em 2 mm, o que permitiu atingir dois distritos anatômicos em um mesmo animal. Com o objetivo de minimizar a pressão intracerebral, as soluções foram administradas no período de 1 min e o volume injetado foi sempre 0,2 µl. Vale destacar que todos os trabalhos desenvolvidos em nosso laboratório empregaram a técnica de injeção unilateral no cérebro, além disso, vários estudos citam esta técnica cirúrgica em sua metodologia a fim de avaliar o papel de receptores na regulação do comportamento ingestivo (STANLEY et al., 1993b; KHAN, et al., 2004; HETTES et al., 2007).

### 4.5 DROGAS ADMINISTRADAS

Foram administrados:

- a) 0,2 µl das soluções controle – líquido cérebro-espinhal artificial estéril e dimetilsulfóxido (DMSO) a 25%;
- b) Soluções de (SR, 105) – (+) – 5 – Metil – 10,11 diidro – 5H – dibenzo [a, d] ciclohepteno – 5,10 – imino hidrogênio maleato – dizocilpina (MK-801) nas doses de 1,8 e 6,0 nmol, foram diluídas em líquido cérebro-espinhal artificial estéril;

- c) Soluções de 6,7-Dinitroquinoxalina-2,3 (1H, 4H)-diona (DNQX), nas doses de 0,79 e 2,7 nmol, foram diluídas em DMSO a 25%.

As doses de MK-801 utilizadas no presente estudo são oriundas de experimentos realizados em nosso laboratório que causaram aumento no consumo de alimento em pombos saciados (da SILVA, 2003; da SILVA, 2006) e as de DNQX são doses que provocaram hiperfagia em ratos (MALDONADO-IRIZARRY et al., 1995; KELLEY e SWANSON, 1997). O emprego de dois controles se deve a baixa solubilidade do DNQX, quando diluído em líquor, desta forma, conforme Maldonado-Irizarry et al. (1995) e Kelley e Swanson (1997) a droga foi solubilizada em DMSO a 25%.

#### 4.6 ESQUEMA EXPERIMENTAL

Os procedimentos experimentais foram sempre realizados entre 9:00 e 16:00 horas. Decorridos sete dias da cirurgia de implantação da cânula-guia, os animais receberam somente um tratamento, MK-801 ou DNQX. Todos os procedimentos foram realizados com animais despertos e alimentados *ad libitum*. Após as injeções, os animais foram recolocados em gaiolas individuais e recebiam porções previamente pesadas de água e alimento. Seguiu-se então o registro comportamental de cada animal em fitas de VHS. A avaliação do consumo de alimento e água foi realizada ao final de 1, 2 e 3 h após os diferentes tratamentos.

#### 4.7 CATEGORIZAÇÃO COMPORTAMENTAL

O registro do comportamento exibido pelo animal foi gravado por câmera digital em fitas VHS, ao longo de 1 h após a injeção das diferentes substâncias. A análise dos comportamentos ingestivos incluiu duração, latência para iniciar os comportamentos e frequência para exibição. Enquanto, dos comportamentos não ingestivos foi quantificada somente a duração. No quadro 3 estão descritos os comportamentos analisados na sessão experimental de uma hora. O registro dos comportamentos não ingestivos teve como objetivo verificar a sua influência sobre as alterações no comportamento alimentar e consumo hídrico.

<b>Comportamentos</b>	<b>Descrição</b>
Imobilidade Alerta	O animal permanece imóvel com a cabeça elevada, olhos abertos e fixos com movimentos de piscar muito rápidos, sem fechar os olhos.
Postura Típica de Sono	O animal permanece com os olhos fechados, com a cabeça fletida e apoiada sobre o peito; apresenta retração de pescoço, as penas do peito eriçadas, eventualmente apoiado sobre uma das patas ou deitado no chão da gaiola ou no poleiro.
Locomoção	Qualquer deslocamento dentro da gaiola, ou alternância de sustentação do corpo pelas patas.
Exploração do Ambiente	Movimentos com a cabeça, olhos abertos e ausência de locomoção.
Auto-limpeza	Movimento de esfregar o bico (ou bicar) nas penas de qualquer parte do corpo.
Comer	Comportamento de deglutição quando o animalingere alimento sólido.
Beber	Movimentos rápidos com o bico, semelhante aos de ingestão de alimento, porém associados à ingestão de água.

**Quadro 3.** Descrição dos comportamentos ingestivos e não ingestivos avaliados ao longo de 1 h após a injeção de antagonistas glutamatérgicos MK-801 ou DNQX ou veículo.

#### 4.8 HISTOLOGIA

Após completar os experimentos, os animais receberam uma dose de anestésico hidrato de cloral (0,15ml/g), e então foram perfundidos transcardialmente com salina 0,9%, seguido de formol 10%. O posicionamento das cânulas foi verificado por meio da injeção de 0,2µl de

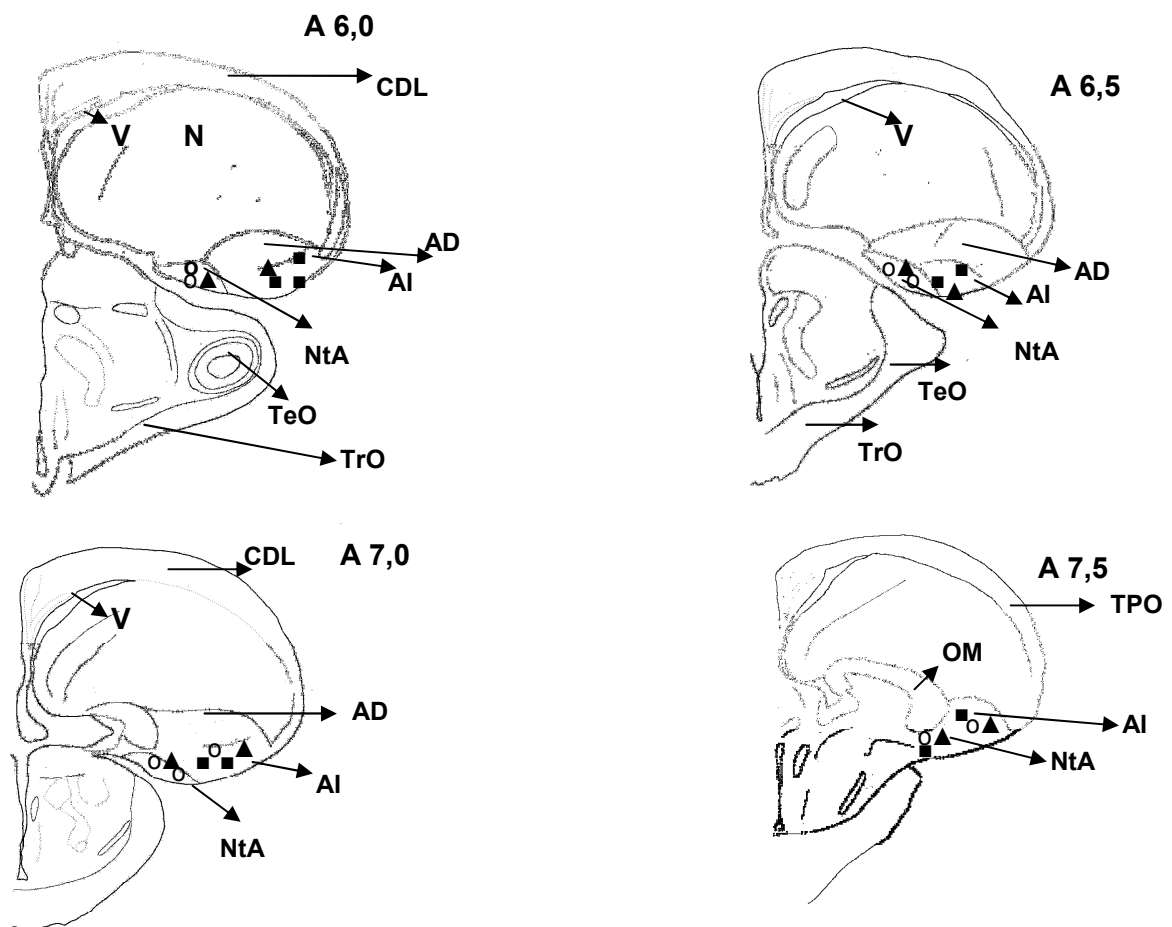
azul de Evans. Logo após, as peças foram dissecadas e imersas por quatro a cinco dias em formol a 10%. Em seguida os cérebros foram incluídos em agarose, cortados por um vibrátomo no plano frontal em 100  $\mu\text{m}$ . Os cortes foram montados em lâminas de vidro tratadas com gelatina e alúmen-cromo, e colocados para secar em temperatura ambiente por cinco 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 Permount (Fischer) e foram analisados no microscópio óptico. A reprodução gráfica dos cortes e dos pontos de injeção analisados no microscópio foi realizada a partir do atlas de Karten e Hodós (1967) e Reiner et al. (2004).

#### 4.9 ANÁLISE DE DADOS

Os efeitos da ingestão de alimento e água induzidos pela injeção de DNQX em cada área estudada foram analisados pelo teste ANOVA de duas vias para medidas repetidas utilizando como fatores as doses (0, 0,8, e 2,7 nmol) e o período após o tratamento com DNQX (1, 2 e 3 h). O mesmo teste foi empregado para analisar os efeitos do tratamento com MK-801, tendo como fatores as doses (0, 1,8 e 6,0 nmol) e o tempo após a injeção. Os dados dos comportamentos ingestivos, não ingestivos avaliados durante 1 h e a ingestão de alimento e água durante 24 horas após o tratamento com DNQX em cada área estudada foram analisados separadamente por meio de testes ANOVA de uma via. O mesmo procedimento estatístico foi empregado para analisar os dados obtidos após a injeção de MK-801 em cada uma das regiões investigadas. Todos os testes foram seguidos, se necessário, pelo teste *post-hoc* de Duncan, e um nível de significância aceito  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

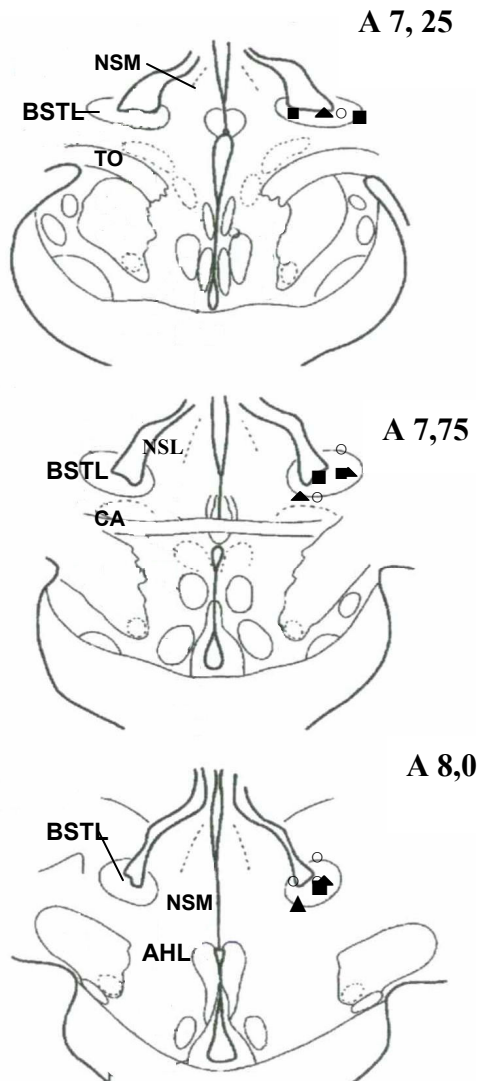
A fig. 3 ilustra os locais aproximados de injeção de MK-801 (1,8 e 6,0 nmol), DNQX (0,79 e 2,7 nmol) e veículo no AI e NtA de pombos saciados.



**Figura 3:** Desenhos semi-esquemáticos representando cortes coronais do AI e NtA de pombos ilustram os locais aproximados de injeção de MK-801 ( $\blacktriangle$  = 1,8 e 6,0 nmol), de DNQX ( $\blacksquare$  = 0,79 e 2,7 nmol) e o veículo ( $\circ$ ). Os caracteres alfanuméricos acima à direita de cada corte indicam o seu plano estereotáxico de acordo com o atlas de Karten e Hodos (1967) e nomenclatura atualizada de acordo com Reiner et al. (2004). Abreviações: AI, arcopalio intermédio; AD, arcopalio dorsal; CDL, área corticóidea dorsolateral; N, nidopalio; NtA, núcleo taeniae da amígdala; TeO, área temporo-parieto-occipitalis; TrO, trato óptico; V, ventrículo.



A fig. 4 ilustra os locais aproximados de injeção de MK-801 (1,8 e 6,0 nmol), DNQX (0,79 e 2,7 nmol) e veículo no BSTL de pombos saciados.

