

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
MESTRADO EM NEUROCIÊNCIAS E COMPORTAMENTO

PARTICIPAÇÃO DO GLUTAMATO MONOSSÓDICO NO
CONTROLE CENTRAL DA INGESTÃO DE ALIMENTO EM
POMBOS (*Columba livia*)

LÚCIA ANDRÉIA ZANETTE RAMOS ZENI

FLORIANÓPOLIS, 1997.

LÚCIA ANDRÉIA ZANETTE RAMOS ZENI

**PARTICIPAÇÃO DO GLUTAMATO MONOSSÓDICO NO
CONTROLE CENTRAL DA INGESTÃO DE ALIMENTO EM
POMBOS (*Columba livia*)**

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

Orientador: Profa. Dra. *Marta Aparecida Paschoalini*

FLORIANÓPOLIS, 1997.

FICHA CATALOGRÁFICA

ZENI, Lúcia Andréia Zanette Ramos. **Participação do glutamato monossódico no controle central da ingestão de alimento em pombos (*Columba livia*)**. Florianópolis, 1997. 77p. Dissertação (Mestrado em Neurociências e Comportamento) - Curso Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento, Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientador: Profª. Dra. Marta Aparecida Paschoalini

Defesa: 18/11/1997

Investigação dos efeitos da injeção intracerebroventricular (i.c.v) de glutamato (GLU) sobre a quantidade de alimento ingerido em pombos domésticos saciados ou realimentados após jejum de 24 horas, e determinação dos subtipos de receptores glutamatérgicos envolvidos na regulação da alimentação. A injeção de todas as doses de GLU (50, 150, 300 e 600 nmol) provocaram redução na quantidade de alimento ingerido. No entanto, esse resultado não foi evidente nos animais tratados *ad libitum*. A avaliação dos subtipos de receptores glutamatérgicos envolvidos na redução da ingestão de alimento, induzida pelo GLU, mostra apenas que os agonistas ionotrópicos tipo NMDA e AMPA, mas não os metabotrópico e kainato, participam na mediação do efeito hipofágico desse aminoácido excitatório. Nossos dados indicam que os elementos glutamatérgicos envolvidos no controle da alimentação parecem ser diferentes em pombos e mamíferos. Em pombos o controle da alimentação parece incluir apenas circuitos glutamatérgicos que induzem a saciedade e ao término da alimentação.

Palavras-chave: glutamato monossódico, ingestão de alimento, pombos, aves.

“PARTICIPAÇÃO DO GLUTAMATO MONOSSÓDICO NO CONTROLE CENTRAL DA INGESTÃO DE ALIMENTOS EM POMBOS (*Columba livia*)”.

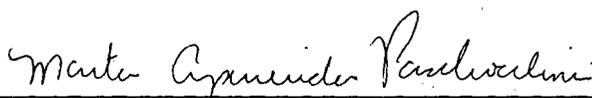
LÚCIA ANDRÉIA ZANETTE RAMOS ZENI

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de

MESTRE EM NEUROCIÊNCIAS E COMPORTAMENTO

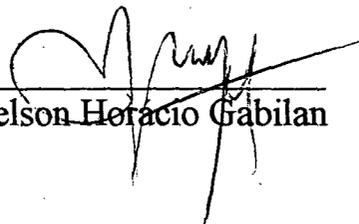
na área de Neurofisiologia e Comportamento Aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento.

Orientador



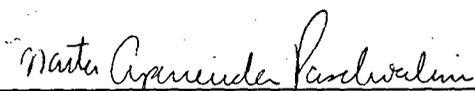
Marta Aparecida Paschoalini

Coordenador do Curso

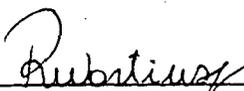


Nelson Heracio Gabilan

Banca Examinadora



Marta Aparecida Paschoalini (Presidente)



Regina Lúcia Martins Fagundes



José Marino Neto

*"Ensinar é mostrar que é possível
Aprender é tornar possível a si
próprio".*

Paulo Coelho

Ao meu inesquecível pai: José Moacyr.

*À minha mãe, Lorena, e aos meus irmãos,
pelo amor que sempre nos uniu.*

*Ao Carlos Eduardo, pelo carinho e
compreensão, e por compartilhar meus
sonhos e projetos de vida.*

*À Profa. Marta Aparecida Paschoalini,
meu especial agradecimento pela
orientação, exemplo de capacidade e
amizade durante todo o curso e no presente
trabalho.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. *José Marino Neto* pelas valiosas contribuições durante o desenvolvimento deste trabalho.

À Profa. Dra. *Regina Lúcia Martins Fagundes* pela amizade e excelentes sugestões.

Aos colegas e amigos do *Departamento de Nutrição*, CCS-UFSC, em especial aos Profs. das áreas de Nutrição em Saúde Pública e Nutrição Clínica, pelo incentivo constante.

Ao amigo *Sérgio Murilo Steffens* pelo convívio.

Ao Sr. *João Francisco Vaz Sepetiba* pela revisão ortográfica.

À Profa. *Denise de Mesquita Corrêa* pela versão do resumo em inglês.

Aos *Funcionários do Laboratório de Fisiologia*, CCB-UFSC, pelo auxílio e ensinamentos técnicos durante a fase experimental.

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

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

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	iv
INTRODUÇÃO	1
MATERIAL E MÉTODOS	14
1. ANIMAIS.....	15
2. IMPLANTAÇÃO DE CÂNULAS-GUIA NO VENTRÍCULO CEREBRAL LATERAL.....	15
2.1. Cirurgia.....	15
2.2. As cânulas-guia.....	16
3. ESQUEMA ALIMENTAR.....	17
4. INJEÇÃO INTRACEREBROVENTRICULAR.....	17
5. ESQUEMA EXPERIMENTAL.....	17
6. DROGAS ADMINISTRADAS NO VENTRÍCULO.....	18
7. REGISTRO COMPORTAMENTAL.....	19
8. REGISTRO ALIMENTAR.....	20
9. INJEÇÃO DE ADRENALINA.....	21
10. HISTOLOGIA.....	21
11. ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	22
RESULTADOS	23
1. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V DE GLU EM POMBOS ALIMENTADOS <i>AD LIBITUM</i>	24
2. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V DE GLU EM POMBOS APÓS JEJUM DE 24 HORAS.....	27
3. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V DE NMDA EM POMBOS APÓS JEJUM DE 24 HORAS.....	32
4. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V DE ÁCIDO KAÍNICO EM POMBOS APÓS JEJUM DE 24 HORAS.....	37
5. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V DE AMPA EM POMBOS APÓS JEJUM DE 24 HORAS.....	41
6. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V DE ACPD EM POMBOS APÓS JEJUM DE 24 HORAS.....	46
7. AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DE SISTEMAS ADRENÉRGICOS CIRCUNVENTRICULARES APÓS O TRATAMENTO PRÉVIO COM GLU OU COM SEUS DIFERENTES AGONISTAS POR VIA I.C.V.....	51
DISCUSSÃO	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

RESUMO

O glutamato monossódico (GLU) é o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central, e está envolvido no controle neural da ingestão de alimento em muitas espécies de mamíferos. O hipotálamo lateral e ventromedial, bem como a área postrema e o núcleo arqueado foram identificados como sítios onde o GLU estimula o consumo de alimentos em mamíferos. A administração de antagonistas do GLU por via intraperitoneal ou na rafe mediana também estimula a ingestão de alimento. Em vertebrados não mamíferos, o papel desse aminoácido nos mecanismos reguladores da ingestão de alimento ainda não é bem conhecido. O presente trabalho teve por objetivo examinar os efeitos da injeção intracerebroventricular (i.c.v) de GLU na quantidade de alimento ingerido em pombos saciados ou realimentados após jejum de 24 horas, e determinar o tipo de receptor glutamatérgico possivelmente envolvido em tais efeitos. Pombos adultos (*Columba livia*), cronicamente implantados com cânulas no ventrículo lateral, saciados ou submetidos à privação de alimento por 24 horas receberam injeções (1 µl) de líquido artificial (veículo), GLU (50, 150, 300 e 600 nmol), NMDA (0,1 , 1, 4, 8 e 16 nmol), ácido kaínico (0,1 , 0,5 e 1 nmol), AMPA (0,1 , 1 , 4 e 8 nmol) e ACPD (0,1 , 1, 4, 8 e 16 nmol). Durante 1 hora após os tratamentos, registros comportamentais foram realizados por meio de observação direta e sistemática das posturas e movimentos corporais executados pelo animal. Ao final de 1 hora de observação, o consumo de alimento e água foi quantificado.

Os dados mostram que todas as doses de GLU injetadas por via i.c.v nos animais após privação alimentar provocaram redução na quantidade de comida ingerida e na duração desta resposta, mas somente a maior dose aumentou a latência para iniciar a

alimentação. No entanto, esse resultado não foi evidente nos animais alimentados *ad libitum*. A avaliação dos subtipos de receptores glutamatérgicos envolvidos na redução da ingestão de alimento, induzida pelo GLU, mostra que apenas os agonistas ionotrópicos tipo NMDA e AMPA, mas não os metabotrópicos e kainato, participam na mediação do efeito hipofágico desse aminoácido excitatório. O tratamento com as maiores doses de NMDA (4, 8 e 16 nmol) reduziu a quantidade de alimento ingerido, mas não alterou a duração ou a latência para iniciar esse comportamento. Já os experimentos realizados com o AMPA, mostraram que as doses menores (0,1 , 1 e 4 nmol) dessa substância reduziram a quantidade de alimento ingerido. Todas as doses de AMPA provocaram uma queda na duração, mas não na latência desse comportamento. O efeito hipofágico dessas substâncias parece não estar associado a ações inespecíficas, ou com outros sintomas de controle neural , uma vez que não houve outras alterações comportamentais observáveis após os tratamentos, a não ser aquelas vinculadas à ingestão de alimentos. Assim, os elementos glutamatérgicos envolvidos no controle da alimentação parecem ser diferentes em pombos e mamíferos. Em pombos, o controle da alimentação parece incluir apenas circuitos glutamatérgicos que induzem á saciedade e ao término da alimentação. Em mamíferos também podem existir elementos glutamatérgicos que provocam elevação no consumo de alimentos, somados aqueles que induzem a saciedade, quando ativados.

ABSTRACT

The monosodium glutamate (GLU) is the main excitatory neurotransmitter in the central nervous system, and it is involved in the neural control of food intake in many mammalian species. Lateral and ventromedial hypothalamus, as well as area postrema and arcuate nucleus were identified as sites where GLU elicits food intake in mammals. Intraperitoneal or median raphe administration of GLU also induces food intake. In non-mammalian vertebrates, the role of this amino acid in the mechanisms of food intake regulation remains largely unknown. The present study was designed to examine the effects of intracerebroventricular (i.c.v) injection of GLU in the amount of food intake in food-satiated or 24-h food deprived pigeons, and determine the glutamatergic receptor type involved in such effects. Adult pigeons (*Columba livia*), chronically implanted with guide cannula in the lateral ventricle, food-satiated or 24-h food deprived received injections (1 μ l) of artificial cerebrospinal fluid (vehicle), GLU (50, 150, 300 and 600 nmol), NMDA (0,1 , 1, 4, 8 and 16 nmol), kainic acid (0,1 , 0,5 and 1 nmol), AMPA (0,1 , 1, 4 and 8 nmol) and ACPD (0,1 , 1, 4, 8 and 16 nmol). During 1 h following the treatments, behavioral testings were realized by direct and systematic observation of the posture and corporal movements executed by the animal. After 1 h of observation, the intake of food and water was measured.

The data show that all doses GLU i.c.v injected in the animals after food privation provoked reduction in the amount of food intake and in the duration of this response, but only the highest dose increased the latency to initiate feeding. However, this result was not evident in the *ad lib*-fed animals. The evaluation of the glutamatergic

receptors subtypes involved in the reduction of food intake, induced by the GLU, show that only the NMDA and AMPA ionotropic agonists, but not the metabotropics and kainate, participate in the mediation of the hypophagic effect of this excitatory amino acid. The treatment at the highest doses of NMDA (4, 8 and 16 nmol) decreased the amount of food ingested, but it did not alter the duration or the latency to initiate this behavior. On the other hand, the experiments carried out with AMPA showed that the lowest doses of AMPA (0,1, 1 and 4 nmol) of this substance decreased the amount of food intake. All doses of AMPA provoked a diminution in the duration, but not in the latency of this behavior. The hypophagic effect of these substances is unlikely to be due to an unspecific activation associated, or with other symptoms of neural control, since there was not any observable behavioral changes in the pigeons after the treatment, except those linked to food intake. Thus, the glutamatergic elements of these mechanisms are apparently different in pigeons and mammals. In pigeons, the food intake control seems to include only satiety eliciting glutamatergic circuits and the termination of feeding. In mammals, the food intake-eliciting glutamatergic elements could also exist, added those which induce satiety when activated.

INTRODUÇÃO

A regulação do comportamento alimentar é um processo complexo (Morley, 1987) e um requerimento básico para a sobrevivência de todos os animais (Kuenzel, 1994). O controle da ingestão de alimento parece ser mediado por vários fatores originados tanto do meio interno quanto do ambiente externo, os quais são integrados principalmente no hipotálamo para gerar o comportamento alimentar (Wandji e cols., 1988). Dessa forma, o controle dessa resposta pode ser considerado um sistema de retroalimentação com aferências que fornecem informações da periferia para o sistema nervoso central, e eferências que fornecem instruções adequadas do sistema nervoso central para a periferia, no sentido de estimular ou inibir a ingestão de alimento (Bray e Campfield, 1975; Bray, 1987; Bray e cols., 1989).

O consumo de alimentos é o estímulo mais eficaz para desencadear a saciedade. Le Magnen (1992) mostrou que, em ratos, a quantidade de alimento ingerido durante uma refeição está relacionada com a duração do intervalo pós-refeição, ou seja, grandes refeições produzem, em média, longa saciedade. Da mesma forma, Nicolaïdis e Rowland (1976) verificaram que a infusão intravenosa de calorias, como a glicose, reduz o consumo de alimentos e aumenta os intervalos entre as refeições. No entanto, quando comparada com a ingestão de nutrientes por via oral e gástrica, a eficiência de utilização e o poder de saciedade das calorias administradas por via intravenosa são menos eficazes. Esses e outros estudos demonstraram que os sistemas sensoriais em diferentes níveis (gustação, olfação, visão, ou estímulos de mecanorreceptores distribuídos pelo trato gastrointestinal) estão envolvidos na regulação da ingestão de alimento.

Além de alterações na motilidade gastrointestinal, existem outros fatores aferentes que modulam a ingestão de alimento durante sua digestão como: 1) hormônios liberados pelo trato gastrointestinal, entre eles a colecistocinina, a insulina, a amilina ou o glucagon e 2) sinais pós-ingestão desencadeados pelos substratos energéticos ou pelos produtos de seu metabolismo.

A colecistocinina tem sido implicada em múltiplas funções (Crawley e Corwin, 1994), como a estimulação da saciedade (Smith e Gibbs, 1979). Estudos mostraram que microinjeções de colecistocinina no núcleo paraventricular inibem o sistema alimentar noradrenérgico, que estimula a ingestão de alimento (McCaleb e Myers, 1980); entretanto, seu efeito sobre o consumo alimentar é maior quando combinada com estimulações relacionadas com a ingestão de alimento (oral, gástrica e duodenal) (Forsyth e cols., 1985; Cox, 1990; Schwartz e cols., 1991).

A insulina é um hormônio que normalmente apresenta um papel importante no metabolismo energético. Estudos verificaram que infusões crônicas intraperitoneal ou intracerebroventricular (i.c.v) de insulina causam reduções na ingestão de alimentos em ratos e primatas (Woods e cols., 1979; VanderWeele e cols., 1980; Plata-Salaman e cols., 1986), sendo que seus principais sítios de ação estão no núcleo hipotalâmico ventromedial e dorsomedial, núcleo paraventricular e núcleo arqueado (Mc Gowan e cols., 1992).

A amilina é um peptídeo que, geralmente, é co-liberado com a insulina das células beta do pâncreas em resposta à ingestão de alimento (Butler e cols., 1990). Estudos mostraram que a administração periférica de amilina diminui o consumo de nutrientes em ratos

(Lutz e cols., 1995), e que a maioria dos seus receptores no cérebro desses animais está no núcleo accumbens (Beaumont e cols., 1993).

O glucagon pancreático é conhecido por muitos anos como um agente saciador (Martin e Novin, 1977). Rowland e cols. (1996) mostraram que o sitio de ação desse hormônio é o fígado, pois quando injetado dentro da veia porta seu efeito hipofágico é mais potente, principalmente em ratos saciados, por apresentarem uma alta reserva energética neste órgão.

O mais recente hormônio descoberto, a leptina, representa um novo candidato envolvido com a regulação da ingestão de alimento. Essa substância é produzida pelo tecido adiposo de roedores e humanos, e sua administração, central ou periférica, em camundongos diminui a ingestão de alimento (Campfield e cols., 1995; Halaas e cols., 1995; Pelleymounter e cols., 1995).

Os sinais pós-ingestão provenientes dos substratos energéticos podem ajustar a ingestão de alimentos através de neurônios que acompanham a glicemia e alteram sua frequência de impulsos de acordo com a disponibilidade de glicose (Oomura e cols., 1974; Oomura, 1983). O início da alimentação pode estar associado a pequenas modificações na concentração de glicose no sangue, provavelmente, detectadas por esses neurônios cerebrais ou pelo fígado (Campfield e Smith, 1986). Estudos mostraram que, após a infusão intravenosa de glicose, ocorre redução no consumo de alimentos e aumento do intervalo entre as refeições (Nicolaidis e Rowland, 1976), e que a alimentação induzida pela hipoglicemia aguda (insulina) pode ser revertida através da infusão intravenosa de glicose

(Stricker e cols., 1977). A 2 desoxi-D-glicose, um análogo competitivo da glicose, diminui a utilização da glicose pela célula provocando citoglicopenia, e estimula a ingestão de alimento (Bellin e Ritter, 1981; Rowland e cols, 1985; Rowland, 1991). Esses dados podem ser inseridos dentro da hipótese glicostática da regulação da ingestão de alimento proposta por Mayer em 1955. De acordo com essa teoria, os animais sentiriam fome quando a glicemia estivesse baixa e estariam saciados quando os níveis de glicose sanguínea estivessem elevados.

Alterações no metabolismo de lipídios provocadas por inibidores da oxidação de ácidos graxos, como o mercaptoacetato ou metilpalmoxirato, promovem aumento no consumo de alimentos. Esse efeito é bloqueado quando há secção do nervo vago (Ritter e Taylor, 1990; Ritter e cols.; 1994).

Dentro do sistema nervoso central, as informações aferentes e eferentes, relacionadas com o controle do comportamento alimentar são transduzidas por intermédio da liberação de diversos neurotransmissores, entre eles estão incluídos os neuropeptídeos. A bombesina, peptídeo estruturalmente semelhante ao fator liberador de gastrina, quando injetada dentro do quarto ventrículo (Ladenheim e Ritter, 1988; Flynn, 1989), do núcleo do trato solitário (deBeaurepaire e Suaudeau, 1988; Johnston e Merali, 1988); do núcleo paraventricular (Willis e cols., 1984) e da área hipotalâmica lateral (Stuckey e Gibbs, 1982) de ratos estimula a saciedade.

O neuropeptídeo Y pode ser encontrado nos corpos celulares e axônios do núcleo paraventricular e hipotálamo perfornical. Sua ação é semelhante ao efeito induzido

pela noradrenalina, promovendo aumento da ingestão de alimento em ratos saciados (Clark e cols., 1984) e estimulando o apetite específico por carboidratos (Jhanwar-Uniyal e cols., 1993).

A galanina é outro neuropeptídeo, muito difundido no núcleo paraventricular (Levin e cols., 1987), que estimula o consumo de alimentos (Kyrkouli e cols., 1986, Rowland e cols., 1996). Estudos mostraram que a injeção de galanina no núcleo paraventricular, na área periventricular, no terceiro ventrículo e na amígdala causa hiperfagia em mamíferos (Kyrkouli e cols., 1990).

Da mesma forma, vários subtipos de receptores opiáceos parecem estar envolvidos na regulação da ingestão de alimento (Kuenzel, 1994; Rowland e cols., 1996). Estudos verificaram que a administração central de peptídeos opiáceos induz à ingestão de alimentos (Stanley e cols., 1988), e que os animais exibem uma preferência por ingerir gorduras e proteínas (Leibowitz, 1986; Morley, 1987; Romsos e cols., 1987).

Também foi demonstrado que o hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH) provoca aumento da ingestão de alimento em ratos (Vaccharino e cols., 1985; Feifel e Vaccharino, 1994). Estudos sugeriram que os sítios sensíveis à ação do GHRH estão dentro do hipotálamo ventromedial (Tanaka e cols., 1991) e anterior, no núcleo supraquiasmático (Rowland e cols., 1996) e na área pré-óptica medial, e não no núcleo paraventricular (Vaccharino e Hayward, 1988; Dickson e Vaccharino, 1990).

A ação do hormônio liberador de corticotropina (CRH) tem sido relacionada com o aumento periférico da atividade simpática (Bray, 1992). Estudos verificaram que

microinjeções de CRH diminuem o consumo de alimentos quando administradas no núcleo paraventricular, mas não no hipotálamo ventromedial, estriato, área hipotalâmica lateral ou globo pálido (Krahn e cols., 1984, 1988).

Além dos neuropeptídeos, a regulação da alimentação inclui as catecolaminas, que exercem um papel bastante importante no controle desse comportamento (Bray, 1992). Estudos mostraram que a injeção i.c.v ou intrahipotalâmica (hipotálamo medial) de noradrenalina ou de adrenalina aumenta a ingestão de alimentos em muitas espécies de mamíferos (Myers e Sharpe 1968; Myers e Yaksh, 1968; Antunes-Rodrigues e McCann, 1970; Leibowitz, 1975, 1980). Evidências na literatura mostram que a composição da dieta, as modificações na concentração sanguínea de glicose (Angel e Taranger, 1991; Levin e Planas, 1993) e a disponibilidade de insulina (Figlewicz e cols., 1993) e de nutrientes (Fernstrom e Fernstrom, 1995) afetam a liberação de catecolaminas pelo sistema nervoso central.

Em adição às catecolaminas, que estimulam a ingestão de alimento, os circuitos neurais que regulam o comportamento alimentar também parecem conter a serotonina, um neurotransmissor que diminui a consumo de alimento em mamíferos (Pollock e Rowland, 1981; Blundell, 1984; Leibowitz e Shor-Posner, 1986; Eberle-Wang e cols., 1993; Simansky, 1996), cujo principal sítio de ação parece ser o núcleo paraventricular (Rowland e cols., 1996).