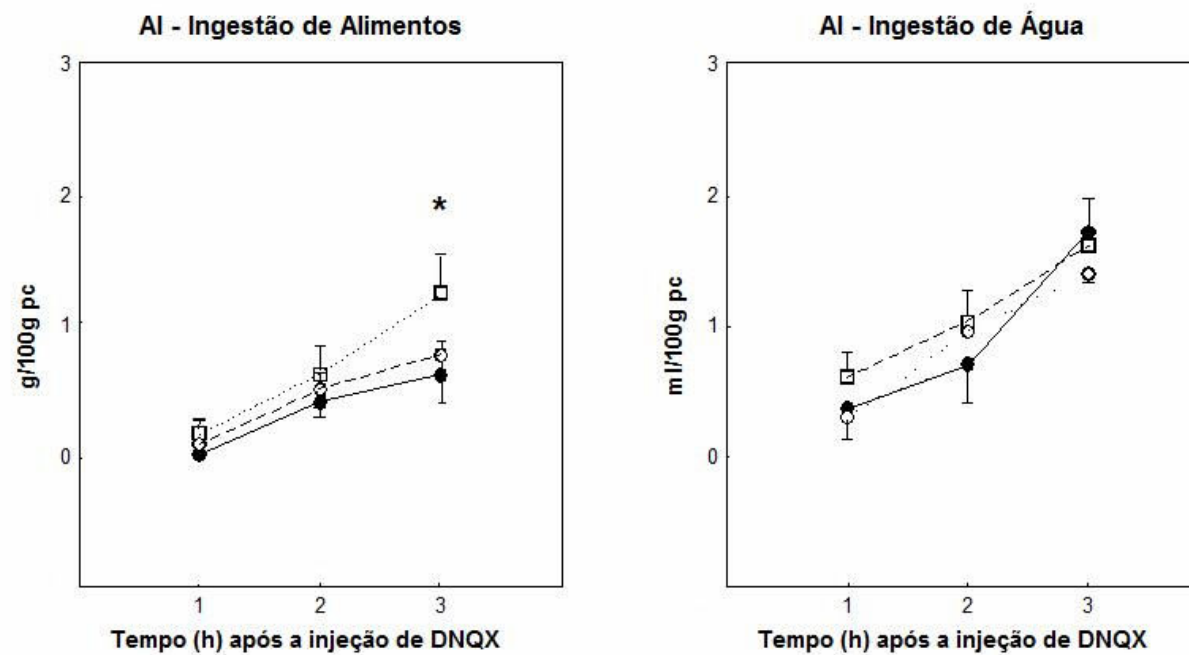


**Figura 4:** Desenhos semi-esquemáticos representando cortes coronais do BSTL de pombos ilustram os locais aproximados de injeção de MK-801 (▲ = 1,8 e 6,0 nmol), de DNQX (■ = 0,79 e 2,7 nmol) e o veículo (○). Os caracteres alfanuméricos acima à direita de cada corte indicam o seu plano estereotáxico de acordo com o atlas de Karten e Hodós (1967) e nomenclatura atualizada de acordo com Reiner et al. (2004). Abreviações: AHL, área hipotalâmica lateral; CA, comissura anterior; NSL, núcleo septal lateral; NSM, núcleo septal medial; TO, trato occipitomesencefálico.

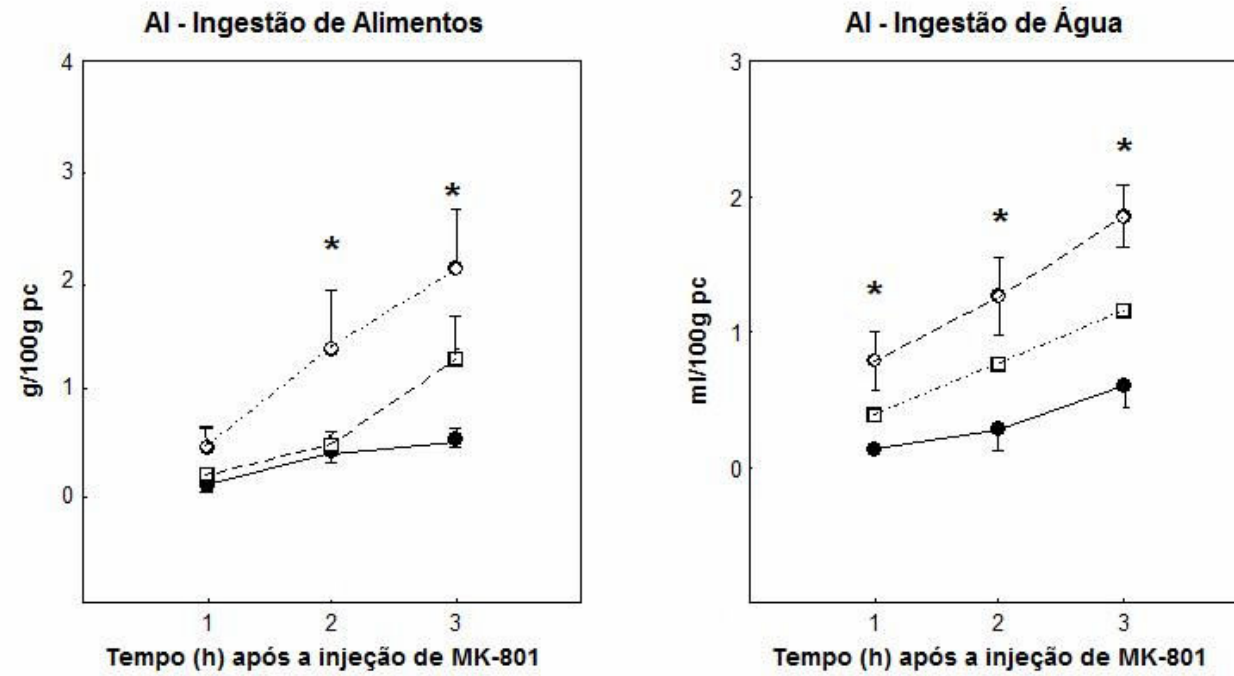
## 5.1 ADMINISTRAÇÃO DE DNQX E MK-801 NO AI E SEUS EFEITOS SOBRE OS COMPORTAMENTOS ALIMENTAR, NÃO INGESTIVOS E CONSUMO HÍDRICO DE POMBOS SACIADOS.

A análise de variância de medidas repetidas (ANOVA) de duas vias indicou que a ingestão de alimento foi afetada pelas diferentes doses de DNQX administradas no AI [F (2, 15)=43,76; p=0,001]. O tratamento com a maior dose de DNQX desencadeou hiperfagia no período acumulado de 3 horas, entretanto na 1, 2 e 24 horas não houve modificação no consumo de alimento (Fig. 5 e Tab. 10). A dose de 0,8 nmol não foi capaz de alterar o consumo de alimento no período de 3 horas e nem durante as 24 horas após os tratamentos (Fig.5 e Tab. 10). A duração, frequência e latência para iniciar o comportamento ingestivo não foram modificadas pela administração de DNQX (Tab. 2). O consumo hídrico não foi afetado pelas diferentes doses de DNQX no período de três horas (Fig. 5) e 24 horas (Tab. 10). Da mesma forma, a duração, frequência e latência para iniciar o comportamento ingestivo permaneceram inalteradas (Tab. 2). A duração dos comportamentos não ingestivos não foi afetada por ambas as doses de DNQX no AI de pombos (Tab. 3).

A análise de variância de medidas repetidas (ANOVA) demonstrou que houve modificação no consumo de alimento desencadeado pelo tratamento com MK-801 no AI [F(2,15)=3,75; p=0,04] e pelo período [F(2,15)=18,78; p=0,00]. A dose de 1,8 nmol desencadeou hiperfagia no decorrer de 2 e 3 h, contudo, na 1ª h e 24 horas o consumo de alimento não foi afetado (Fig. 6 e Tab. 1). A duração e a frequência da ingestão de alimentos aumentaram após o tratamento com 1,8 nmol de MK-801, enquanto a latência para iniciar o comportamento não foi modificada (Tab. 2). A quantidade de água consumida foi modificada pelo tratamento [F(2,15)=9,76; p=0,00] e pelo período [F(2,15)=30,0; p=0,02]. O consumo hídrico aumentou ao longo das três horas (Fig.6 e Tab. 1) e a duração do comportamento aumentou após a administração da menor dose de MK-801 (Tab. 2), no entanto, vale ressaltar que nas 24 horas após a injeção da droga não houve alteração na ingestão de água (Tab. 10). A administração de ambas as doses de MK-801 não modificou os comportamentos não ingestivos avaliados na sessão experimental (Tab. 3).



**Figura 5:** Administração de veículo DMSO (●), DNQX (○ 0,8 nmol ou □ 2,7 nmol) no Arcopallio Intermédio de (AI) pombos saciados e seus efeitos sobre a ingestão acumulada de alimento e água ao final de 1, 2 e 3 h. Os dados representam a média±erro padrão da média de seis animais por dose. \* $p < 0,05$  comparado com os animais tratados com o veículo AI.



**Figura 6:** Administração de veículo líquor (●), MK-801 (○ 1,8 nmol ou □ 6 nmol) no Arcopalis Intermédio (AI) de pombos saciados e seus efeitos sobre a ingestão acumulada de alimento e água ao final de 1, 2 e 3 h. Os dados representam a média±erro padrão da média de seis animais por dose. \* $p < 0,05$  comparado com os animais tratados com o veículo no AI.

**Tabela 1:** Ingestão acumulada de alimento e água corrigida por 100 gramas de peso corporal, 1, 2 e 3h após a injeção de veículo (0) ou DNQX ou MK-801 no Arcopallio Intermédio (AI) de pombos saciados.

Tratamento	Local de injeção	Dose (nmol)	1 h		2 h		3 h	
			Alimento	Água	Alimento	Água	Alimento	Água
DNQX	AI	0	0,00±0,00	0,29±0,13	0,40±0,11	0,62±0,22	0,61±0,20	0,89±0,25
		0,8	0,08±0,04	0,29±0,19	0,50±0,13	0,94±0,17	0,76±0,11	1,38 ±0,29
		2,7	0,17±0,10	0,60±0,18	0,62±0,22	1,01±0,24	1,23±0,30*	1,60±0,35
MK-801	AI	0	0,08±0,06	0,13±0,13	0,39±0,10	0,27±0,15	0,51±0,08	0,59±0,16
		1,8	0,43±0,17	0,78±0,21*	1,34±0,53*	1,26±0,28*	2,07±0,55*	1,84±0,22*
		6,0	0,17±0,09	0,18±0,13	0,44±0,11	0,41±0,16	1,24±0,40	0,58±0,18

Todos os dados foram expressos em médio e desvio padrão de 6 animais por dose.

\*p<0,05 comparado com o respectivo controle.

**Tabela 2.** Duração (média  $\pm$  erro padrão da média em segundos) e frequência (número de vezes/hora) dos comportamentos ingestivos observados após a injeção de DNQX, nas doses de 0,8 ou 2,7 nmol ou veículo ou MK-801, nas doses de 1,8 ou 6 nmol ou veículo, no AI de pombos saciados. Avaliação comportamental realizada ao longo de 1 hora.

Tratamentos	Local de Injeção	Dose (nmol)	Duração da Ingestão de Alimento	Latência de Ingestão de Alimento	Frequência de Ingestão de Alimento	Duração da Ingestão de Água	Latência para Ingestão de Água	Frequência de Ingestão de Água
DNQX (6)	AI	0	2 $\pm$ 1	3035,6 $\pm$ 564,3	0,1 $\pm$ 0,1	3,0 $\pm$ 2,0	2002,3 $\pm$ 717,5	0,5 $\pm$ 0,2
		0,8	15 $\pm$ 9	2145,6 $\pm$ 636,7	2,6 $\pm$ 1,4	5,0 $\pm$ 3,1	2488,3 $\pm$ 703,7	0,8 $\pm$ 0,5
		2,7	21 $\pm$ 8	2149,3 $\pm$ 703,5	2,0 $\pm$ 0,9	25,0 $\pm$ 11,1	1268,3 $\pm$ 624,3	1,0 $\pm$ 0,2
MK-801(6)	AI	0	3 $\pm$ 1	2495,5 $\pm$ 583,2	0,6 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 1,8	3390,8 $\pm$ 209,1	0,3 $\pm$ 0,3
		1,8	38 $\pm$ 13*	1951,8 $\pm$ 722,6	4,5 $\pm$ 1,8*	18,1 $\pm$ 6,9	1897,5 $\pm$ 740,0	1,8 $\pm$ 0,7
		6,0	13 $\pm$ 6	1866,1 $\pm$ 612,9	1,1 $\pm$ 0,4	3,0 $\pm$ 3,0	3088,3 $\pm$ 511,6	0,3 $\pm$ 0,3

\*p<0,05 comparado com o respectivo controle.

**Tabela 3.** Duração (média  $\pm$  erro padrão da média em segundos) dos comportamentos não ingestivos observados após a injeção de DNQX, nas doses de 0,8 ou 2,7 nmol ou veículo e MK-801, nas doses de 6,0 ou 1,8 nmol ou veículo, no Arcopalio intermédio (AI) de pombos saciados. Avaliação comportamental realizada após 1 hora.

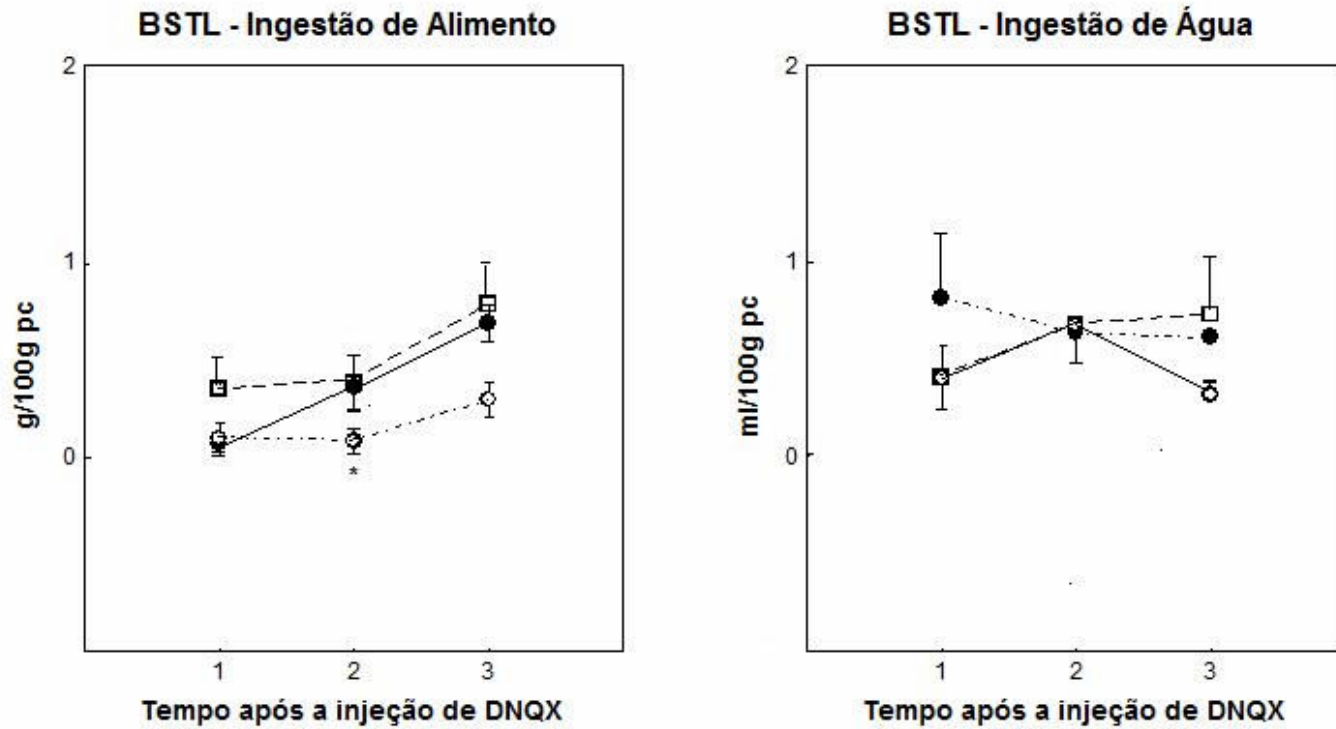
<b>Tratamento</b>	<b>Local de Injeção</b>	<b>Dose (nmol)</b>	<b>Auto-Limpeza</b>	<b>Sono</b>	<b>Explorar Ambiente</b>	<b>Imobilidade Alerta</b>	<b>Locomoção</b>
DNQX (6)	AI	0	853,0 $\pm$ 358,8	1217,3 $\pm$ 388,4	224,3 $\pm$ 147,6	1188,1 $\pm$ 258,1	112,5 $\pm$ 71,9
		0,8	491,0 $\pm$ 94,9	583,0 $\pm$ 259,6	203,0 $\pm$ 94,6	1944,8 $\pm$ 400,1	357,6 $\pm$ 318,5
		2,7	942,3 $\pm$ 237,1	682,1 $\pm$ 276,2	64,8 $\pm$ 20,0	1838,5 $\pm$ 194,35	25,6 $\pm$ 25,6
MK-801(6)	AI	0	546,3 $\pm$ 118,0	1064,6 $\pm$ 292,7	105,6 $\pm$ 12,7	1150,5 $\pm$ 306,2	727,6 $\pm$ 349,1
		1,8	892,0 $\pm$ 235,9	892,8 $\pm$ 336,5	122,6 $\pm$ 57,0	1557,5 $\pm$ 253,0	78,5 $\pm$ 78,5
		6,0	835,5 $\pm$ 90,2	1083,3 $\pm$ 313,7	128,0 $\pm$ 125,0	1465,3 $\pm$ 358,3	155,0 $\pm$ 37,3

## 5.2 ADMINISTRAÇÃO DE DNQX E MK-801 NO BSTL E SEUS EFEITOS SOBRE O CONSUMO HÍDRICO, COMPORTAMENTOS ALIMENTAR E NÃO INGESTIVOS DE POMBOS SACIADOS.

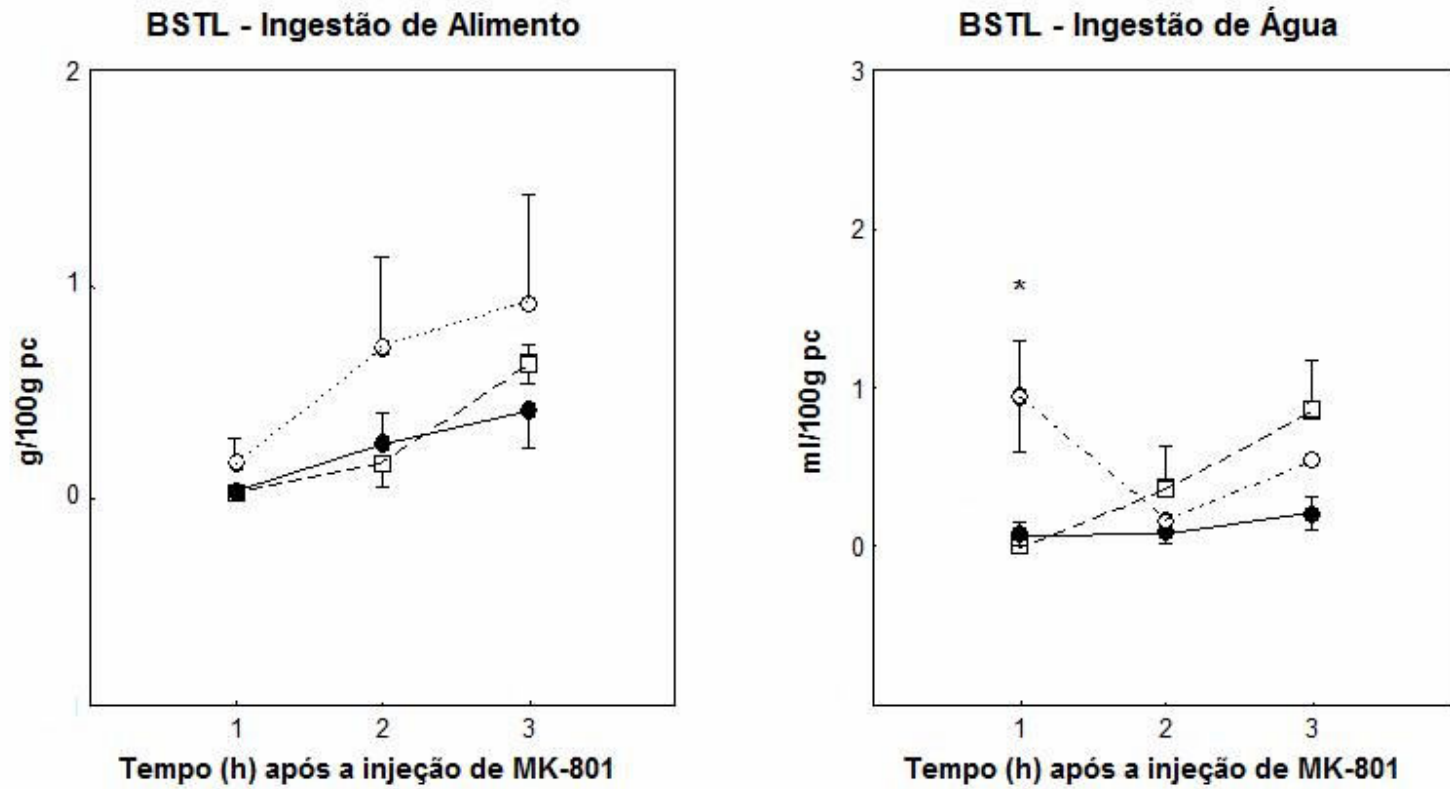
A análise de variância (ANOVA) de duas vias demonstrou que a ingestão de alimento foi afetada significativamente pela administração de diferentes doses de DNQX [ $F(2,15)=2,80$ ;  $p=0,09$ ] e pelo período após o tratamento com DNQX [ $F(2,15)=4,93$ ;  $p=0,01$ ]. Efeito hipofágico foi observado na 2ª h após a administração da menor dose de DNQX, no entanto, ao longo de 1 e 3 h e nas 24 horas após o tratamento não houve alteração no comportamento (Fig. 7 e Tab. 4). A duração, frequência e latência para iniciar o comportamento não foram modificadas ao longo da sessão experimental (Tab. 5). O consumo de água permaneceu inalterado ao longo das 3 horas (Fig. 7) e ao final de 24 horas (Tab. 10). Da mesma forma, a duração, frequência e latência para iniciar o comportamento não foram modificadas após a administração no BSTL de ambas as doses de DNQX (Tab. 5). A auto-limpeza, sono, exploração do ambiente, imobilidade alerta e atividade locomotora permaneceram inalteradas após os diferentes tratamentos com DNQX no BSTL (Tab. 6).

A ingestão de alimento não foi modificada após os diferentes tratamentos com MK-801 ao longo do período de 3 h e 24 horas (Fig. 8 e Tab. 4). Da mesma forma, a duração, frequência e latência para iniciar o comportamento de ingestão de alimento permaneceram inalteradas (Tab. 5). Apesar do consumo de alimento não ter sido alterado pelo tratamento com MK-801, a análise de variância (ANOVA) de duas vias demonstrou que a ingestão hídrica sofreu modificação com as diferentes doses de MK-801 no BSTL [ $F(2,15)=3,71$ ;  $p=0,03$ ]. A menor dose de MK-801 ocasionou elevação do consumo de água na primeira hora (Fig. 8 e Tab. 4) e não foi capaz de modificar o comportamento ao longo da 2ª, 3ª h e 24 horas (Fig. 8 e Tab. 10). Da mesma forma, após uma hora da sessão experimental a duração e a frequência aumentaram e a latência para iniciar o comportamento de ingestão de água diminuiu após a administração da menor dose de MK-801 no BSTL (Tab. 5). O comportamento exploratório do ambiente aumentou e a sonolência reduziu após o tratamento com a menor dose de MK-801, enquanto a maior dose reduziu a sonolência, auto-limpeza e exploração do ambiente (Tab. 6).





**Figura 7:** Administração de veículo DMSO (●) ou DNQX (○ 0,8 nmol ou □ 2,7 nmol) na Região Lateral da Estria Terminal (BSTL) de pombos saciados e seus efeitos sobre a ingestão acumulada de alimento e água ao final de 1, 2 e 3 h. Os dados representam a média±erro padrão da média de seis animais por dose. \* $p < 0,05$  comparado com os animais tratados com o veículo no BSTL.



**Figura 8.** Administração de veículo líquor (●) ou MK-801 (○ 1,8 nmol ou □ 6 nmol) no Região Lateral da Estria Terminal (BSTL) de pombos saciados e seus efeitos sobre a ingestão acumulada de alimento e água ao final de 1, 2 e 3 h. Os dados representam a média  $\pm$  erro padrão da média de seis animais por dose. \* $p < 0,05$  comparado com os animais tratados com o veículo no BSTL.

**Tabela 4.** Ingestão acumulada de alimento e água corrigida por 100 gramas de peso corporal, 1, 2 e 3h após a injeção de veículo (0) ou DNQX ou MK-801 na Região Lateral da Estria Terminal (BSTL) de pombos saciados.

Tratamento	Local de injeção	Dose (nmol)	1 h		2 h		3 h	
			Alimento	Água	Alimento	Água	Alimento	Água
DNQX	BSTL	0	0,24±0,05	0,67±0,13	0,41±0,08	0,62±0,15	0,29±0,10	0,60±0,23
		0,8	0,10±0,04*	0,45±0,15	0,07±0,06	0,66±0,35	0,24±0,08	0,31±0,15
		2,7	0,28±0,07	0,59±0,13	0,33±0,15	0,67±0,23	0,33±0,14	0,72±0,29
MK-801	BSTL	0	0,15±0,06	0,12±0,04	0,25±0,14	0,09±0,07	0,19±0,10	0,20±0,11
		1,8	0,29±0,15	0,54±0,19*	0,60±0,44	0,15±0,06	0,26±0,11	0,54±0,44
		6,0	0,22±0,07	0,40±0,15	0,18±0,10	0,35±0,26	0,49±0,12	0,86±0,31

Todos os dados foram expressos em médio e desvio padrão de 6 animais por dose.

\*p<0,05 comparado com o respectivo controle.

**Tabela 5.** Duração (média  $\pm$  erro padrão da média em segundos) e frequência (número de vezes/h) dos comportamentos ingestivos observados após a injeção de DNQX, nas doses de 0,8 ou 2,7 nmol ou veículo, MK-801, nas doses de 1,8 ou 6 nmol ou veículo, no Região Lateral da Estria Terminal (BSTL) de pombos saciados. Avaliação comportamental realizada ao longo de 1 hora.

Tratamentos	Local de Injeção	Dose (nmol)	Duração da Ingestão de Alimento	Latência de Ingestão de Alimento	Frequência de Ingestão de Alimento	Duração da Ingestão de Água	Latência para Ingestão de Água	Frequência de Ingestão de Água
DNQX (6)	BSTL	0	0,50 $\pm$ 0,5	3069,1 $\pm$ 530,8	0,1 $\pm$ 0,1	5,0 $\pm$ 4,2	2510,6 $\pm$ 564,6	1,1 $\pm$ 0,7
		0,8	0,0 $\pm$ 0,0	3231,6 $\pm$ 368,4	0,1 $\pm$ 0,1	8,6 $\pm$ 6,6	2420,5 $\pm$ 646,3	1,5 $\pm$ 0,8
		2,7	67 $\pm$ 36,8	1580,1 $\pm$ 660,4	3,8 $\pm$ 2,0	21 $\pm$ 10,0	1574,1 $\pm$ 621,4	2,5 $\pm$ 0,8
MK-801(6)	BSTL	0	0,0 $\pm$ 0,0	3600 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,5 $\pm$ 0,5	3140,6 $\pm$ 459,3	0,1 $\pm$ 0,1
		1,8	7,3 $\pm$ 7,3	3035,1 $\pm$ 564,8	0,5 $\pm$ 0,5	23,1 $\pm$ 8,9*	1491,5 $\pm$ 672,9*	2,1 $\pm$ 0,9*
		6,0	2,6 $\pm$ 2,6	3080,3 $\pm$ 519,6	0,5 $\pm$ 0,5	0,0 $\pm$ 0,0	3600 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0

\*p<0,05 comparado com o respectivo controle.

**Tabela 6.** Duração (média  $\pm$  erro padrão da média em segundos) dos comportamentos não ingestivos observados após a injeção de DNQX, nas doses de 0,8 ou 2,7 nmol ou veículo e MK-801, nas doses de 6,0 ou 1,8 nmol ou veículo, na Região Lateral da Estria Lateral (BSTL) de pombos saciados. Avaliação comportamental realizada após 1 hora.