Dois aminoácidos também apresentam efeitos sobre o comportamento alimentar, o γ aminobutírico (GABA) e o glutamato monossódico (GLU). Experimentos

mostraram que a administração de GABA dentro da área hipotalâmica lateral (Kelly e cols., 1977) ou de seu agonista muscimol por via i.c.v (Olgiati e cols., 1980) estimulam a ingestão de alimento. O efeito hiperfágico desse aminoácido pode ser suprimido através da injeção de bicuculina, um antagonista gabaérgico, no hipotálamo ventromedial (Kuenzel, 1994).

Já o GLU é considerado o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central (Cotman e cols., 1995). Sua ação excitatória foi observada pela primeira vez no córtex cerebral por Hayashi em 1954. Desde então, seu efeito tem sido demonstrado praticamente em todos os níveis do sistema nervoso de mamíferos, chegando a ser considerado o mais importante neurotransmissor excitatório central (Geller e Woodward, 1974; Chuyo cols., 1975; Gahwiller, 1976; Cotman e Hamberger, 1978). Esta excitação é causada pela ativação de vários subtipos de receptores glutamatérgicos, que incluem ambas as famílias de receptores ionotrópicos e metabotrópicos.

Os receptores ionotrópicos são divididos em a) NMDA, que recebem este nome pelo fato de ter afinidade pelo agonista N-metil-D-aspartato, e são altamente permeáveis ao sódio, potássio e cálcio; b) Kainato, são receptores sensíveis ao ácido káinico, e ativam canais permeáveis ao sódio e potássio; e c) AMPA (ou quisqualato), são sensíveis ao ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-3-isoxosol-4-propiónico, e também ativam canais de sódio e potássio (Cotman e cols., 1995).

Já os receptores metabotrópicos estão ligados à proteína transdutora (G), produzindo alteração nos segundos mensageiros intracelulares e gerando respostas pós-sinápticas mais lentas (Cotman e cols., 1995).

No hipotálamo, o GLU está presente dentro de vesículas sinápticas de muitas terminações neurais (van den Pol e cols, 1990; van den Pol, 1991). No entanto, pouco é conhecido sobre suas funções fisiológicas ou comportamentais nessa região (Meijer e cols., 1988; Amir, 1990; Allen e Cechetto, 1992; Soltis e DiMicco, 1992). Uma dessas funções pode ser a regulação da ingestão de alimento.

Experimentos feitos em ovelhas, mostraram que o GLU, injetado no hipotálamo ventromedial ou dorsomedial, estimula a ingestão de alimento (Wandji e cols., 1988). Os autores atribuíram esse efeito a uma possível conversão do GLU em GABA, uma vez que o GLU é um precursor na síntese de GABA. Entretanto, não excluíram a possibilidade de existir uma via neural glutamatérgica envolvida nos mecanismos de controle da ingestão de alimento.

Mais recentemente, Stanley e cols. (1993a, b) trabalhando com ratos saciados, observaram que microinjeções no hipotálamo lateral de doses não tóxicas de ácido kaínico, AMPA e NMDA provocaram um aumento, dose dependente, na quantidade de alimento ingerido 1 hora após a injeção, sem afetar os outros comportamentos (Stanley e cols., 1993a). De acordo com essas observações, sugeriram que a hiperfagia induzida pelo GLU decorre de sua ação direta sobre os diferentes subtipos de receptores glutamatérgicos, localizados no hipotálamo lateral, excluindo a possibilidade desse aminoácido ser convertido em GABA, que também estimula a alimentação.

Além do hipotálamo, outro local onde o GLU é apontado como um ativador do consumo de alimento é a área postrema. Reddy e cols. (1986) verificaram que em ratos a

injeção periférica de GLU estimula a alimentação, sendo essa resposta dose-dependente. Ritter e Stone (1987) atribuíram esse efeito a uma ação central desse aminoácido, uma vez que a lesão da área postrema bloqueia a resposta hiperfágica observada após a injeção sistêmica de GLU.

Da mesma forma, Stricker-Krongrad e cols. (1992), verificaram que a injeção i.c.v de GLU em ratos saciados causa elevação na ingestão de alimento, e sugeriram que esse efeito poderia ser mediado através de uma ação estimulatória do GLU, promovendo a liberação de neuromoduladores presentes em núcleos circunventriculares como o núcleo arqueado.

Assim, o hipotálamo lateral e ventromedial, bem como a área postrema e o núcleo arqueado, foram identificados como sítios onde microinjeções de GLU estimulam o consumo alimentar em mamíferos.

No entanto, ao contrário das evidências descritas acima, Wirtshafter e Trifunovic (1988), verificaram que dois antagonistas dos aminoácidos excitatórios, o ácido 2-amino-5-fosfonoaléico (2 APV), que parece ser antagonista do receptor NMDA, e o ácido kinurênico, que parece afetar os receptores kainato, e sob algumas condições os receptores quisqualato, quando injetados dentro da rafe mediana em ratos saciados, estimulam a alimentação, a ingestão de água e a hiperatividade comportamental. Sorrels e Bostock (1992) também demonstraram que a injeção i.c.v do ácido 7-cloroquinurênico, antagonistas do sítio de ligação da glicina no receptor NMDA, provoca um rápido e sustentado aumento no consumo alimentar em ratos saciados, sem causar hiperatividade,

sugerindo o envolvimento de receptores NMDA no controle da ingestão de alimento, independentemente de alterações comportamentais.

Da mesma forma, a injeção intraperitoneal de MK-801 aumentou a ingestão de alimentos (sacarose 15%) em ratos saciados ou realimentados após 16 horas de jejum (Burns e Ritter, 1997). Esse antagonista não competitivo do receptor glutamatérgico, tipo NMDA, também aumentou o consumo de ração sólida em ratos realimentados após 16 horas de jejum. No entanto, esses animais não apresentaram uma elevação no consumo de alimento sólido quando estavam saciados. De acordo com essas observações, esses autores concluíram que o bloqueio dos receptores NMDA pelo MK-801 pode diminuir ou retardar os sinais de saciedade, ao invés de iniciar a ingestão de alimento *per se*.

O conjunto de informações relatadas até o momento foi extraído de experimentos realizados em diferentes espécies de mamíferos. Em aves, a regulação neural da ingestão de alimento parece ser muito semelhante àquela descrita em mamíferos.

Estudos mostraram que a injeção i.c.v de adrenalina aumenta significativamente a ingestão de alimento em galinhas selecionadas geneticamente para crescimento rápido (Denbow e cols., 1981), no entanto, esse efeito não foi observado em galinhas tipo Leghorn, selecionadas geneticamente para postura de ovos (Denbow e cols., 1983). Dados de nosso laboratório mostraram que a injeção i.c.v dessa catecolamina aumenta o consumo de nutrientes em pombos saciados (Ravazio e Paschoalini, 1992; Canello e cols., 1993).

Em relação à noradrenalina, experimentos mostram que dentro de locais cerebrais específicos, como a área pré-óptica medial, núcleo hipotalâmico medial anterior, núcleo

paraventricular ou núcleo septal medial, a injeção de noradrenalina aumenta a ingestão de alimento em galinhas (Denbow e Sheppard, 1993). Quando administrada perto do órgão septal lateral, dentro do núcleo reticular superior ou no cérebro anterior lateral, essa catecolamina reduz a alimentação (Denbow e Sheppard, 1993). Dados de nosso laboratório mostraram que a injeção i.c.v de noradrenalina estimula a ingestão de alimento em pombos saciados através de sua interação com receptores α -adrenérgico (Ravazio e Paschoalini 1991, 1992).

Também foi demonstrado que a administração i.c.v de 6-hidroxidopamina em frangos saciados (Kuenzel e cols., 1987b) ou de serotonina em galinhas em jejum de 24 horas (Denbow e cols., 1982) diminui o consumo de alimentos. Experimentos realizados em nosso laboratório mostram que a injeção i.c.v de serotonina diminui a ingestão de alimento em pombos saciados ou submetidos ao jejum de 24 horas (Steffens e cols., 1997).

Além das catecolaminas, os peptídeos opiáceos, como as β -endorfinas em pombos (Deviche e Schepers, 1984), em frangos (McCormack e Denbow, 1988), e as meta-encefalinas em frangos (McCormack e Denbow, 1989), estimulam a ingestão de alimento quando injetadas via i.c.v. Além disso, os polipeptídeos pancreáticos, como o neuropeptídeo Y e peptídeos YY, também aumentam o consumo de alimentos em frangos (Kuenzel e cols., 1987a). Por outro lado, a injeção de colecistocinina-8 inibe esse comportamento em frangos (Denbow e Myers, 1982).

A prolactina (Buntin, 1989) e o hormônio de crescimento (Buntin e Figge, 1988) também aumentam a ingestão de alimento, quando administrada por via i.c.v em pombos.

Estudos mostraram que os sítios cerebrais mais sensíveis ao efeito hiperfágico da prolactina são o hipotálamo ventromedial e a área pré-óptica medial (Hnasko e Buntin, 1993).

Em relação aos aminoácidos, somente o muscimol, um agonista gabaérgico, estimulou a alimentação quando injetado por via i.c.v em perús (Denbow, 1991). Quanto ao GLU, seu papel nos mecanismos reguladores da ingestão de alimento em vertebrados não mamíferos ainda não é bem conhecido.

Com o objetivo de testar a hipótese de que o GLU, à semelhança do que ocorre em mamíferos, participa dos circuitos neurais envolvidos com o controle da ingestão de alimento em aves foram realizados experimentos para:

- 1) examinar se a injeção i.c.v de GLU provocaria alterações na quantidade de alimento ingerido em pombos saciados ou realimentados após jejum de 24 horas e então;
- 2) determinar o tipo de receptor glutamatérgico envolvido na regulação da alimentação.

MATERIAL E MÉTODOS

1. ANIMAIS

Foram utilizados pombos domésticos (*Columba livia*) adultos, de ambos os sexos, com peso entre 300 a 400 gramas, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina. Antes e após a cirurgia, os pombos foram mantidos em gaiolas individuais em uma sala própria para a manutenção de aves, com água e ração *ad libitum*. A iluminação foi mantida artificialmente, através de lâmpadas fluorescentes com ciclo claro/escuro de 12/12 horas, e o período de escuro iniciando-se às 19 horas.

2. IMPLANTAÇÃO DE CÂNULAS-GUIA NO VENTRÍCULO CEREBRAL LATERAL

2.1. CIRURGIA

Para a implantação das cânulas-guias, os pombos foram anestesiados com uma solução de Equitesin (0,15 ml/100 g) injetado por via intraperitoneal. Em seguida, as aves foram colocadas em um aparelho estereotáxico, tendo a cabeça fixada por intermédio de barras posicionadas no conduto auditivo e no bico, com uma distância entre os dois pontos ajustada para 16 mm e formando um ângulo de 45°. Na região de acesso cirúrgico na cabeça, os animais receberam por via subcutânea, cerca de 2 ml de Xylestesin (cloridrato de lidocaína a 2% com vasoconstrictor). Após a assepsia com álcool iodado, uma incisão longitudinal foi realizada no escalpo, de tal forma a expor a calota craniana. A porção exposta do crânio foi raspada e seca para garantir a adesão do acrílico. Em seguida, foi

marcada a posição para a perfuração e implantação da cânula-guia, de acordo com as coordenadas descritas por Karten e Hodos (1967):

plano frontal - 6,0 mm anterior à linha interaural

plano sagital - 1,0 mm lateral à sutura sagital

plano horizontal - 6,0 mm abaixo da dura mater

Na posição previamente determinada, foi feito um orifício no crânio com cerca de 3 mm de diâmetro, com o auxílio de uma broca esférica de uso odontológico. A cânula-guia foi introduzida neste local, e o contato da mesma com o ventrículo foi indicado pela queda da pressão registrada em um manômetro contendo solução fisiológica.