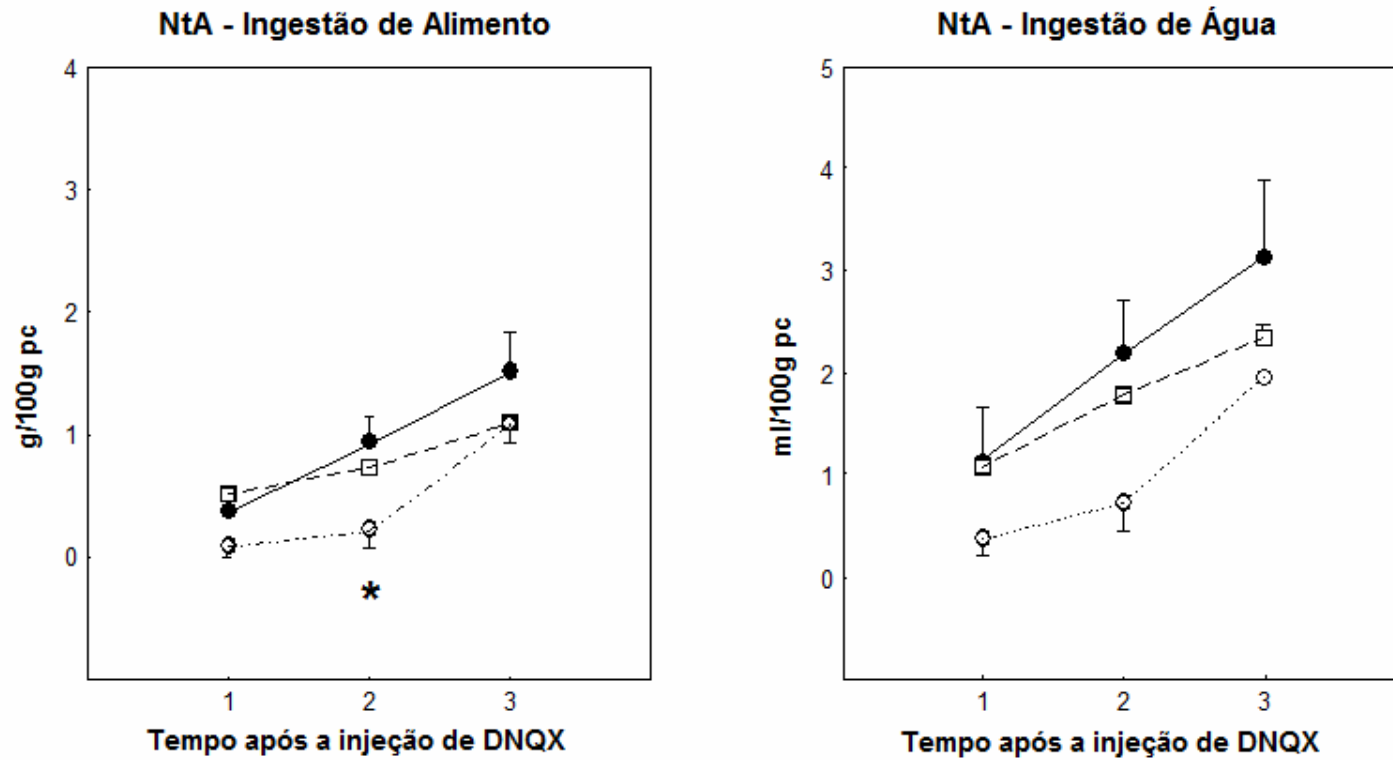
Tratamento	Local de Injeção	Dose (nmol)	Auto-Limpeza	Sono	Explorar Ambiente	Imobilidade Alerta	Locomoção
DNQX (6)	BSTL	0	519,6 $\pm$ 145,3	269,6 $\pm$ 142,8	1221,8 $\pm$ 248,5	1447,3 $\pm$ 284,6	136 $\pm$ 28,4
		0,8	398,6 $\pm$ 115,8	1332,5 $\pm$ 398,4	57,5 $\pm$ 43,9	1684,3 $\pm$ 320,4	118,3 $\pm$ 55,3
		2,7	682,1 $\pm$ 190,8	748 $\pm$ 274,7	1749,5 $\pm$ 330,6	748 $\pm$ 274,7	110,8 $\pm$ 46
MK-801(6)	BSTL	0	294,5 $\pm$ 79,6	1291,5 $\pm$ 446,4	236,5 $\pm$ 208,4	1649,3 $\pm$ 442,1	127,6 $\pm$ 46,3
		1,8	392,5 $\pm$ 109,4	0,0 $\pm$ 0,0*	2656,3 $\pm$ 383,6*	468,5 $\pm$ 317,8	52,16 $\pm$ 16,6
		6,0	273,5 $\pm$ 73,6	44,6 $\pm$ 44,6*	1965,5 $\pm$ 492,6*	1278,5 $\pm$ 460,4	19,8 $\pm$ 7,3*

\*p<0,05 comparado com o respectivo controle.

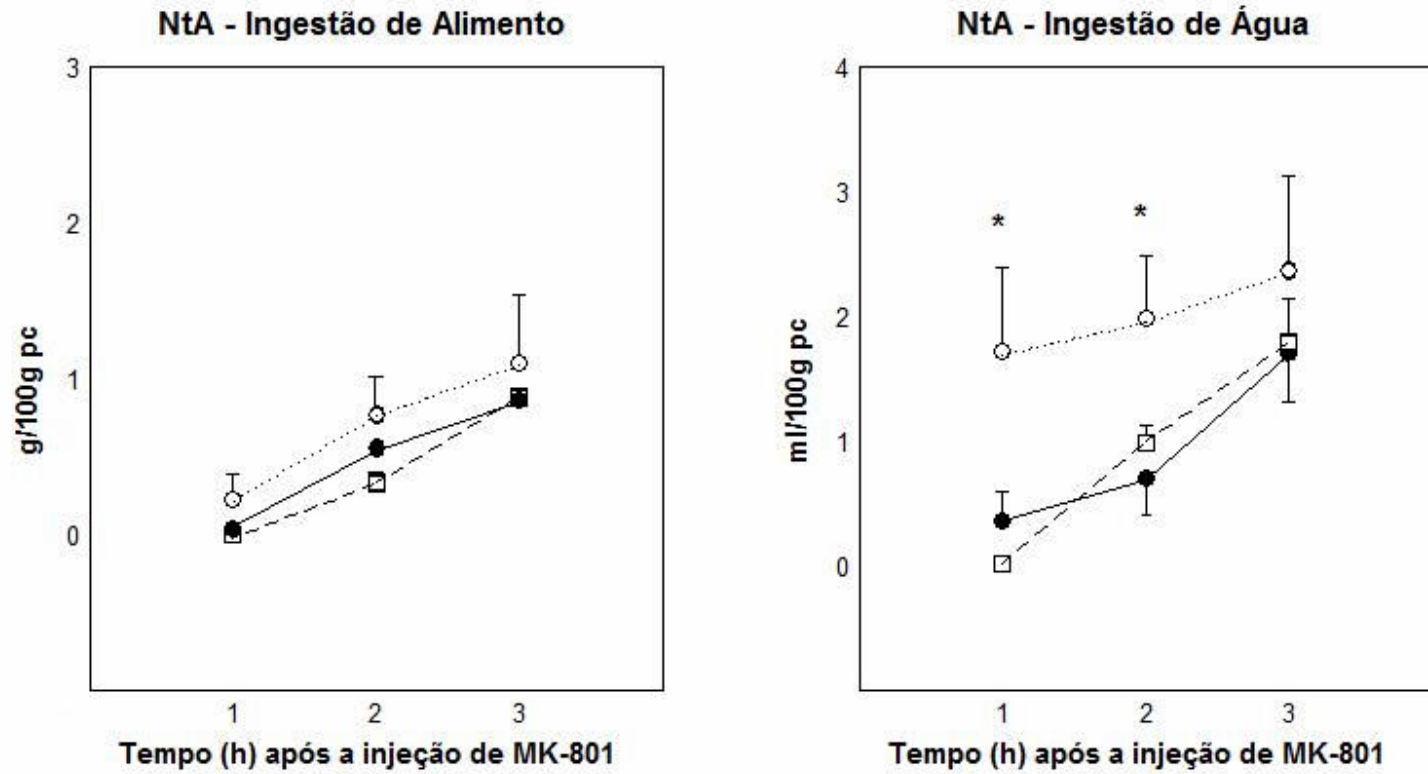
### 5.3 ADMINISTRAÇÃO DE DNQX E MK-801 NO NtA E SEUS EFEITOS SOBRE OS COMPORTAMENTOS ALIMENTAR, NÃO INGESTIVOS E CONSUMO HÍDRICO DE POMBOS SACIADOS.

A análise de variância ANOVA de duas via para medidas repetidas indicou que o comportamento ingestivo foi alterado pela administração de DNQX no NtA [ $F(2,15)=55,45$ ;  $p=0,00$ ]. A menor dose da droga causou hipofagia na 2ª h (Fig. 9 e Tab. 7), enquanto, na 1ª, 3ª h e 24 horas o comportamento manteve-se inalterado, da mesma forma que a duração, frequência e latência para iniciar o comportamento de ingestão de alimentos. A dose de 2,7 nmol de DNQX administrada no NtA não modificou a quantidade de alimento ingerido no período acumulado de 3 horas e nas subseqüentes 24 horas (Fig. 9 e Tab. 8). De maneira semelhante, a duração, frequência e latência para iniciar o consumo de alimento não foram afetadas (Tab. 8). A ingestão de água, ao longo do período de três e 24 horas, não foi modificada após os tratamentos com as diferentes doses de DNQX. Entre os comportamentos não ingestivos somente a atividade locomotora foi reduzida após a administração da maior dose de DNQX no NtA [ $F(2, 15)=5,18$ ;  $p=0,01$ ] (Tab. 9).

O consumo alimentar não sofreu alteração após a administração de ambas as doses de MK-801 no NtA [ $F(2,15)=0,92$ ;  $p=0,41$ ] de acordo a análise de variância (ANOVA) de duas vias, da mesma forma, a duração, frequência e latência para iniciar o comportamento permaneceram inalteradas após a administração de MK-801 (Fig. 10 e Tab. 7). De maneira contrária, a análise de variância (ANOVA) de duas vias demonstrou que a ingestão de água foi afetada pela administração de diferentes doses de MK-801 [ $F(2,15)=3,65$ ;  $p=0,05$ ] e pelo período após o tratamento [ $F(2,15)=9,32$ ;  $p=0,00$ ]. O consumo hídrico aumentou ao longo de duas horas e não foi modificado na 3ª hora e após 24 horas da administração da droga (Fig. 10 e Tab. 7). A duração, frequência e latência para iniciar o comportamento hídrico permaneceram inalteradas após ambas as doses de MK-801 (Tab. 8). Todos os comportamentos não ingestivos mantiveram-se inalterados após a administração das diferentes doses de MK-801 no NtA (Tab. 9).



**Figura 9:** Administração de veículo DMSO (●), DNQX (○ 0,8 nmol ou □ 2,7 nmol) no Núcleo Taeniae da Amígdala (NtA) de pombos saciados e seus efeitos sobre a ingestão acumulada de alimento e água ao final de 1, 2 e 3 h. Os dados representam a média±erro padrão da média de seis animais por dose. \* $p < 0,05$  comparado com os animais tratados com o veículo no NtA.



**Figura 10:** Administração de veículo líquor (●) ou MK-801 (○ 1,8 nmol ou □ 6 nmol) no Núcleo Taeniae da Amígdala (NtA) de pombos saciados e seus efeitos sobre a ingestão acumulada de alimento e água ao final de 1, 2 e 3 h. Os dados representam a média±erro padrão da média de seis animais por dose. \* $p < 0,05$  comparado com os animais tratados com o veículo no NtA.



**Tabela 7:** Ingestão acumulada de alimento e água corrigida por 100 gramas de peso corporal, 1, 2 e 3h após a injeção de veículo (0) ou DNQX ou MK-801 no Núcleo Taeniae da Amígdala (NtA) de pombos saciados.

Tratamento	Local de injeção	Dose (nmol)	1 h		2 h		3 h	
			Alimento	Água	Alimento	Água	Alimento	Água
DNQX	NtA	0	0,37±0,08	1,13±0,55	0,94±0,20	2,20±0,52	1,51±0,31	3,14±0,76
		0,8	0,08±0,08	0,38±0,16	0,22±0,16*	0,74±0,29	1,08±0,15	1,96±0,51
		2,7	0,50±0,24	1,09±0,32	0,72±0,25	1,79±0,57	1,09±0,26	2,35±0,70
MK-801	NtA	0	0,03±0,02	0,36±0,22	0,55±0,16	0,69±0,29	0,86±0,18	1,70±0,38
		1,8	0,22±0,16	1,72±0,68*	0,76±0,24	1,98±0,51*	1,10±0,44	2,37±0,75
		6,0	0±0	0,01±0,01	0,33±0,06	0,98±0,14	0,87±0,23	1,79±0,40

Todos os dados foram expressos em médio e desvio padrão de 6 animais por dose.

\*p<0,05 comparado com o respectivo controle.

**Tabela 8:** Duração (média  $\pm$  erro padrão da média em segundos) e frequência (número de vezes/h) dos comportamentos ingestivos observados após a injeção de DNQX, nas doses de 0,8 ou 2,7 nmol ou veículo e MK-801, nas doses de 1,8 ou 6 nmol ou veículo, no Núcleo Taeniae da Amígdala (NtA) de pombos saciados. Avaliação comportamental realizada ao longo de 1 hora.

Tratamentos	Local de Injeção	Dose (nmol)	Duração da Ingestão de Alimento	Latência de Ingestão de Alimento	Frequência de Ingestão de Alimento	Duração da Ingestão de Água	Latência para Ingestão de Água	Frequência de Ingestão de Água
DNQX (6)	NtA	0	22 $\pm$ 9	1094,6 $\pm$ 676,6	3,5 $\pm$ 0,9	29,5 $\pm$ 16,6	2179,8 $\pm$ 664,1	3,6 $\pm$ 1,8
		0,8	5 $\pm$ 5	3194,1 $\pm$ 405,8	0,8 $\pm$ 0,8	2,5 $\pm$ 2,5	1825,6 $\pm$ 688,6	0,6 $\pm$ 0,2
		2,7	55 $\pm$ 22	1602,1 $\pm$ 659,4	2,1 $\pm$ 0,9	8,1 $\pm$ 3,3	1116,1 $\pm$ 534,4	1,1 $\pm$ 0,3
MK-801(6)	NtA	0	7 $\pm$ 3	1535,0 $\pm$ 676,9	1,1 $\pm$ 0,4	5,5 $\pm$ 3,4	2720,1 $\pm$ 570,1	0,3 $\pm$ 0,2
		1,8	18 $\pm$ 11	2965,8 $\pm$ 516,1	1,1 $\pm$ 0,7	22,5 $\pm$ 12,2	1924,5 $\pm$ 751,6	0,6 $\pm$ 0,3
		6,0	0 $\pm$ 0	3600 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	6,5 $\pm$ 6,5	3016,5 $\pm$ 583,5	0,6 $\pm$ 0,6

**Tabela 9:** Duração (média  $\pm$  erro padrão da média em segundos) dos comportamentos não ingestivos observados após a injeção de DNQX, nas doses de 0,8 ou 2,7 nmol ou veículo e MK-801, nas doses de 6,0 ou 1,8 nmol ou veículo, no Núcleo Taeniae da Amígdala (NtA) de pombos saciados. Avaliação comportamental realizada após 1 hora.

<b>Tratamento</b>	<b>Local de Injeção</b>	<b>Dose (nmol)</b>	<b>Auto-Limpeza</b>	<b>Sono</b>	<b>Explorar Ambiente</b>	<b>Imobilidade Alerta</b>	<b>Locomoção</b>
DNQX (6)	NtA	0	985,6 $\pm$ 169,9	684,6 $\pm$ 286,0	882,8 $\pm$ 152,6	823,0 $\pm$ 195,3	162,8 $\pm$ 31,2
		0,8	608,8 $\pm$ 161,4	1129,8 $\pm$ 507,9	832,6 $\pm$ 177,1	922,3 $\pm$ 304,2	96,1 $\pm$ 21,5
		2,7	594,8 $\pm$ 176,6	86,5 $\pm$ 86,5	1886,5 $\pm$ 402,5	928,3 $\pm$ 469,0	49,6 $\pm$ 20,6*
MK-801(6)	NtA	0	562,3 $\pm$ 193,8	168,3 $\pm$ 164,3	998,8 $\pm$ 223,6	1652,5 $\pm$ 408,0	205,0 $\pm$ 56,2
		1,8	1116,6 $\pm$ 362,7	124,6 $\pm$ 124,6	892,3 $\pm$ 177,8	1246,0 $\pm$ 431,4	179,8 $\pm$ 65,0
		6,0	453,8 $\pm$ 77,2	1377,3 $\pm$ 407,3	450,5 $\pm$ 118,3	1245,6 $\pm$ 418,7	66,1 $\pm$ 24,6

\*p<0,05 comparado com o respectivo controle.

**Tabela 10:** Ingestão de alimento e água, corrigida por 100 gramas de peso corporal, 24 horas após a injeção de veículo (0) ou DNQX ou MK-801 no arcopallio intermédio (AI), região lateral do núcleo da estria terminal (BSTL) e núcleo taniae da amígdala (NtA) de pombos saciados.

Tratamento	Local de injeção	Dose (nmol)	24 horas	
			Alimento	Água
DNQX	AI	0	5,52±0,38	8,46±0,48
		0,8	5,94±0,30	7,76±0,41
		2,7	6,46±0,65	8,07±0,99
	BSTL	0	6,71±0,89	11,99±1,36
		0,8	6,87±0,66	12,82±1,58
		2,7	7,56±1,04	12,12±2,48
	NtA	0	6,84±0,51	12,42±0,83
		0,8	5,80±0,56	9,74±0,72
		2,7	7,54±1,22	9,74±1,09
MK-801	AI	0	4,98±0,32	6,34±1,36
		1,8	7,42±1,28	8,15±2,01
		6,0	4,72±0,32	6,49±1,87
	BSTL	0	5,67±0,57	9,08±1,19
		1,8	5,89±0,43	10,09±1,96
		6,0	5,54±0,30	8,47±0,34
	NtA	0	6,70±0,93	12,23±1,86
		1,8	6,81±0,79	11,33±2,24
		6,0	6,47±0,43	11,40±0,58

Todos os dados foram expressos em médio e desvio padrão de 6 animais por dose.

No quadro 4 está demonstrado um resumo dos resultados obtidos a partir da administração de antagonistas de receptores glutamatérgicos NMDA e AMPA-kainato no AI, BSTL e NtA, de pombos saciados, e seus efeitos sobre o consumo de alimento e água

Distrito encefálico/antagonistas glutamatérgicos	AI		BSTL		NtA	
	MK-801 NMDA	DNQX AMPA- kainato	MK-801 NMDA	DNQX AMPA- kainato	MK-801 NMDA	DNQX AMPA- kainato
Quantidade/ingestão de alimento	↑ - 2 e 3 h	↑ - 3 h	SE	↓ 2 h	SE	↓ 2 h
Duração/ingestão de alimento	SE	SE	SE	SE	SE	SE
Latência/ingestão de alimento	SE	SE	SE	SE	SE	SE
Quantidade/ingestão de água	↑ - 1, 2 e 3 h	SE	↑ - 1 h	SE	↑ - 1 e 2 h	SE
Duração/ingestão de água	SE	SE	↑	SE	SE	SE
Latência/ingestão de água	SE	SE	↓	SE	SE	SE

**Quadro 4:** Resumo dos efeitos sobre a quantidade alimento consumido, duração e latência para iniciar o comportamento após a administração de antagonistas do tipo NMDA – MK-801 e AMPA-kainato – DNQX, no AI, BSTL e NtA de pombos (*Columba livia*). Legenda: aumento no consumo de alimento ou água e na duração do comportamento ingestivo (↑), redução no consumo de alimento ou água, na duração do comportamento ingestivo e latência para iniciar o comportamento (↓), sem efeito (SE).

No quadro 5 estão sumarizados os efeitos da administração de antagonistas NMDA e AMPA-kainato, no AI, BSTL e NtA de pombos, sobre os comportamentos não ingestivos avaliados ao longo de 1 hora.

Distrito encefálico/antagonista glutamatérgico	AI		BSTL		NtA	
	MK-801 NMDA	DNQX AMPA- kainato	MK-801 NMDA	DNQX AMPA- kainato	MK-801 NMDA	DNQX AMPA- kainato
Auto-limpeza (s)	SE	SE	SE	SE	SE	SE
Sono (s)	SE	SE	↓	SE	SE	SE
Explorar ambiente (s)	SE	SE	↑	SE	SE	SE
Imobilidade alerta (s)	SE	SE	SE	SE	SE	SE
Locomoção (s)	SE	SE	↓	SE	SE	↓

**Quadro 5:** Resumo dos efeitos sobre a duração dos comportamentos não ingestivos após a administração de antagonistas do tipo NMDA – MK-801 e AMPA-kainato – DNQX, no AI, BSTL e NtA de pombos (*Columba livia*).  
Legenda: aumento na duração do comportamento (↑), redução na duração do comportamento (↓) e sem efeito (SE).

## 6 DISCUSSÃO

Nossos dados demonstraram que o bloqueio de receptores do tipo NMDA no AI elevou a duração e a frequência da ingestão de alimento, sem modificar a quantidade de alimento consumido na 1ª h e a latência para iniciar o comportamento ingestivo. Ademais, e contrário as observações para o NtA, os tratamentos com MK-801 influenciaram de forma importante o consumo de água. O efeito dipsogênico foi observado ao longo do período de 3 horas após a microinjeção da menor dose de MK-801, possivelmente uma consequência da elevação do consumo de alimento, resposta ocorrida a partir da 2ª h e 3ª h após a administração da droga no AI. A necessidade de água está relacionada à alimentação por duas razões: a) com a ingestão de alimentos há um desvio da água para o estômago e intestino para o processo digestivo e b) após a absorção dos nutrientes, aumenta a carga de soluto no plasma sanguíneo e assim há indução da sede por alteração na osmolalidade (FITZSIMONS, 1998). Entretanto, é importante destacar que o efeito dipsogênico observado na 1ª h não foi acompanhado de hiperfagia, deste modo, não é possível atrelar o aumento do consumo de água ao de alimento.

Em aves, a microinjeção de GR46611, agonista 5-HI<sub>1b</sub>, no AI causou elevação no consumo de água, sem alterar o consumo alimento. O estudo permite sugerir a existência de um controle inibitório serotoninérgico neste distrito encefálico (CAMPANELLA et al., 2009). A modulação do comportamento ingestivo parece contrastar com a de circuitos relacionados ao efeito dipsogênico, tendo em vista que a regulação é gradualmente instalada para resultar em controle tônico, ou seja, inibição direta do consumo de alimento. Deste modo, um efeito progressivo, apesar de lento, pode estar associado com alguns circuitos de remodelagem, como por exemplo: para transcrever e traduzir uma molécula anorexigênica, ou modular/ interagir com sinais de saciedade relacionados à ingestão cumulativa, os quais podem explicar a ingestão alimentar tardia. Esses mecanismos têm sido mencionados para mediar respostas hiperfágicas tardias desencadeadas por microinjeções intra-hipotalâmicas (FEKETE et al., 2007).

O AI é parte do complexo pallium ventral-nidopallium envolvido nos processos de controle executivo e memória em aves (DIEKAMP et al., 2002). Este distrito é também

reconhecido como uma estrutura límbica, uma vez que dados de imunohistoquímica revelaram a presença de proteínas de membrana marcadoras do sistema límbico em seu núcleo (YAMAMOTO et al., 2004). Lesões eletrolíticas no arcopallium induzem a amnésia nos testes de aprendizado por esquivas e consolidação de memória, respectivamente (LOWNDES et al., 1994).

Experimentos de eletrofisiologia realizados por Aoki et al. (2003) demonstram que frangos na fase de treino para memorizar associações entre cor e recompensa apresentavam respostas distintas de acordo com grupo neuronal avaliado no AI. Primeiramente um grupo de neurônios respondeu seletivamente a cores associadas à recompensa, antes mesmo da apresentação da recompensa (possivelmente manifestando memória associativa), enquanto outro grupo de neurônios disparou somente durante o período de contato com a recompensa, revelando aspectos relacionados à associação entre recompensa e alimento. E um terceiro grupo iniciou os disparos imediatamente após um sinal sonoro e antes dos movimentos corporais. Sintetizando, os dados sugerem que o AI pode estar envolvido na memória associativa e sistema de recompensa sensível aos alimentos, bem como, no processamento de movimentos motores-sensoriais sugestionados por um sinal sonoro. Vale destacar também que lesões excitotóxicas no AI aumentam a frequência por escolha de apenas um grão de ração e reduzem a preferência por seis grãos de ração, sugerindo que os neurônios no AI são responsáveis pelo cálculo de tempo despendido para consumo de alimento oferecido como recompensa (AOKI et al., 2006; MATSUSHIMA et al., 2008). Deste modo, é possível que alguns mecanismos hedônicos e/ou cognitivos sejam responsáveis pelo atraso no aumento da ingestão de alimentos evocado pelo bloqueio de receptores NMDA no AI de pombos.

Neurônios do AI de pombos e frangos são inervados por áreas somáticas (dorsal) e límbico/visceral (ventral) dos glânglios da base, espalhados por regiões telencefálicas no nidopallium, mesopallium e hiperpallium, formação reticular e medula espinhal (DAVIES et al., 1997; VEENMAN et al., 1995; MARTÍNEZ-GARCÍA et al., 2002; ZEIER e KARTEN, 1971) e podem modular múltiplos mecanismos associativos, sensoriais e motores no telencéfalo de aves. O NtA apresenta conexões recíprocas com o hipocampo, núcleo septal medial, e recebe aferência do bulbo olfatório, ademais, projeções do NtA chegam até áreas límbicas/viscerais (ventral e medial) dos glânglios da base (VEENMAN et al., 1995) e núcleo hipotalâmico medial (ZEIER e KARTEN, 1971). O padrão hodológico assemelha-se ao de mamíferos baseado em conexões com a amígdala medial, hipotálamo e Nac (CANTERAS et al., 1995), distritos reconhecidos por



controlar comportamentos hedônicos e emocionais, incluindo também o comportamento ingestivo.

Como mencionado anteriormente na introdução, microinjeções de MK-801 ou CNQX (antagonista de receptores AMPA-kainato) em regiões ventrais ao estriato e na AHL, de pombos alimentados *ad libitum*, elevaram o consumo de alimento (ZENI et al., 2000; da SILVA et al., 2003), dados similares aos encontrados em mamíferos. Estes achados fortalecem a noção da existência no prosencéfalo basal de um circuito glutamatérgico que controla o comportamento ingestivo e representa um traço plesiomórfico no encéfalo de amniotas.

É interessante destacar que aferências serotoninérgicas para o NtA e AI, bem como hipotálamo medial, foram recentemente descobertas e é importante mencionar seu envolvimento no controle tônico do comportamento alimentar em pombos (CAMPANELLA et al., 2009). Todavia, os circuitos serotoninérgicos que parecem controlar este comportamento no NtA e AI são opostos aos observados com antagonistas de receptores glutamatérgicos. Microinjeções no NtA de metergolina (antagonista não-específico de receptores 5-HT<sub>1/2/7</sub>) desencadearam intensa hiperfagia, sem alterar o consumo de água. O mesmo tratamento desencadeou um aumento prolongado no consumo de água quando injetado no AI, sem afetar a ingestão de alimento. Estes efeitos parecem ser mediados por receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>, uma vez que microinjeções de GR 4611 (um antagonista de receptor 5-HT<sub>1B/1D</sub>) no NtA provocou elevação no consumo de água e alimento. A administração de GR46611 no AI desencadeou efeito dipsogênico, mas falhou em alterar a ingestão de alimento. Estes dados indicam a presença de um controle serotoninérgico tônico no NtA relacionados à ingestão de água e alimento e no AI, mecanismos que controlam o consumo de água, em grande medida semelhantes aos observados em mamíferos. Os dados corroboram a assertiva já citada de que possivelmente há um traço conservado nos mecanismos localizados no prosencéfalo basal que modulam o comportamento em amniotas.