2.2. AS CÂNULAS-GUIA

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

3. ESQUEMA ALIMENTAR

Foram utilizados pombos alimentados *ad libitum* com ração comercial ou em jejum de 24 horas. Sete dias depois da implantação das cânulas-guia no ventrículo cerebral lateral, a comida foi removida da gaiola, mantendo-se disponível apenas um frasco contendo água. Após 24 horas de restrição alimentar, os animais foram tratados com GLU, ou com seus diferentes agonistas por via intracerebroventricular (i.c.v).

4. INJEÇÃO INTRACEREBROVENTRICULAR

As injeções i.c.v foram realizadas por meio de uma agulha injetora (Mizzi-Slide-Park) introduzida na cânula-guia e conectada por um tubo de polietileno a uma microseringa Hamilton de 10 μ l. Seu tamanho excedeu o da cânula-guia em 1 mm. Com o objetivo de minimizar variações na pressão intraventricular, as soluções foram administradas no período de 1 min, sendo que o volume injetado foi sempre 1 μ l. A injeção i.c.v de GLU e seus diferentes agonistas foi realizada em animais despertos, uma semana após a implantação da cânula-guia no ventrículo lateral.

5. ESQUEMA EXPERIMENTAL

Nos dias de experimento, as aves foram transferidas a uma sala apropriada com uma hora de antecedência, para permitir a habituação ao ambiente experimental.

Após esse período, os animais receberam injeções de líquido ou apenas uma das diferentes soluções de GLU, ou dos agonistas dos receptores glutamatérgicos, com um intervalo de 7 dias entre as injeções dos diferentes tratamentos. Dez minutos após o tratamento, as aves retornaram às suas gaiolas, e a comida foi reintroduzida. Durante uma hora foi feito o registro comportamental por meio de observação direta e sistemática dos comportamentos emitidos pelo animal.

O registro e a monitorização visual do comportamento foram feitos através de uma janela de vidro pequena, de forma a permitir que o animal fosse observado sem que percebesse a presença do observador.

6. DROGAS ADMINISTRADAS NO VENTRÍCULO

a) Solução de líquido (líquido cerebrospinal) artificial, estéril. Foi administrado 1 μ l desta solução via i.c.v nos animais utilizados como controle.

Composição do líquido em mEq/l:

Na ⁺	155
K ⁺	3,7
Ca ⁺⁺	2,5
Mg ⁺⁺	2,1
Cl ⁻	140
HCO ₃ ⁻	23

- b) Soluções de GLU nas concentrações de 50, 150, 300 e 600 nmol.
- c) Soluções de NMDA (ácido n-metil-d-aspartato) nas concentrações de 0,1 , 1, 4, 8 e 16 nmol.
- d) Soluções de ácido kaínico nas concentrações de 0,1 , 0,5 e 1 nmol.
- e) Soluções de AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-3-isoxosol-4-propiónico) nas concentrações de 0,1 , 1, 4 e 8 nmol.
- f) Soluções de agonista metabotrópico [trans-(1S,3R)-ACPD-(5NH₄OH)] nas concentrações de 0,1 , 1, 4, 8 e 16 nmol.

As drogas utilizadas eram todas da Research Biochemicals International, Natick, Ma, USA, com exceção do GLU, cuja origem era Sigma Chemical Company, Saint Louis, Mo, USA.

7. REGISTRO COMPORTAMENTAL

O registro comportamental teve como objetivo verificar se uma possível alteração na ingestão de alimento ou de água, não seria consequência de modificações no quadro comportamental emitido pelo animal. Foram registrados as posturas e os movimentos corporais executados pelo pombo, cuja descrição é apresentada no quadro abaixo:

Imobilidade alerta	o pombo permaneceu 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 permaneceu com olhos fechados, cabeça fletida e apoiada sobre o peito, retração do pescoço, penas do peito arrepiadas, eventualmente apoiado sobre apenas uma das pernas ou deitado sobre o piso da gaiola ou no poleiro.
Locomoção	qualquer deslocamento do pombo dentro da gaiola, ou alternância de sustentação do corpo pelas pernas.
Auto-limpeza	movimento de esfregar o bico (ou bicar) nas penas de qualquer parte do corpo.
Comer	comportamentos de deglutição, quando o animalingere alimento sólido.
Beber	movimentos rápidos com o bico, semelhantes aos de ingestão de alimento, porém associados à ingestão de água.

8. REGISTRO ALIMENTAR

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

9. INJEÇÃO DE ADRENALINA

Existem evidências na literatura mostrando que 24 horas após uma única injeção de GLU por via sistêmica pode ocorrer degeneração de neurônios tirosina-hidroxilase imunoreativos localizados na área postrema (Phelix e Hartle, 1990). Experimentos realizados em nosso laboratório mostram que a injeção de adrenalina ou noradrenalina por via i.c.v provoca um aumento na ingestão de alimento em pombos (Ravazio e Paschoalini, 1991, 1992; Canello e cols., 1993). Assim, um possível efeito neurotóxico das injeções i.c.v de GLU e de seus diferentes agonistas poderia afetar a resposta de ingestão de alimento às catecolaminas. Portanto, para avaliar a integridade funcional de sistemas adrenérgicos circumventriculares envolvidos com a ingestão de alimento, foi realizada a injeção i.c.v de 1 µl de adrenalina (30 nmol), 24 horas após o término dos experimentos com GLU e seus diferentes agonistas.

10. HISTOLOGIA

Completados os experimentos, os animais receberam uma dose letal de Equitesin (2,5 ml via intraperitoneal). O posicionamento correto das cânulas no ventrículo lateral foi verificado por meio da injeção de 1 µl de azul de Evans no local, pouco antes da injeção de Equitesin, e da observação em um microscópio óptico dos cortes sem coloração histológica.

11. ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os dados de cada tratamento, nas diferentes concentrações estudadas, foram analisados estatisticamente por intermédio de uma análise de variância fator único. A comparação entre os grupos foi feita aplicando o teste de Duncan. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

RESULTADOS

1. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V DE GLU EM POMBOS ALIMENTADOS *AD LIBITUM*

A injeção i.c.v de GLU nas doses de 50, 150, 300 e 600 nmol, em pombos saciados, não provocou alterações na quantidade de alimento consumido durante o período experimental [$F(4,35) = 0,62$; $p = 0,65$] (Fig. 1). Da mesma forma, não houve alteração significativa na duração da ingestão de alimento [$F(4,35) = 0,91$; $p = 0,46$] entre os animais tratados com as diferentes doses de GLU ou líquor (Fig. 1). Embora todas as doses de GLU não tenham alterado a quantidade de alimento consumido, pode-se observar que a dose mais alta (600 nmol) provocou um aumento estatisticamente significativo na latência para iniciar a resposta de alimentação em relação aos animais controle (Fig. 1).

Quanto à ingestão hídrica, a administração de GLU no ventrículo lateral não causou efeitos significantes na quantidade de água ingerida [$F(4,35) = 0,51$; $p = 0,72$] (Fig. 2). Da mesma forma, não houve mudanças na duração [$F(4,35) = 0,55$; $p = 0,69$] e na latência para iniciar a ingestão de água [$F(4,35) = 0,94$; $p = 0,45$] (Fig. 2).

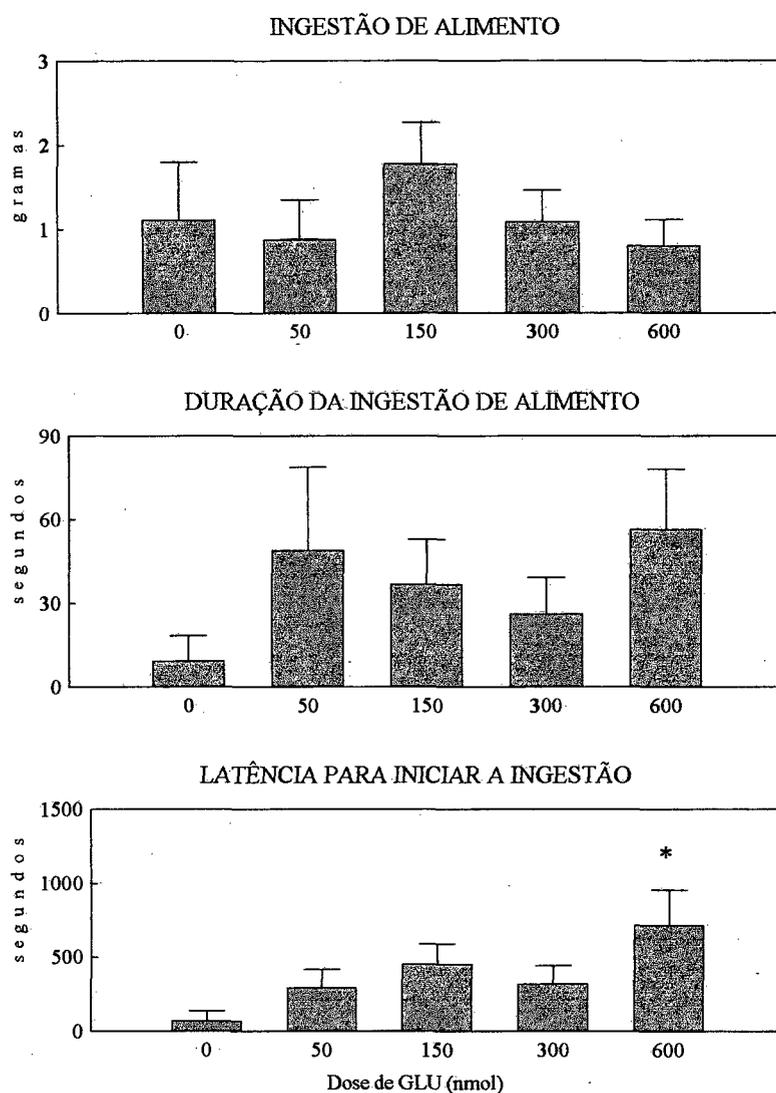


FIGURA 1: Quantidade de alimento ingerido, duração e latência para iniciar a ingestão, após a injeção i.c.v de diferentes doses de GLU (n=8/dose) ou veículo (n=8) em pombos alimentados *ad libitum*. A avaliação do comportamento alimentar foi realizada durante 1 hora após a realimentação. Neste e nos demais gráficos, os dados representam a média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo (0).

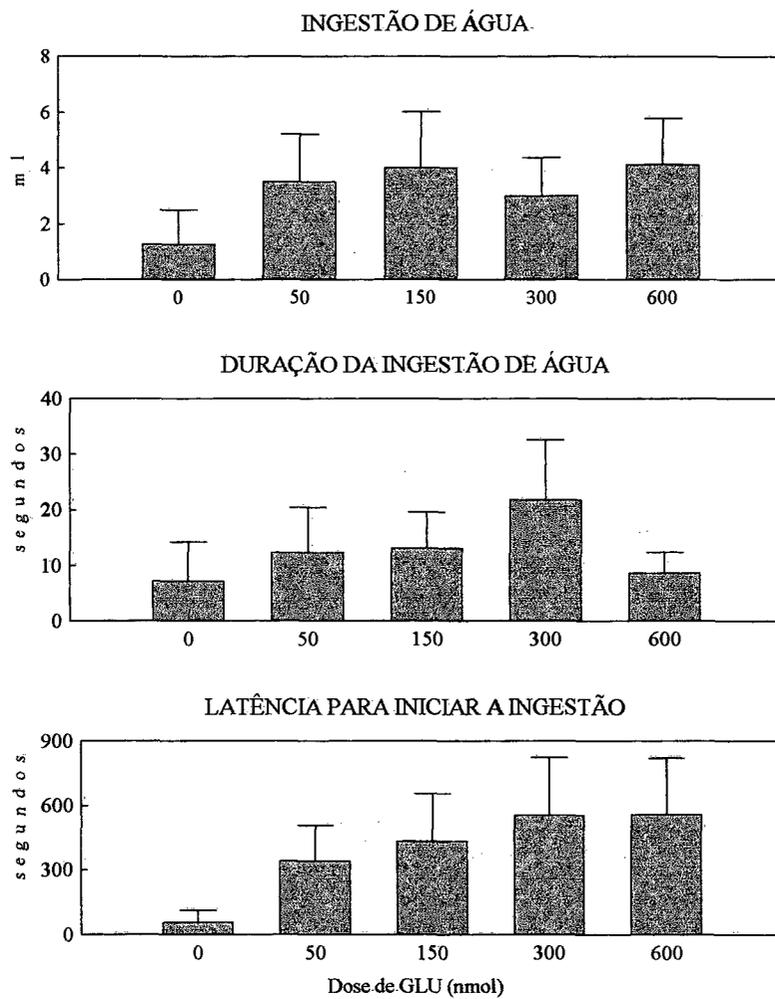


FIGURA 2: Volume de água ingerido, duração e latência para iniciar a ingestão, após a injeção i.c.v de diferentes doses de GLU (n=8/dose) ou veículo (n=8) em pombos alimentados *ad libitum*. A avaliação da resposta dipsogênica foi realizada durante 1 hora após a realimentação.

2. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V DE GLU EM POMBOS APÓS JEJUM DE 24 HORAS

Os resultados apresentados na Fig. 3 mostram que todas as doses de GLU injetadas dentro do ventrículo lateral de pombos submetidos ao jejum de 24 horas, reduziram de forma dose-dependente a quantidade de alimento ingerido ao final da primeira hora de realimentação [$F(4,35) = 9,04$; $p = 0,0004$]. A queda média observada na quantidade de alimento consumido, em relação ao veículo, foi de aproximadamente 40% nas doses de 50 nmol e 150 nmol; 50% na dose de 300 nmol e 65% na dose de 600 nmol. Dessa forma, o efeito hipofágico induzido pela administração central de GLU, foi mais intenso após o tratamento das aves com a dose de 600 nmol. Esta dose provocou uma queda na quantidade de comida ingerida significativamente mais acentuada do que aquela provocada pelas doses de 50 e 150 nmol. Acompanhando a redução na quantidade de alimento ingerido, pode-se verificar que todas as doses de GLU também diminuíram significativamente a duração da ingestão de alimento [$F(4,35) = 16$, $p = 10^{-6}$]. Novamente, a dose de 600 nmol provocou uma redução mais acentuada na duração do consumo de nutrientes do que aquela observada nos animais tratados com 50 ou 150 nmol (Fig. 3). Em relação à latência para iniciar o comportamento de comer, apenas a dose de 600 nmol provocou uma elevação estatisticamente significativa em relação aos animais controle (Fig. 3).

Reduções no volume de água ingerido, observadas ao final de 1 hora de realimentação, só foram obtidas com o emprego das doses de 300 e 600 nmol de GLU

(Fig.4). A diferença no volume hídrico ingerido entre os animais controle e os tratados com 300 e 600 nmol foi de aproximadamente 60%. As doses menores não provocaram alterações significantes na ingestão hídrica, quando se faz a comparação com os valores obtidos no grupo controle. De modo semelhante, somente a administração das doses de 300 e 600 nmol reduziu o tempo gasto pelas aves com a ingestão de água (Fig. 4). Esses resultados diferiram estatisticamente daquele obtido nos animais controle. O período de latência para iniciar a resposta dipsogênica manteve-se inalterado após o tratamento com GLU, exceto quando foi injetada a dose de 600 nmol. Nesta dose, a latência para iniciar a ingestão de água foi maior que aquela observada no grupo de aves tratadas com líquor (Fig. 4).

A avaliação das alterações comportamentais provocadas pela injeção i.c.v da dose mais elevada de GLU utilizada neste estudo (600 nmol), mostra que o tratamento com este aminoácido excitatório não provocou modificações na duração dos comportamentos de imobilidade alerta [$F(1,14) = 0,69$; $p = 0,41$], locomoção [$F(1,14) = 0,009$; $p = 0,92$], auto-limpeza [$F(1,14) = 0,066$, $p = 0,79$] e postura típica de sono [$F(1,14) = 0,0065$, $p = 0,93$] (Tab. 1).

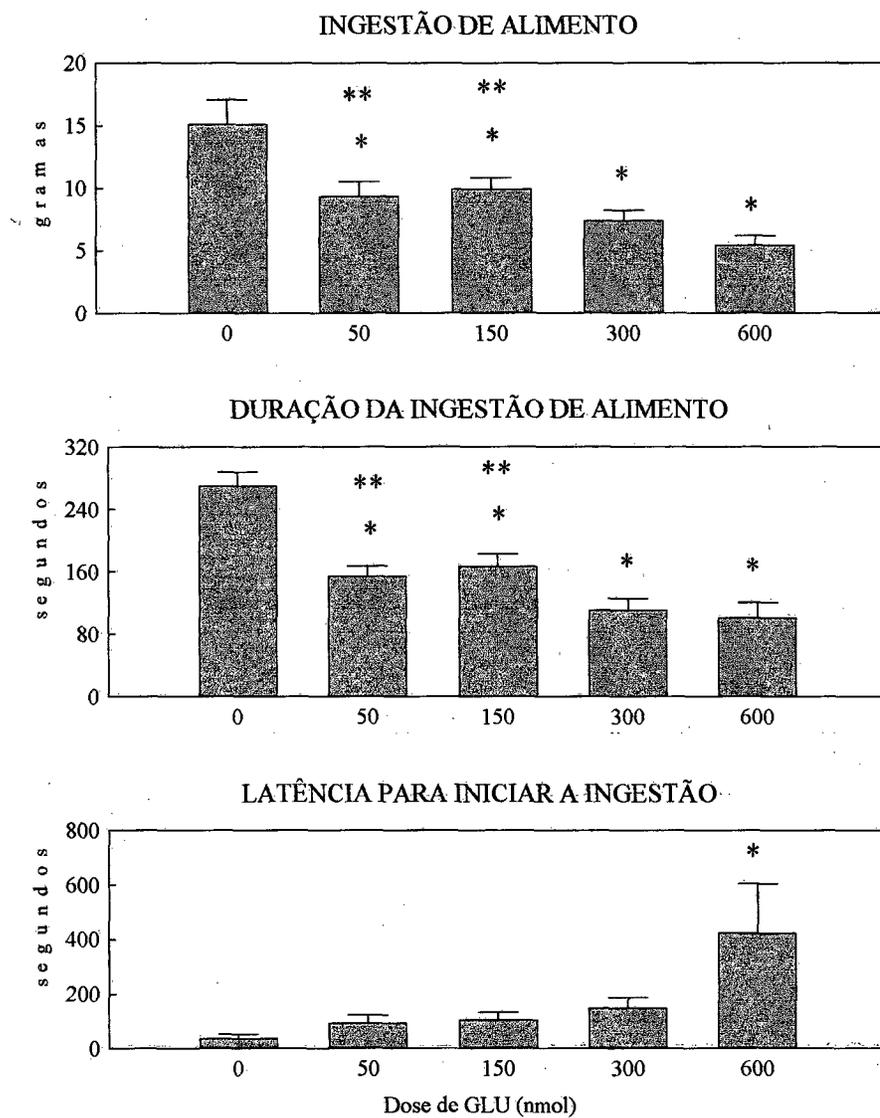


FIGURA 3: Quantidade de alimento ingerido, duração e latência para iniciar a ingestão, após a injeção i.c.v de diferentes doses de GLU (n=8/dose) ou veículo (n=8) em pombos submetidos ao jejum de 24 horas. A avaliação do comportamento alimentar foi realizada durante 1 hora após a realimentação. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo (0). (**) $p < 0,05$ em relação a 600 nmol de GLU.

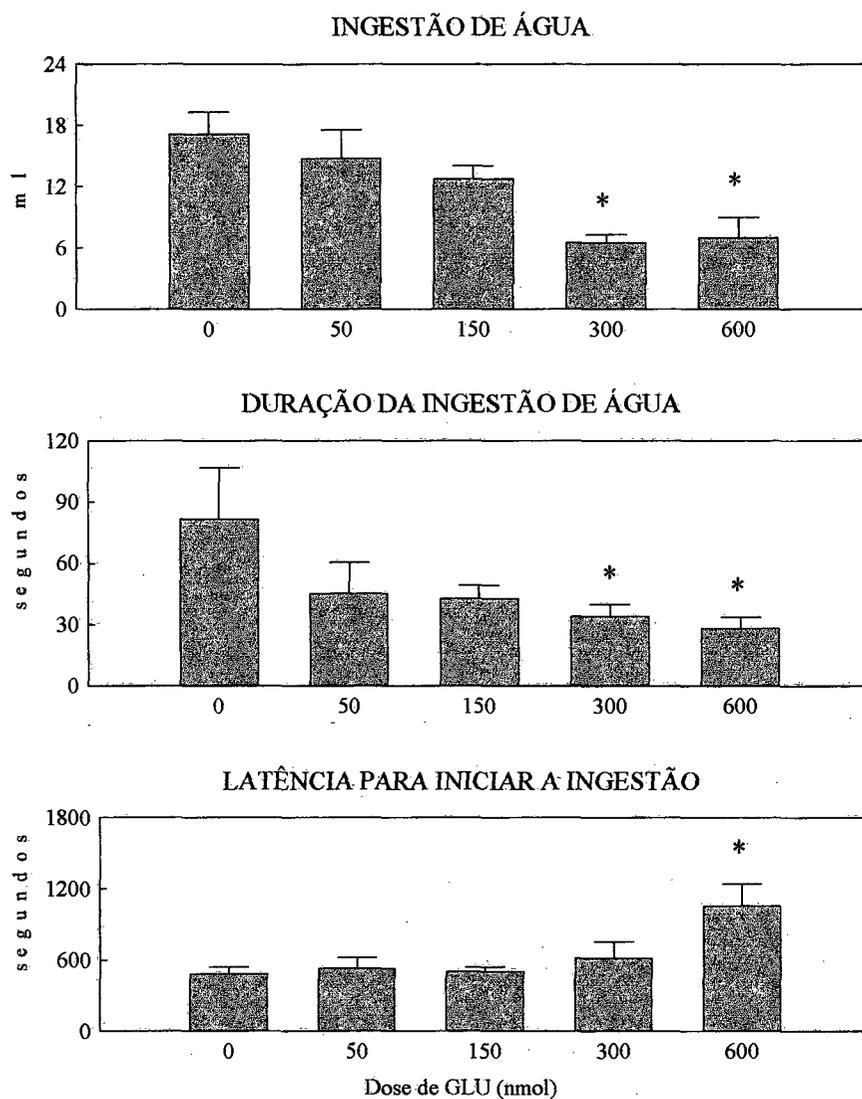


FIGURA 4: Volume de água ingerido, duração e latência para iniciar a ingestão, após a injeção i.c.v de diferentes doses de GLU (n=8/dose) ou veículo (n=8) em pombos submetidos ao jejum de 24 horas. A avaliação da resposta dipsogênica foi realizada durante 1 hora após a realimentação. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo (0).