O BST e as regiões medial e central da AMI são estruturas que compõem a AE de mamíferos (DE OLMOS e HEIMER, 1999) e, suas atribuições fisiológicas mais investigadas são: a modulação do comportamento ingestivo, medo, estresse, dependência química e controle da homeostasia de fluídos e sal (ERB et al., 1999; MACEY et al., 2003). Em aves, o NtA (estrutura homóloga à AMI medial de mamíferos), BST lateral e medial e AMI subpalial, são estruturas que compreendem a AE (REINER et al., 2004). Além disso, vale ressaltar que a AE é dividida em central e medial e, o BSTL faz parte da região central, que expressa grande quantidade de CRF

(RICHARD et al., 2004) e projeta seus axônios para AHL, NP e centros medulares (complexo motor dorsal do vago) (ATOJI et al., 2006).

A hipofagia desencadeada pela menor dose de DNQX administrada no BSTL de pombos parece fazer parte da modulação da ingestão de alimentos desempenhada por este distrito anatômico, o qual recebe projeções neurais que partem da AHL e NP e complexo motor do vago. Vale ressaltar ainda que eferências do BSTL projetam-se até o NTS e NP (DONG e SWANSON, 2003; MOGA et al., 1989), regiões do tronco cerebral primária e secundária, respectivamente, responsáveis por transmitir informação gustatória. O sinal gustatório, em roedores, é captado na cavidade oral e língua pelo NTS, o qual envia eferências ascendentes para o NP e, por fim, esta região projeta eferências para o tálamo, regiões corticais e límbicas, incluindo o BST.

Outra evidência experimental fortalece o envolvimento do BST na modulação do comportamento ingestivo é a de que a administração de orexina A no AHL de ratos aumenta a expressão de cFos-imunoreativa em regiões a) límbicas, incluindo o BST, b) hipotalâmicas, ARC, núcleo paraventricular e c) tronco encefálico, núcleo do trato solitário. Em resumo, parece que a via orexinérgica da AHL afeta áreas conhecidas por regular o consumo de alimento no hipotálamo, sistema límbico e tronco cerebral (MULLETT et al., 2000). A redução no consumo de alimento foi observada em experimentos com ratos mantidos em jejum após a administração de CRF no BST, efeito revertido com o pré-tratamento com nociceptina/orfanina FQ (N/FQ), peptídeo opióide relacionado à dinorfina. (CICCOCIOPPO et al., 2003). Estudos baseados em registros eletrofisiológicos realizados por Cheng-Shu e Young (2006) sugerem que existam neurônios gustatórios no NP que estão sob influência do BST e que as projeções descendentes do BST para o NP são exclusivamente inibitórias (gabaérgicas).

Baseado em tais evidências podemos sugerir que o circuito glutamatérgico no BSTL exerça controle sobre o comportamento ingestivo em pombos, tendo em vista que o bloqueio de receptores do tipo AMPA-kainato no BSTL reduziu consumo de alimento.

A microinjeção da menor dose de MK-801 no BSTL ocasionou efeito dipsogênico em pombos sem restrição prévia de água, esta resposta fisiológica corrobora com os resultados de pesquisas que postulam que o BST é uma região que modula a ingestão de água. Zardetto-Smith et al. (1994) sugerem que a AMI central e BST são estações que concentram aferências que controlam o consumo de sódio. Ratos com lesões eletrolíticas na AMI central e BST reduziram a ingestão de água com 2% de cloreto de sódio após depleção ocasionada pela administração de

furosemida ou yohimbine, antagonista de receptor  $\alpha$ -adrenérgico. Geerling e Loewy (2008) da mesma forma sugerem baseados em estudos de neuroanatomia que o BSTL modula a homeostase de fluídos e sódio. Para tanto, esta estrutura recebe aferência direta de neurônios sensíveis à angiotensina II oriundas do órgão subfornical e OVLT (SUNN et al., 2003), os quais são alvos de uma densa projeção aferente de neurônios do NTS. Esta projeção origina-se de um grupo de neurônios que co-expressam receptores mineralocorticóides e a enzima desidrogenase hidroxisteróide tipo 2 (HSD2), que torna as células sensíveis à aldosterona. Os neurônios HSD2 projetam-se para uma região restrita do BSTL, denominada sub-núcleo fusiforme (DONG et al., 2001; GEERLING e LOEWY, 2006), o qual contém uma das maiores concentrações de norepinefrina do SNC (TERENZI, INGRAM, 1995). O grupo neuronal sensível à aldosterona no NTS é seletivamente ativado pela depleção de sódio e por neurônios noradrenérgicos A2, que por sua vez são ativados por estímulos viscerais, fatores imunológicos e de estresse (SHIN et al., 2008). Em pombos saciados, a administração intramuscular de agonistas glutamatérgicos, NMDA e kainato, causou efeito dipsogênico e o pré-tratamento com o antagonista competitivo tipo NMDA, CGS 19755, reverteu este efeito em animais privados de água (BARON e WOODS, 1992). Desta forma, parece provável que a via glutamatérgica exerça modulação inibitória tônica sobre o consumo de água no BSTL de pombos, tendo em vista que a menor dose MK-801 foi capaz de elevar o consumo de água, a duração e a frequência do comportamento na primeira hora da sessão experimental, além de reduzir a latência para iniciar o comportamento.

Além de alterar o consumo de água, ambas as doses de MK-801 administradas no BSTL ocasionaram diminuição do comportamento de sonolência e elevação da exploração do ambiente, e ademais, a maior dose reduziu a locomoção. Nossa hipótese para elucidar a modificação do comportamento locomotor emerge de estudos, com ratos adultos, que postulam que o BSTL apresenta uma densa projeção de eferências para substância innominata, que por sua vez exerce influência importante na função motora, e envia projeções para região locomotora mesencefálica (substância periaqueductal, formação reticular e núcleo tegmental pedunculopontino) (DONG et al., 2001; SWANSON et al., 1984; MOGENSEN et al., 1985). Estes distritos representam um pólo neuronal que modula e inicia o comportamento de locomoção. Vale destacar que a orexina é um peptídeo expresso em neurônios do BST, que eleva o tônus simpático (HAGAN et al., 1999), nível de CRF (HAGAN et al., 1999), taxa metabólica (LUBKIN e STRICER-KRONGRAD, 1998), ingestão de alimento (SAKURAI et al., 1999) e atividade locomotora em mamíferos

(NAKAMURA et al., 2000). Desta forma, parece provável que o bloqueio de receptores do tipo NMDA no BSTL desencadeou hipolocomoção e o aumento do tônus simpático via transmissão glutamatérgica impediu a manifestação do comportamento de sonolência, facilitando desta forma o comportamento de vigília.

É importante destacar que receptores glutamatérgicos do tipo NMDA possivelmente existentes no NtA exerçam controle da ingestão de água de pombos, no entanto, parecem não estar envolvidos no controle do comportamento alimentar. O aumento na ingestão de água 1 h e 2 h após a injeção da menor dose de MK-801 no NtA, de animais alimentados *ad libitum* e com água à vontade, permite sugerir que receptores glutamatérgicos do tipo NMDA encontrados nesta região medeiam a atividade tônica inibitória que influencia o consumo hídrico em pombos. Em mamíferos, o núcleo amigdalóide central participa das vias centrais que regulam o balanço hidroeletrólítico (GELSEMA et al., 1987; GENTL et al.; GALAVERNA et al., 1992; ZARDETTO-SMITH et al., 1994; GODINO et al., 2005; MARGATHO et al.; 2008; MARGATHO et al., 2009; WIEROŃKA et al., 2004; SYNNYAH et al., 2003), e receptores glutamatérgicos podem estar envolvidos nesta função. De fato, microinjeções de glutamato na área amigdalóide central e medial desencadearam elevação na taxa de disparos de neurônios sensíveis à angiotensina II na área hipotalâmica anterior (HAGIWARA et al., 2005). Resumindo, é possível sugerir que o NtA desempenhe controle da ingestão de água de forma parcialmente comparável ao encontrado na amígdala de mamíferos e que a via glutamatérgica esteja envolvida por meio de receptores do tipo NMDA.

Uma vez que os comportamentos de ingestão de alimento e não-ingestivos registrados neste estudo não foram modificados após a microinjeção de antagonista glutamatérgico do tipo NMDA no NtA, os efeitos de aumento no consumo de água após a administração de MK-801 não podem ser atribuídos ao consumo de alimento, a mudanças na atividade motora e a outros comportamentos não-ingestivos. Além disso, a administração de GR 46611, antagonista de receptor 5-HT<sub>1b</sub>, no NtA de pombos, alimentados *ad libitum* e sem restrição prévia de água, desencadeou efeito dipsogênico ao longo de três horas, vale destacar que o consumo hídrico dobrou de 6,9 ml para 12,2 ml. Estes dados permitem sugerir que a via serotoninérgica do NtA de pombos exerça modulação sobre a ingestão de água, além da via glutamatérgica identificada neste estudo (CAMPANELLA et al., 2009).

Evidências oriundas dos experimentos desenvolvidos neste trabalho direcionam para um efeito hipofágico na 2ª h após a microinjeção da menor dose do antagonista tipo AMPA-kainato no NtA, indicando desta forma, possível modulação glutamatérgica do comportamento ingestivo em pombos. Por outro lado, esses achados permitem sugerir que aferências glutamatérgicas localizadas no NtA controlam sinais que influenciam o término espontâneo da ingestão de alimentos. Evidências na literatura mostram que o número de células imunoreativas para proteína FOS aumenta no núcleo central da AMI de mamíferos após a administração intraperitoneal de peptídeos anorexígenos, como CCK-8 ou amilina (KING et al., 1993; FRASER e DAVISON, 1992; LUCKMAN, 1992; OLSON et al., 1993; RINAMAN, 2003; RINAMAN et al., 1994b; RINAMAN et al., 1993c; VERBALIS et al., 1991; ZITTEL et al., 1999; ROWLAND E RICHMOND, 1999; ROWLAND et al., 1997). Como a CCK e a amilina são peptídeos que desencadeiam o término da ingestão, nós podemos sugerir então que receptores AMPA-kainato, localizados no NtA, poderiam mediar os sinais gastrointestinais de saciedade, mais tardiamente, em pombos.

Em mamíferos, a microdiálise reversa com NMDA e *fluorogold* identificou a existência de eferências da AMI medial para regiões do hipotálamo reconhecidas por modularem o comportamento ingestivo via neurotransmissão glutamatérgica (DUVA et al., 2005). Além da modulação da ingestão de alimento, a AMI medial parece controlar o peso corporal em situações de estresse em mamíferos. Em experimentos com ratas, King et al. (2003) demonstraram que lesões eletrofisiológicas bilaterais da AMI medial ocasionaram importante hiperfagia e obesidade, enquanto, ratos submetidos à lesão bilateral na AMI medial com ácido ibotênico e a eventos estressantes crônicos apresentaram importante redução no ganho de peso corporal (SOLOMON et al., 2010). Em resumo, diferentes metodologias de pesquisa demonstraram que a AMI medial de mamíferos é possivelmente um distrito do SNC responsável por modular o consumo de alimento e peso corporal. Nossos dados apontam que em aves, a região homóloga à AMI medial de mamíferos, o NtA parece modular o comportamento ingestivo via transmissão glutamatérgica, por meio de receptores do tipo AMPA-kainato.

Ainda assim é importante destacar que não houve efeito sobre a ingestão de água e que a dose mais alta de DNQX provocou um discreto aumento no tempo gasto no comedouro, mas nenhum impacto sobre a quantidade de alimento ingerido ao longo do período de 3 h. A atividade locomotora foi reduzida após a microinjeção da maior dose de DNQX, sem alterar os demais

comportamentos não ingestivos. Em ratos, a administração bilateral de 1  $\mu$ g de DNQX na área tegmental ventral aumentou a atividade locomotora. A resposta foi revertida com o pré-tratamento com haloperidol (0,5 mg/kg, via subcutânea), bloqueador do receptor dopaminérgico. Esses resultados demonstraram que a ativação de receptores dopaminérgicos é necessária para expressão da atividade locomotora desencadeada pelo DNQX (DALIA et al., 1996). Por outro lado, a microinjeção de DNQX no Nac de ratos ocasionou redução da atividade locomotora observada após o tratamento com MK-801. A hiperlocomoção observada após o bloqueio de receptores NMDA depende da ativação de receptores do tipo AMPA-kainato no Nac (WILLINS et al., 1996).

## 7 CONCLUSÃO

- a) A injeção da maior dose de DNQX no AI causou efeito hiperfágico na 3ª hora e manteve inalterado o comportamento de ingestão de água. Este resultado evidencia que os receptores AMPA-kainato parecem modular os sinais de saciedade e saciação de forma mais tardia; além de mostrar que os circuitos glutamatérgicos do AI não participam do controle do consumo hídrico.
- b) O bloqueio de receptores NMDA no AI induzido pela menor dose de MK-801, elevou o consumo de alimento na 2ª e 3ª hora da mesma forma a duração e a frequência da resposta de ingestão de alimento. A quantidade de água ingerida aumentou ao longo das 3 horas após a injeção do antagonista NMDA no AI, no entanto, a duração, frequência de exibição bem como a latência para iniciar esse comportamento mantiveram-se inalteradas ao longo da sessão experimental. Esses dados sugerem que a transmissão glutamatérgica exerce modulação tônica inibitória sobre o consumo de alimento e água no AI;
- c) A hiperfagia observada na 2ª e 3ª após a administração da menor dose MK-801 no AI pode ter desencadeado o aumento na ingestão de água na 2ª e 3ª hora;
- d) O tratamento com a menor dose de DNQX no BSTL provocou efeito hipofágico na 2ª hora após a injeção. O consumo de água aumentou na 1ª após a injeção da menor dose de MK-801 acompanhado por elevação na duração e na frequência de exibição de ingestão hídrica bem como por uma redução na latência para iniciar esse comportamento. Esses dados possibilitam sugerir que a transmissão glutamatérgica exerce um efeito tônico inibitório sobre o a ingestão de água;
- e) A administração da menor dose de DNQX no NtA causou efeito hipofágico na 2ª hora de observação comportamental. Por outro lado, a injeção da menor dose de MK-801 no NtA aumentou o consumo de água na 1ª e 2ª hora da sessão experimental. A duração, a frequência e latência para iniciar o comportamento de ingestão hídrica não foram afetadas

pelo tratamento com MK-801 no NtA. Estes efeitos permitem sugerir que a transmissão glutamatérgica no NtA desempenhe controle tônico sobre o consumo de água.

- f)** Os efeitos de elevação ou redução no consumo de alimento ou água, encontrados na 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> hora, não foram identificados em 24 horas em nenhum distrito encefálico ou com a injeção das diferentes drogas estudadas.



## REFERÊNCIAS

- ALDEN, M.; BESSON, J.M.; BERNARD, J.F. Organization of the efferent projections from the pontine parabrachial area to the bed nucleus of the stria terminalis and neighboring regions: a PHA-L study in the rat. **Journal Comparative Neurology**, v. 341, p. 289-314, 1994.
- ALHEID, G.F. et al. The neuronal organization of the supracapsular part of the stria terminalis in the rat: the dorsal component of the extended amygdala. **Neuroscience**, v. 84, p. 967-996, 1998.
- ANAND, B.K.; BROBECK, J.R. Localization of a “feeding center” in the hypothalamus of the rat. **Proceeding Society Experimental Biology Medicine**, v. 77, p. 323-324, 1951.
- AOKI, N. et al. Neural correlates of memorized and cued movements in archistriatum of domestic chick. **European Journal Neuroscience**, v. 17, p.1935-1946, 2003.
- AOKI, N.; CSILLAG, A.; MATSUSHIMA, T. Localized lesions of arcopallium intermedium of the lateral forebrain caused a handling-cost aversion in the domestic chick performing a binary choice task. **European Journal of Neuroscience**, v. 24, p.2314-2326, 2006.
- ATOJI, Y.; SAITO, S.; WILD, J.M. Fiber connections of the compact division of the posterior pallial amygdale and lateral part of the bed nucleus of the stria terminalis in the pigeons (*Columba livia*). **Journal Comparative Neurology**, v. 499, p.161-82, 2006.
- BARON, S.P.; WOODS, J.H. Dipsogenic effects of excitatory amino acid agonists in pigeons. **Journal Pharmacology Experimental Therap**, v. 264, p. 918-921, 1993.
- BENOIT, S. et al. CNS melanocortin system involvement in the regulation of food intake. **Hormones and Behavior**, v. 37, p. 299-305, 2000.
- BERNARDIS, L.L., BELLINGER, L.L. The lateral hypothalamic area revisited: neuroanatomy, body weight regulation, neuroendocrinology and metabolism. **Neuroscience Biobehaviour**, v. 17, p.141-193, 1993.
- BERTHOUD, H.R. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. **Neuroscience Biobehavioral Reviews**, v. 26, p. 393-428, 2002.
- BERTHOUD, H.R. Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance. **Physiology and Behavior**, v. 81: 781-93, 2004.
- BERTHOUD, H.R. Interactions between the “cognitive” and “metabolic” brain in the control of food intake. **Physiology Behavior**, v. 91, p. 486-98, 2007.

- BERTHOUD, H.R. The vagus nerve, food intake and obesity. **Regulatory Peptides**, v. 149, p. 15-25, 2008.
- BIEBERMANN, H. et al. A role for beta-melanocyte-stimulating hormone in human body-weight regulation. **Cell Metabolism**, v. 3, p. 141-146, 2006.
- BINGHAM, N.C. et al. Selective loss of leptin receptors in the ventromedial hypothalamic nucleus results in increased adiposity and a metabolic syndrome. **Endocrinology**, v. 149, p. 2138-2148, 2008.
- BISAGA, A.; DANYSZ, W.; FOLTIN, R.W. Antagonism of glutamatergic NMDA and mGLUR5 receptors decreases consumption of food in baboon model of binge-eating disorder. **European Neuropsychopharmacology**, v. 18, p. 794-802, 2008.
- BLEVINS, J.E.; BASKIN, D.G. Hypothalamic-brainstem circuits controlling eating. **Forum Nutrition**, v. 63, p.133-140, 2009.
- BURNS, G.A.; RITTER, R.C. The non-competitive NMDA antagonist MK-801 increases food intake in rats. **Pharmacology Biochemical Behavior**, v. 56, p.145-149, 1997.
- CAMPANELLA, L.C; SILVA, A.A.; GELLERT, D.S. et al. Tonic serotonergic control of ingestive behaviours in the pigeon (*Columba livia*): the role of the arcopallium. **Behavior Brain Research**, v. 205, p. 396-405, 2009.
- CANTERAS, N.S., SIMERLY, R.B., SWANSON, L.W. Organization of projections from the medial nucleus of the amygdale: a PHAL study in the rat. **Journal Comparative Neurology**, v. 360, p. 213-45, 1995.
- CHAPTINI, L.; PEIKIN, S. Neuroendocrine regulation of food intake. **Current Opinion Gastroenterology**, v. 24, p. 223-229, 2008.
- CHENG, M. et al. Nucleus taenia of the amygdale of birds: anatomical and functional studies in ring doves (*streptopelia risoria*) and European starlings (*Sturnus vulgaris*). **Brain Behavior Evolution**, v. 53, p. 243-70, 1999.
- CHENG-SHU, L.; YOUNG, K.C. Efferent projection from the bed nucleus of the stria terminalis suppress activity of taste-responsive neurons in the hamster parabrachial nuclei. **American Journal Physiology Integrative Comparative Physiology**, v. 291, p. 914-926, 2006.
- CONE, R.D. et al. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. **International Journal Related Metabolism Disorders**, v.25, p. 63-67, 2001.
- COTMAN, C.W. et al. Excitatory amino acid neurotransmission. In: BLOOM, F.E.; KUPFER, D.J. **Psychopharmacology: the fourth generation of progress**. New York: Raven Press, 1995. p. 75-85.

- COWLEY, M.A. et al. Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat. **Neuron**, v. 411, p. 480-484, 2001.
- CSILLAG, A.; SZÉKELY, A.D.; DAVIES, D.C. Termination pattern of medial hyperstriatum ventrale efferents in the archistriatum of the domestic chick. **Journal Comparative Neurology**, v. 348, p. 394-402, 1994.
- CURTIS, D. R.; PHILLIS, J.W.; WATKINS, J.C. Chemical excitation of spinal neurones. **Nature**, v. 183, p. 611-612, 1959.
- DALIA, A.; URETSKY, N.J.; WALLACE, L.J. Induction of locomotor activity by the glutamate antagonist DNQX injected into the ventral tegmental area. **Brain Research**, v. 728, p. 209-14, 1996.
- DAVIES, D.C. et al. Efferent connections of the domestic chick archistriatum: a Phaseolus lectin anterograde tracing study. **Journal Comparative Neurology**, v. 389, p. 679-93, 1997.
- DAVIS, M.; SHI, C. The extended amygdala: are the central nucleus of the amygdala and bed nucleus of stria terminalis differentially involved in fear versus anxiety? **Annual New York Academy Science**, v. 877, p. 281-291, 1999.
- DELGADO, J.M.; ANAND, B.K. Increase of food intake induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus. **American Journal Physiology**, v. 172, p. 162-168, 1953
- DOANE, D.F. et al. Orexin-induced feeding requires NMDA receptor activation in the perifornical region of the lateral hypothalamus. **American Journal Physiology Regulated Integrative Comparative Physiology**, v. 293, p. 1022–1016, 2007.
- DONG, H.W. et al. Basic organization of projections from the oval and fusiform nuclei of the bed nuclei of the stria terminalis in adult rat brain. **Journal Comparative Neurology**, v. 436, p. 430-455, 2001.
- DONG, H.W.; SWANSON, L.W. Projections from the rhomboid nucleus of the bed nuclei of the stria terminalis: implications for cerebral hemisphere regulation of ingestive behaviors. **Journal Comparative Neurology**, v. 463, p. 434-472, 2003.
- DUVA, M.A. et al. Origins of lateral hypothalamic afferents associated with N-methyl-D-aspartic acid-elicited eating using reverse microdialysis of NMDA and Fluorogold. **Neuroscience Research**, v. 52, p. 95-106, 2005.
- ERB, S.; STEWART, J. The role for the bed nucleus of the stria terminalis, but not the amygdala, in the effects of corticotrophin-releasing factor on stress-induced reinstatement of cocaine seeking. **Journal Neuroscience**, v. 35, p.1-6, 1999.
- FITZSIMONS, J.T. Angiotensin, thirst and sodium appetite. **Physiology Review**, v. 78, p. 583-686, 1998.

- GAO, Q.; HORVATH, T.L. Neurobiology of feeding and energy expenditure. **Annual Review Neuroscience**, v. 30, p. 367-98, 2007.
- GEERLING, J.C.; LOEWY, A.D. Central regulation of sodium appetite. **Experimental Physiology**, v. 93, p. 177-209, 2008.
- GIBBS, M.E. et al. Brain mechanisms, cognition and behaviour in birds. **Brain Research Bulletin**, v. 76, p. 167-69, 2008.
- GRILL, H.; SMITH, G. Cholecystokinin decreases sucrose intake in chronic decerebrate rats. **American Journal Physiology**, v. 254, p. 853-56, 1988.
- De GOBBI, J.I. et al. Non-NMDA receptors in the lateral parabrachial nucleus modulate sodium appetite. **Brain Research**, v. 1301, p. 44-51, 2009.
- GUARD, D.B. et al. Blockade of hindbrain NMDA receptors containing NR2 subunits increases sucrose intake. **American Journal Physiology Regulate Integrative Comparative Physiology**, v. 296, p. 921-928, 2009.
- HAGAN, J.J. et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. **The Proceedings of the National of Academy of Science of the United States of America**, v. 96, p. 1911-10916, 1999.
- HATFIELD, T. et al. Neurotoxic lesions of basolateral, but not central, amygdala interfere with Pavlovian second-order conditioning and reinforcer devaluation effects. **Journal Neuroscience**, v.16, p. 5256-5265, 1996.
- HAYASHI, T. Effects of sodium glutamate on the nervous systems. **Keio Journal of Medicine**, v. 3, p. 183-192, 1954.
- HEIMER, L. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. **American Journal Psychiatry**, v. 160, p. 1726-39, 2003.
- HETHRERINGTON, A.W.; RANSON, S.W. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. **The Anatomical Record**, v. 78, p. 149-172, 1940.
- HETTES, S.R. et al. Stimulation of lateral hypothalamic kainite receptors selectively elicits feeding behavior, **Brain Research**, v. 1184, p. 178-185, 2007.
- HORN, G. Visual imprinting and the neural mechanisms of recognition memory. **Trends Neuroscience**, v. 21, p. 300-5, 1998.
- JARVIS, E.D. et al. Avian brains and a new understanding of vertebrate brain evolution. **Nature Review Neuroscience**, v. 6, p. 151-9, 2005

JOHNSON, A.K.; THUNHORST, R.L. The neuroendocrinology of thirst and salt appetite, p. visceral sensory signals and mechanisms of central integration. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 18, p. 292-353, 1997.

JOHNSON, A.K. et. Al. The extended amygdale and salt appetite. **Ann New York Science**, v.877, p. 258-280, 1999.

KARTEN, H.J.; HODOS, W.A. **A stereotaxic Atlas of the brain of the pigeon (*Columba livia*)**. Baltimore, Maryland, p. Johns Hopkins Press, 1967.

KHAN, A.M. et al. Lateral hypothalamic signaling mechanisms underlying feeding stimulation, p. differential contributions Src family tyrosine kinases feeding triggered either by NMDA injection or by food deprivation. **Journal Neuroscience**. v. 24, n. 47, p. 10603-15, 2004.

KING, B.M. et. al. Posterodorsal amygdaloid lesions in rats, p. long-term effects on body weight. **Physiology Behavior**, v. 60, p. 1569-1571, 1996a.

KING, B.M; COOK, J.T.; DALLMAN, M.F. Hyperinsulinemia in rats with obesity-inducing amygdaloid lesions. **American Physiology Regulation Integrative Comparative Physiology**, v. 271, p. 1156-1159, 1996b.

KING, B.M. et al. Excessive weight gains in female rats with transactions of the stria terminalis. **Physiology and Behavior**, v. 78, p. 563-568, 2003a.

KING, B.M. et al. Obesity-inducing amygdale lesions, p. examination of anterograde degeneration and retrograde transport. **American Journal Physiology Integrative Comparative Physiology**, v. 284, p. 965-982, 2003b.

KLOK, M.D.; JAKOBSDOTTIR, S.; DRENT, M.L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans, p. a review. **Appetite Regulatory Peptides**, v. 8, p. 21-34, 2006.

LANUZA, E. et al. Distribution of CGRP-like immunoreactivity in the chick and quail brain. **Journal Comparative Neurology**, v. 421, p. 515-32, 2000.

LEE, S.M.; STANLEY, B.G. NMDA receptors mediate feeding elicited by neuropeptide Y in the lateral and perifornical hypothalamus. **Brain Research**, v. 1063, p. 1-8, 2005.

LI, C.S.; CHO, Y.K. Efferent projection from the bed nucleus of the stria terminalis suppresses activity of taste-responsive neurons in the hamster parabrachial nuclei. **American Journal Physiology Regulated Integrative Comparative Physiology**, v. 291, p. 914-26, 2003.

LÖSCHER, W.; BRANDT, C.; EBERT, U. Excessive weight gain in rats over extended kindling of the basolateral amygdala. **Neuroreporting**, v.14 (14), p. 1829-32, 2003.

LOWNDES, M., DAVIES, D.C. The effects of archistriatal lesions on one-trial passive avoidance learning in the chick. **European Journal Neuroscience**, v. 6, p. 525-30, 1994.

LUBKIN, M.; STRICKER-KRONGRAD, A. Independent feeding and metabolic actions of orexins in mice. **Biochemistry Biophysical Research Communication**, v. 253, p. 241-245, 1998.

LUCKMAN, S.M. Fos-like immunoreactivity in the brainstem of the rat following peripheral administration of cholecystokinin. **Journal Neuroendocrinology**, v. 4, p. 149–52, 1992.

MACEY, D.J. et al. Chronic cocaine selfadministration upregulates the norepinephrine transporter and alters functional activity in the bed nucleus of the stria terminalis of the rhesus monkey. **Journal Neuroscience**, v. 23, p. 12-16, 2003.