TABELA 1: Duração (média \pm erro padrão da média, em segundos) de outros comportamentos observados após a injeção icv de GLU (n=8/dose) ou veículo (n=8) em pombos submetidos ao jejum por 24 horas. A avaliação destes comportamentos foi realizada durante 1 hora após a realimentação.

Comportamentos (s)	Veículo	GLU (nmol) 600
Imobilidade alerta	2644 \pm 102	2827 \pm 194
Locomoção	119 \pm 27	114 \pm 44
Auto-limpeza	209 \pm 54	186 \pm 73
Postura típica de sono	204 \pm 55	194 \pm 104

3. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V DE NMDA EM POMBOS APÓS JEJUM DE 24 HORAS

Com a administração de NMDA (0,1 , 1, 4, 8 e 16 nmol) por via i.c.v, nos animais submetidos ao jejum de 24 horas, foi observada uma diminuição na quantidade de alimento ingerido, [F (5,74) = 3,85; p = 0,003] no período de 1 hora após a realimentação. Os resultados apresentados na Fig. 5 mostram que, em relação ao grupo controle, esse efeito (uma redução de aproximadamente 30%) foi estatisticamente significativa nas concentrações de 4 , 8 e 16 nmol de NMDA. Esta redução não foi acompanhada por alterações na duração e na latência para iniciar a ingestão de alimento, que apresentaram valores semelhantes àqueles observados no grupo controle (Fig. 5). A quantidade de alimento consumida após a deprivação alimentar, a duração e a latência para iniciar esta resposta não diferiram entre o grupo controle e as doses de 0,1 e 1 nmol de NMDA (Fig. 5).

O volume [F (5,74) = 1,19; p = 0,31], a duração [F (5,74) = 0,61; p = 0,68] e a latência para iniciar a ingestão de água [F (5,74) = 0,91; p = 0,47], não mostraram alterações estatisticamente significantes após o tratamento i.c.v com nenhuma das doses de NMDA (Fig. 6).

A observação comportamental mostrou que no período de 1 hora após a realimentação, apenas a dose de 16 nmol de NMDA provocou alterações estatisticamente significantes na duração dos comportamentos de locomoção e imobilidade alerta. Nesta dose, a duração do comportamento de locomoção foi maior que aquela verificada nos

animais tratados com líquor ou com as demais doses de NMDA. No entanto, a duração do comportamento de imobilidade alerta foi significativamente menor apenas quando se faz a comparação entre a dose de 16 nmol e as doses de 4, 1 e 0,1 nmol. Não houve diferença significativa entre 16 nmol e o líquor ou 8 nmol. As durações dos comportamentos de auto-limpeza [$F(5,74) = 1,32$; $p = 0,26$] e postura típica de sono [$F(5,74) = 1,55$; $p = 0,18$] permaneceram inalteradas (Tab. 2).

Além disso, com o objetivo de minimizar o poder de citotoxicidade do NMDA, diferentes doses desse agonista glutamatérgico foram testadas com antecedência. Observou-se que a administração i.c.v de doses maiores que 16 nmol de provocaram alterações comportamentais, como hiperatividade e convulsões.

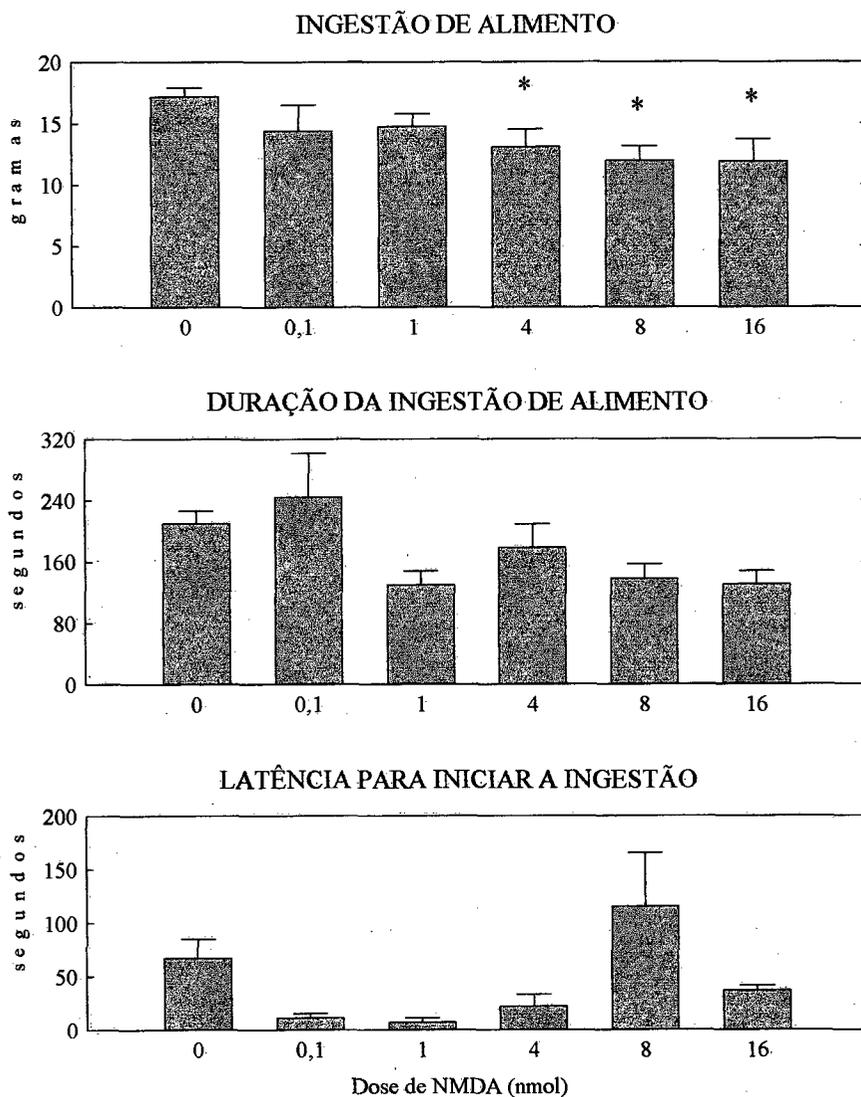


FIGURA 5: Quantidade de alimento ingerido, duração e latência para iniciar a ingestão, após a injeção i.c.v de diferentes doses de NMDA (n=8/dose) ou veículo (n=40) em pombos submetidos ao jejum de 24 horas. A avaliação do comportamento alimentar foi realizada durante 1 hora após a realimentação. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo (0).

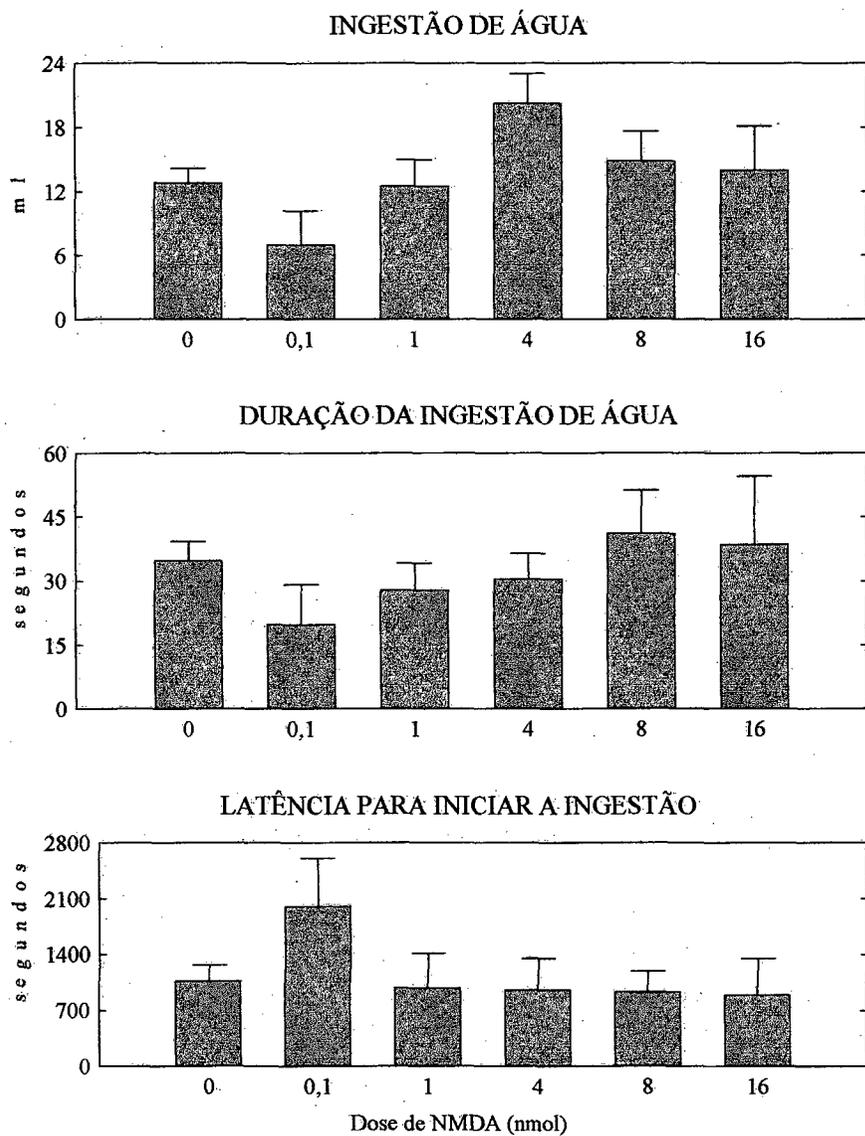


FIGURA 6: Volume de água ingerido, duração e latência para iniciar a ingestão, após a injeção i.c.v de diferentes doses de NMDA (n=8/dose) ou veículo (n=40) em pombos submetidos ao jejum de 24 horas. A avaliação da resposta dipsogênica foi realizada durante 1 hora após a realimentação.

TABELA 2: Duração (média \pm erro padrão da média, em segundos) de outros comportamentos observados após a injeção icv de NMDA (n=8/dose) ou veículo (n=40) em pombos submetidos ao jejum de 24 horas. A avaliação destes comportamentos foi realizada durante 1 hora após a realimentação.

Comportamentos (s)	Veículo	NMDA (nmol)				
		0,1	1	4	8	16
Imobilidade alerta	2796 \pm 93	3153 \pm 90	3164 \pm 69	3056 \pm 80	2638 \pm 94	2379 \pm 319*
Locomoção	171 \pm 32	20 \pm 4	54 \pm 8	74 \pm 18	416 \pm 134	653 \pm 269**
Auto-limpeza	161 \pm 36	39 \pm 24	214 \pm 71	262 \pm 64	322 \pm 94	314 \pm 222
Postura típica de sono	259 \pm 74	123 \pm 52	0 \pm 0	15 \pm 15	43 \pm 43	84 \pm 44

(*) $p < 0,05$ em relação as doses 0,1 , 1 e 4 nmol de NMDA

(**) $p < 0,05$ em relação ao veículo

4. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V DE ÁCIDO KAÍNICO EM POMBOS APÓS JEJUM DE 24 HORAS

A administração i.c.v de ácido kaínico, nas doses de 0,1 , 0,5 e 1 nmol, não alterou o consumo de alimento nos animais submetidos ao jejum de 24 horas e realimentados após a injeção [$F(3,44) = 1,16$; $p = 0,33$] (Fig. 7). Além disso, também não foram observadas alterações significantes na duração [$F(3,44) = 1,15$; $p = 0,33$] e latência para iniciar a ingestão de alimento [$F(3,44) = 1,94$; $p = 0,13$] entre os diferentes grupos (Fig. 7).