MARTINEZ-GARCÍA, F., MARTÍNEZ-MARCOS, A., LANUZA, E. The pallial amgdala of amniote vertebrates, p. Evolution of the concept, evolution of the structure. **Brain Research Bulletin**, v. 57, p. 463-469, 2002.

MATSUSHIMA, T.; KAWAMORI, A.I.; BEM-SOJKA, T. Neuro-economics in chicks, p. foraging choices based on amount, delay and cost. **Brain Research Bulletin**, v. 76, p. 245-252, 2008.

McKENNA, K.; THOMPSON, C. Osmoregulation in clinical disorders of thirst appreciation. **Clinical Endocrinology**, v. 49, p. 139-52, 1998.

McKINLEY, M.J. et al. Physiological and pathophysiological influences on thirst. **Physiology and Behavior**, v. 81, p. 795-803, 2004.

MOGA, M.M.; SAPER, C.B.; GRAY, T.S. Bed nucleus of the stria terminalis, p. cytoarchitecture, immunohistochemistry, and projection to the parabrachial nucleus in the rat. **Journal Comparative Neurology**, v. 283, p. 315-332, 1989.

MOGENSON, G.J.; SWANSON, L.W.; WU, M. Evidence that projections from substantia innominata to zona incerta and mesencephalic locomotor region contribute to locomotor activity. **Brain Research**, v. 334, p. 65–76, 1985.

MULLET, M.A. et al. Hypocretin I in the lateral hypothalamus activates key feeding-regulatory brains sites. **Neuroreport**, v. 11, p. 103-108, 2000.

MUNZBERG, H. Leptin-sinaling pathways and leptin resistance. **Forum Nutrition**, v. 63, p. 123-132, 2009.

MURPHY, K.G.; BLOOM, S.R. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. **Nature**, v.444, p. 854-859, 2006.

NA, E.S. et. al. The neural substrates of enhanced salt appetite after repeated sodium depletions. **Brain Research**, v.1171, p. 104-10, 2007.

NAKAMURA, T. Orexin-induced hyperlocomotion and stereotypy are mediated by the dopaminergic system. **Brain Research**, v. 873, p. 181-187, 2000.

NITABACH, M.N.; SCHLKIN, J.; EPSTEIN, A.N. The medial amygdale is part of a mineralocorticoid-sensitive circuit controlling NaCL intake in the rat. **Behavior Brain Research**, v. 35, p. 127-134, 1989.

NORGREN, R. Taste pathways to hypothalamus and amygdala. **Journal Comparative Neurology**, v. 166, p. 17-30, 1976.

OBARA, I. et al. Differential effects of chronic ethanol consumption and withdrawal on homer/glutamate receptor expression in subregions of the accumbens and amygdala of P rats. **Alcohol Clinical Experimental Research**, v. 33, p. 1924-1934, 2009.

OBICI, S. et al. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. **Nature Medicine**, v. 8, p. 1376-1382, 2002.

DE OLMOS, J. S.; HEIMER, L. The concepts of the ventral striatopallidal system and extend amygdale. **Annual New York Academic Science**, v. 877, p. 1-32, 1999.

OLSON, B.R., et al. C-Fos expression in rat brain and brain stem nuclei in response to treatments that alter food intake and gastric motility. **Molecular Cell Neuroscience**, v. 4, p. 93–106, 1993.

PARK, T.H.; CARR, K.D. Neuroanatomical patterns of fos-like immunoreactivity induced by a palatable meal and meal-paired environment in saline- and naltrexone-treated rats. **Brain Research**, v. 805, p. 169-80, 1998.

PETROVICH, G.D.; SWANSON, L.W. Projections from the lateral part of the central amygdalar nucleus to the postulated fear conditioning circuit. **Brain Research**, v. 763, p. 247-254, 1997.

PEYNON, C. et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. **Journal Neuroscience**, v. 18, p. 9996-10015, 1998.

PORTE, D.J. et al. Obesity, diabetes and the central nervous system. **Diabetologia**, v.41, p. 863-81, 1998.

REINER, A.; KARTEN, H.J. Comparison of olfactory bulb projections in pigeons and turtles. **Brain Behaviour Evolution**, v. 27, p. 11-27, 1985.

REINER, A. et al. Revised nomenclatura for avian telencephalon and some related brainstem nuclei. **The Journal for Comparative Neurology**, v. 473, p. 377-414, 2004.

REXFORD, S.A.; ANTWI, D.A. Brain regulation of appetite and satiety. **Endocrinology Metabolism Clinical North American**, v. 37, p. 811-823, 2008.

- RICHARD, S.; MARTÍNEZ-GARCÍA, F.; LANUZA, E. et al. Distribution of corticotropin-releasing factor-immunoreactive neurons in the central nervous system of the domestic chicken and Japanese quail. **Journal Comparative Neurology**, v. 469, p. 559-580, 2004.
- RINAMAN, L. Hindbrain noradrenergic lesions attenuate anorexia and alter central cFos expression in rats after gastric viscerosensory stimulation. **Journal Neuroscience**, v. 23, p. 10084–10092, 2003a.
- RINAMAN, L. et al. Distribution and neurochemical phenotypes of caudal medullary neurons activated to express c-Fos following peripheral administration of cholecystokinin. **Journal Comparative Neurology**, v. 338, p. 475–90, 1993b.
- RINAMAN, L. et al. Exogenous cholecystokinin activates c-Fos expression in medullary but not hypothalamic neurons in neonatal rats. **Development Brain Research**, v. 77, p. 140–145, 1994.
- ROLLINS, B.M.; KING, B.L. Amygdala-lesion obesity, p. what is the role of the various amygdaloid nuclei? **The American Journal of Physiology Regulatory Integrative Comparative Physiology**, v. 279, p. 1348-1356, 2000.
- ROLLINS, B. L. et al. Effects of amygdala lesions on body weight, conditioned taste aversion, and neophobia. **Physiology and Behavior**, v. 72, p. 735-42, 2001.
- ROLLINS, B.L.; STINES, S.G.; KING, B.M. Role of stria terminalis in food intake and body weight in rats. **Physiology and Behavior**, v. 89, p. 139-45, 2006.
- ROWLAND, N.E.; RICHMOND, R.M. Area postrema and the anorectic actions of dexfenfluramine and amylin. **Brain Research**, v. 820, p. 86-91, 1999.
- ROWLAND, N.E.; CREWS, E.C.; GENTRY, R.M. Comparison of Fos induced in rat brain GLP-1 and amylin. **Regulatory Peptides**, v. 71, p. 171-4, 1997.
- SAH, P. et al. The amygdaloid complex, p. anatomy and physiology. **Physiology Review**, v. 83, p. 803-34, 2003.
- SAKURAI, T. et al. Structure and function of human prepro-orexin gene. **Journal Biology Chemistry**, v. 274, p. 17771-17776, 1999.
- SAKURAI, T. et al. Orexins and orexin receptors, p. a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. **Cell**, v. 92, p. 1-696, 1998.
- SCALIA, F.; WINANS, S.S. The differential projections of the olfactory bulb and accessory olfactory bulb in mammals. **Journal Comparative Neurology**, v. 161, p. 31-55, 1975.
- SCHWARTZ, M.W. Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. **Endocrinology**, v. 130, p. 3608-3616, 1992.



- SCHWARTZ, M.W. et al. Central nervous system control of food intake. **Nature**, v.404, p. 661-71, 2000.
- SHIN, J.W.; GEERLING, J.C.; LOEWY, A.D. Inputs to the ventrolateral bed nucleus of the stria terminalis. **Journal Comparative Neurology**, v.511, p. 628-57, 2008.
- SILVA, A.A.; MARINO-NETO, J.; PASCHOALINI, M.A. Feeding induced by microinjection of NMDA and AMPA-kainate receptor antagonists into ventral striatal and ventral pallidal areas of the pigeon. **Brain Research**, v. 966, p. 76-83, 2003.
- SILVA, A.A. et al. Ingestive effects of NMDA and AMPA-kainate receptor antagonists into the Lateral Hypothalamus of pigeons (*Columba livia*). **Brain Research**, v.1115, p. 75-82, 2006.
- SIMPSON, K.A.; MARTIN, N.M.; BLOOM, S.R. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 53, p. 120-28, 2009.
- SIPOLS, A.J.; BASKIN, D.G.; SCHWARTZ, M.W. Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. **Diabetes**, v. 44, p. 147-151, 1995.
- SKOFITSCH, G.; JACOBOWITZ, D.M.; ZAMIR, N. Immunohistochemical localization of a melanin concentrating hormone-like peptide in the rat. **Brain Research Bulletin**, v. 15, p. 635-649, 1985.
- SMALL, D.M. et al. Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. **Neuron**, v. 47, p. 593-605, 2005.
- SMEETS, P.A. et al. Effects of satiety on brain activation during chocolate tasting in men and women. **American Journal Clinical Nutrition**, v. 83, p. 1297-1305, 2006.
- SOLOMON, M.B. et al. The medial amygdala modulates body weight but not neuroendocrine responses to chronic stress. **Journal Neuroscience**, v. 22, p. 13-23, 2010.
- STANLEY, B.G. et al. Lateral hypothalamic injections of glutamate, kainic acid, D,L- $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid or N-methyl-D-aspartic acid rapidly elicit intense transient eating in rats. **Brain Research**, v. 613, p. 88-95, 1993a.
- STANLEY, B.G. et al. The lateral hypothalamus, p. a primary site mediating excitatory amino acid – elicited eating. **Brain Research**, v. 630, p. 41-49, 1993b.
- STANLEY, B.G. et al. Lateral hypothalamic NMDA receptors and glutamate as physiological mediators of eating and weight control. **American Journal Physiology**, v. 270, p. 443-449, 1996.

- SUNN, N.; MCKINLEY, M.J.; OLDFIELD, B.J. Circulation angiotensin II activates neurons in circumventricular organs of the lamina terminalis that project to bed nucleus of the stria terminalis. **Journal Neuroendocrinology**, v. 15, p. 725-731, 2003.
- SYNNAYAH, P. et al. The effect of urocortin on ingestive behaviours and brain Fos immunoreactivity in mice. **European Journal Neuroscience**, v. 18, p. 373-82, 2003.
- SWANSON, L.W. et al. Evidence for a projection from the lateral preoptic area and substantia innominata to the 'mesencephalic locomotor region' in the rat. **Brain Research**, v. 295, p.161–178, 1984.
- SWANSON, L.W.; PETROVICH, G.D. What is the amygdala? **Trends Neuroscience**, v. 21, p. 323-331, 1998.
- TERENZI, M.C.; INGRAM, C.D. A combined immunocytochemical and retrograde tracing study of noradrenergic connections between the caudal medulla and bed nuclei of the stria terminalis. **Brain Research**, v. 672, p. 289-97, 1995.
- TRITOS, N.A. et al. Characterization of melanin concentrating hormone and preproorexin expression in the murine hypothalamus. **Brain Research**, v. 895, p. 160-66, 2001.
- UNGER, J.W.; LIVINGSTON, A.M.; MOSS, A.M. Insulin receptors in the central nervous systems, p. localization, signalling, mechanisms and functional aspects. **Progress in Neurobiology**, v. 36, p. 343-362, 1991.
- VERBALIS, J.G. et al. Cholecystokinin activates c-Fos expression in hypothalamic oxytocin and corticotropin-releasing hormone neurons. **Journal Neuroendocrinology**, v. 3, p. 205–13, 1991.
- ZARDETTO-SMITH, A.M.; BELTZ, T.G.; JOHNSON A.K. Role of the central nucleus of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis in experimentally-induced sal appetite. **Brain Research**, v. 645, p. 123-34, 1994.
- ZENI, S. et al. Glutamatergic control of food intake in pigeons, p. effects of central injections of glutamate, NMDA, and AMPA receptor agonists and antagonists. **Pharmacology Biochemistry Behaviour**, v. 65, p. 67-74, 2000.
- ZHANG, D.M.; EPSTEIN, A.N.; SHULKIN, J. Medial region of the amygdala, p. involvement in adrenal-steroid-induced salt appetite. **Brain Research**, v.600, p. 20-26, 1993.
- ZITTEL, T.T. et al. C-fos protein expression in the nucleus of the solitary tract correlates with cholecystokinin dose injected and food intake in rats. **Brain Research**, v. 846, p.1–11, 1999.
- WATTS, A.G. Understanding the neural control of ingestive behaviors, p. helping to separate cause from effect with dehydration-associated anorexia. **Hormonal Behavior**, v. 37, p. 261-83, 2000.

- WIEROŃSKA, JM. et al. Intraamygdaloid administration of BIBO 3304 increases water intake and extends anxiolytic effects. **Polish Journal Pharmacology**, v. 56, p. 867-70, 2004
- WILD, J.M.; ARENDS, J.J.; ZEIGLER, H.P. Projections of the parabrachial nucleus in the pigeon (*Columba livia*). **Journal Comparative Neurology**, v. 293, p. 499-523, 1993.
- WILLINS, D.L.; NARAYANAN, S.; URETSKY, N.J. The role of dopamine and AMPA/kainite receptors in the nucleus accumbens in the hypermotility response to MK-801. **Pharmacology Biochemical Behavior**, v. 46, p. 881-7, 1993.
- WOODS, S.C.; D'ALESSIO, D.A. Central control of body weight and appetite. **Journal Clinical Endocrinology Metabolism**, v. 93, p. 37-50, 2008.
- YAMAMOTO, K. et. al. Subpallial amygdale and nucleus taeniae in birds resemble extended amygdale and medial amygdale in mammals in their expression of markers of regional identity. **Brain Research Bulletin**, v. 66, p. 341-7, 2005.
- YASOSHIMA, Y.; MORIMOTO, T.; YAMAMOTO, T. Different disruptive effects on the acquisition and expression of conditioned taste aversion by blockades of amygdalar ionotropic and metabotropic glutamatergic receptor subtypes in rats. **Brain Research**, v. 869, p. 15-24, 2000.

**ANEXOS**

**a) Artigos Publicados.**

**b) Artigo em co-autoria**