Em relação à ingestão hídrica, os resultados apresentados na Fig. 8, mostram que, após a injeção central de ácido kaínico, o volume de água [$F(3,44) = 0,89$; $p = 0,44$], duração [$F(3,44) = 2,14$; $p = 0,10$] e a latência para iniciar a resposta dipsogênica [$F(3,44) = 0,91$; $p = 0,44$] foram estatisticamente semelhantes entre todos os diferentes tratamentos.

Da mesma forma, a administração i.c.v de ácido kaínico não causou modificações na duração dos comportamentos de locomoção [$F(3,44) = 0,07$; $p = 0,97$], imobilidade alerta [$F(3,44) = 0,87$; $p = 0,46$], auto-limpeza [$F(3,44) = 0,70$; $p = 0,55$], e postura típica de sono [$F(3,44) = 0,77$; $p = 0,51$] avaliados ao final 1 hora do período de realimentação (Tab. 3).

Com o objetivo de minimizar o poder citotóxico do ácido kaínico, diferentes doses desse agonista foram testadas com antecedência. Verificou-se que a injeção i.c.v de doses maiores que 1 nmol de provocaram alterações comportamentais, como hiperatividade e convulsões.

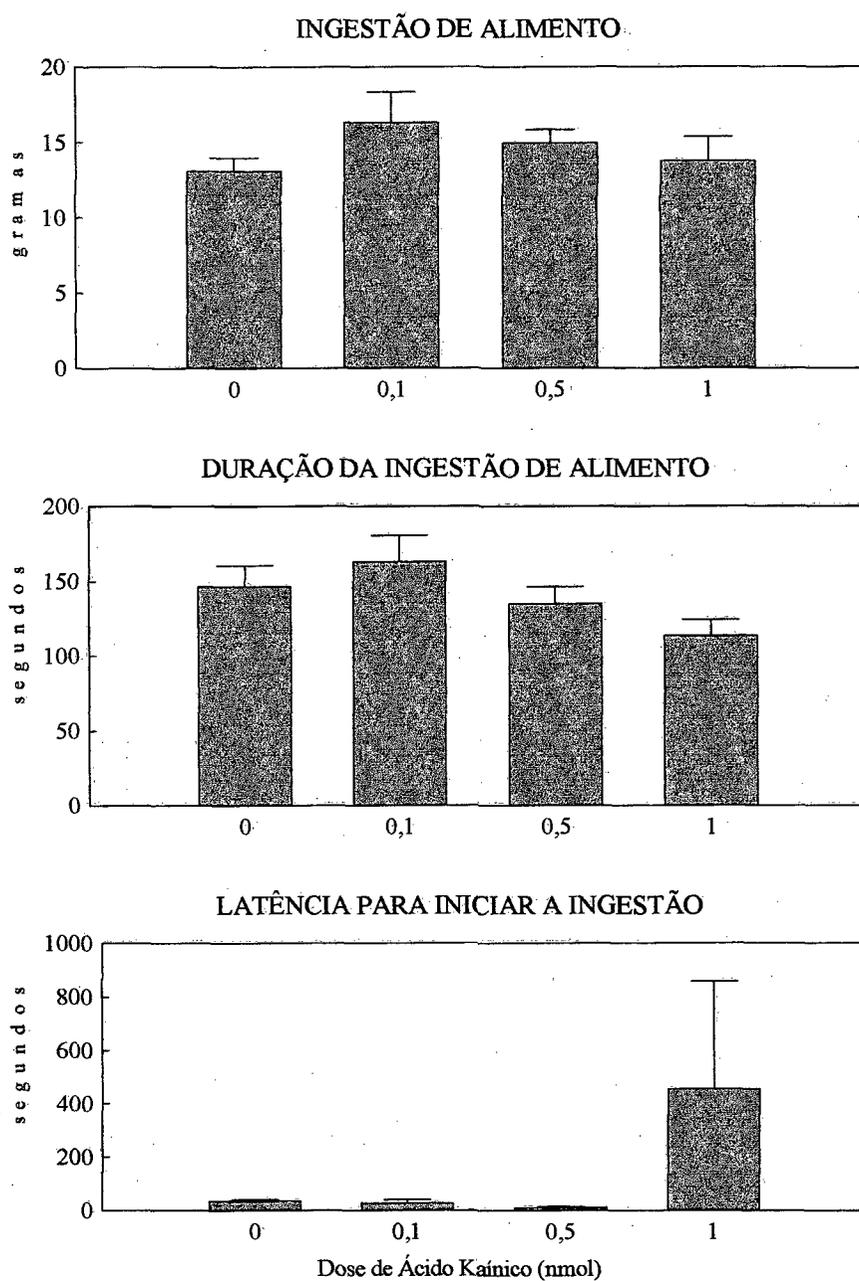


FIGURA 7: Quantidade de alimento ingerido, duração e latência para iniciar a ingestão, após a injeção i.c.v de diferentes doses de ácido káínico (n=8/dose) ou veículo (n=24) em pombos submetidos ao jejum de 24 horas. A avaliação do comportamento alimentar foi realizada durante 1 hora após a realimentação.

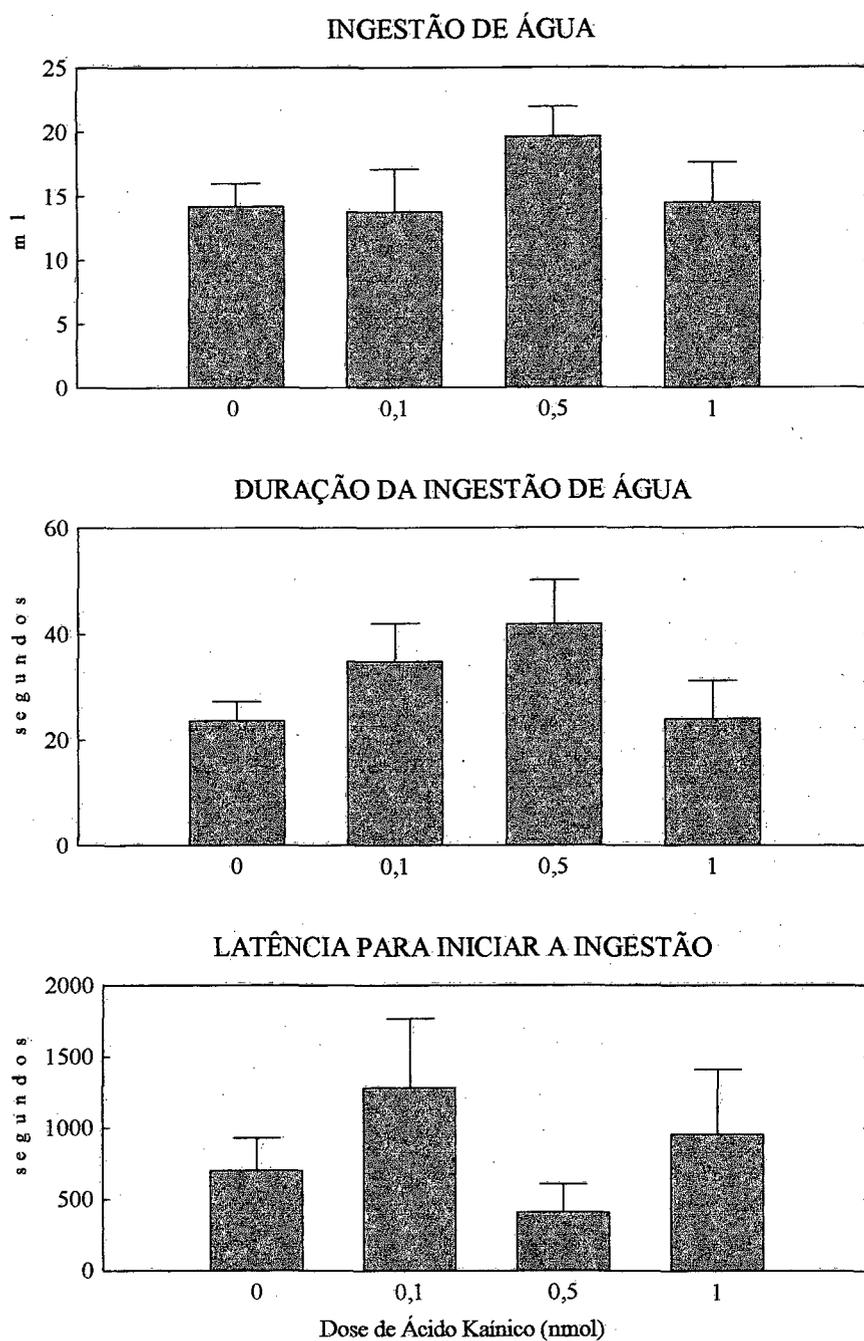


FIGURA 8: Volume de água ingerido, duração e latência para iniciar a ingestão, após a injeção i.c.v de diferentes doses de ácido kainico (n=8/dose) ou veículo (n=24) em pombos submetidos ao jejum de 24 horas. A avaliação da resposta dipsogênica foi realizada durante 1 hora após a realimentação.

TABELA 3 : Duração (média \pm erro padrão da média, em segundos) de outros comportamentos observados após a injeção icv de ácido kaínico (n=8/dose) ou veículo (n=24) em pombos submetidos ao jejum de 24 horas. A avaliação destes comportamentos foi realizada durante 1 hora após a realimentação.

Comportamentos (s)	Veículo	Ácido Kaínico (nmol)		
		0,1	0,5	1
Imobilidade alerta	3066 \pm 82	3206 \pm 56	3229 \pm 77	3012 \pm 133
Locomoção	77 \pm 38	50 \pm 26,	65 \pm 29	66 \pm 20
Auto-limpeza	169 \pm 48	81 \pm 31	130 \pm 63	232 \pm 98
Postura típica de sono	119 \pm 56	69 \pm 30	0 \pm 0	152 \pm 88

5. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V DE AMPA EM POMBOS APÓS JEJUM DE 24 HORAS

O AMPA foi administrado no ventrículo lateral de pombos em jejum de 24 horas nas doses de 0,1 , 1, 4 e 8 nmol. Os resultados apresentados na Fig. 9 indicam que a injeção i.c.v de 8 nmol de AMPA não alterou o consumo de comida provocado pelo jejum de 24 horas. As demais doses (0,1 , 1 e 4 nmol) reduziram significativamente, em relação ao veículo, a quantidade de alimento ingerido ao final de 1 hora de realimentação, observando-se uma queda ao redor de 25%. Entretanto, todas as doses de AMPA provocaram uma diminuição significativa no tempo gasto com o comportamento alimentar [$F(4,59) = 6,97$; $p = 0,0001$] (Fig. 9). Tal queda, não foi acompanhada por alterações na latência para iniciar a resposta de ingestão de alimento [$F(4,59) = 0,62$; $p = 0,64$] (Fig. 9). Embora houvesse uma tendência de redução na latência para o início do consumo de alimento provocada por todas as doses de AMPA empregadas neste estudo, esta resposta não foi estatisticamente significativa.

De acordo com a Fig. 10, a injeção i.c.v de AMPA não alterou significativamente o volume de água ingerido [$F(4,59) = 2,08$; $p = 0,09$]. A duração da resposta dipsogênica também não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre as várias doses de AMPA e o líquido; no entanto, a dose de 1 nmol provocou uma alteração que foi menor que aquela observada nas doses de 8 e 4 nmol. Não houve alteração na latência para iniciar a ingestão de água [$F(4,59) = 1,29$; $p = 0,28$].

Quanto aos demais comportamentos executados pelas aves, os dados apresentados na Tab. 4 indicam que, em relação ao veículo, somente a administração i.c.v de 0,1 nmol de AMPA aumentou significativamente a postura típica de sono .

Além disso, para minimizar o poder de citotoxicidade do AMPA, diferentes doses desse agonista glutamatérgico foram testadas com antecedência. Observou-se que a administração i.c.v de doses maiores que 8 nmol provocaram hiperatividade e convulsões.

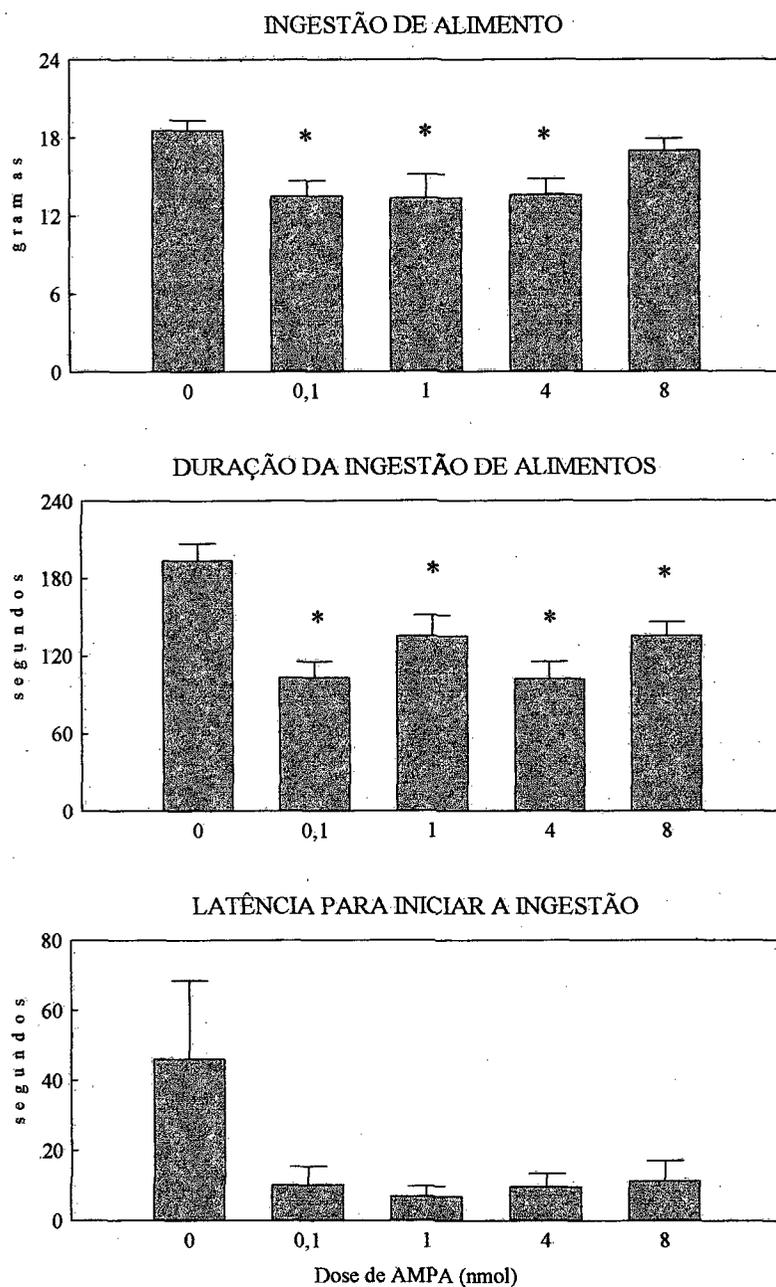


FIGURA 9: Quantidade de alimento ingerido, duração e latência para iniciar a ingestão, após a injeção i.c.v. de diferentes doses de AMPA (n=8/dose) ou veículo (n=32) em pombos submetidos ao jejum de 24 horas. A avaliação do comportamento alimentar foi realizada durante 1 hora após a realimentação. (*) $p < 0,05$ em relação ao veículo (0).

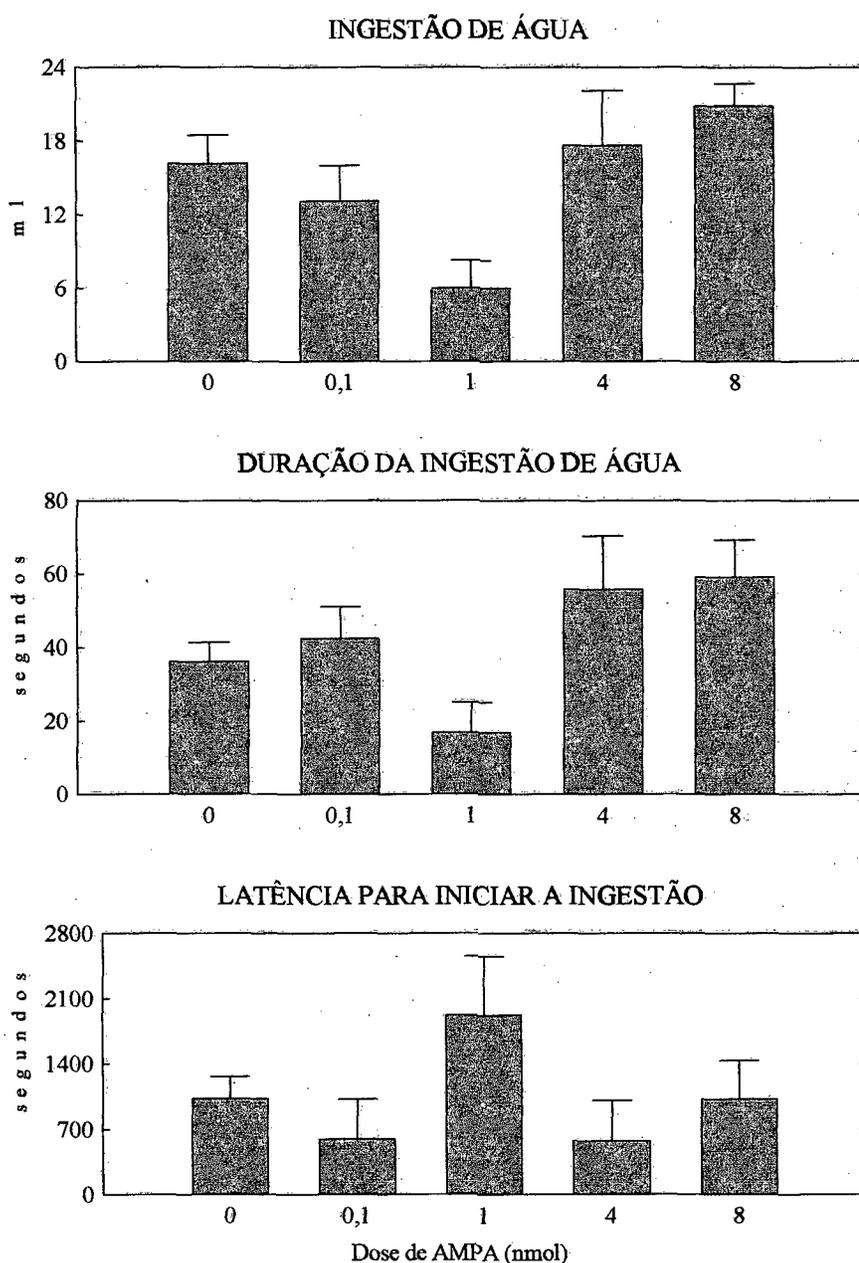


FIGURA 10: Volume de água ingerido, duração e latência para iniciar a ingestão, após a injeção i.c.v de diferentes doses de AMPA (n=8/dose) ou veículo (n=32) em pombos submetidos ao jejum de 24 horas. A avaliação da resposta dipsogênica foi realizada durante 1 hora após a realimentação.

TABELA 4: Duração (média \pm erro padrão da média, em segundos) de outros comportamentos observados após a injeção icv de AMPA (n=8/dose) ou veículo (n=32) em pombos submetidos ao jejum de 24 horas. A avaliação destes comportamentos foi realizada durante 1 hora após a realimentação.

Comportamentos (s)	Veículo	AMPA (nmol)			
		0,1	1	4	8
Imobilidade alerta	3157 \pm 48	3225 \pm 96	2986 \pm 168	3098 \pm 127	3033 \pm 104
Locomoção	48 \pm 11	21 \pm 2	35 \pm 14	98 \pm 38	27 \pm 8
Auto-limpeza	109 \pm 35	54 \pm 19	384 \pm 175	245 \pm 117	208 \pm 88
Postura típica de sono	64 \pm 27	164 \pm 81*	42 \pm 42	0 \pm 0	96 \pm 77

(*) $p < 0,05$ em relação ao veículo

6. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V DE ACPD EM POMBOS APÓS JEJUM DE 24 HORAS

A injeção i.c.v do agonista glutamatérgico do tipo metabotrópico nas doses de 0,1 , 1, 4, 8 e 16 nmol, nos animais submetidos à privação alimentar durante 24 horas, não causou alteração na quantidade de alimento consumido ao final de 1 hora após sua reintrodução [F (5,74) = 2,22; p = 0,06]. Embora a Fig. 11 mostre uma pequena queda na ingestão de alimento com as diferentes doses de ACPD utilizadas, essa resposta não diferiu estatisticamente daquela observada no grupo controle. Da mesma forma, tanto a duração [F (5,74) = 0,68; p = 0,63] como a latência para iniciar a resposta de ingestão de alimento [F (5,74) = 0,86; p = 0,51], não foram modificadas com o emprego do agonista metabotrópico (Fig. 11).

Nenhuma das doses de ACPD, administradas por via i.c.v, causou alterações significativas no volume [F (5,74) = 0,94; p = 0,45], duração [F (5,74) = 1,41; p = 0,22] e latência para iniciar a resposta de ingestão de água [F (5,74) = 0,59; p = 0,70] (ver Fig. 12).

Quanto à observação comportamental, os resultados apresentados na Tab. 5 mostram que somente a administração central de 4 nmol do agonista metabotrópico provocou aumento estatisticamente significativo na duração do comportamento de auto-limpeza exibido pelas aves. As durações dos demais comportamentos, locomoção [F (5,74) = 1,09, p = 0,36], imobilidade alerta [F (5,74) = 0,96; p = 0,44] e postura típica de sono [F (5,74) = 0,56; p = 0,72], não foram alteradas.

Além disso, com o objetivo de minimizar o poder citotóxico do ACPD, diferentes doses desse agonista glutamatérgico foram testadas com antecedência. Verificou-se que a administração i.c.v de doses maiores que 16 nmol de provocaram alterações comportamentais, como hiperatividade e convulsão.

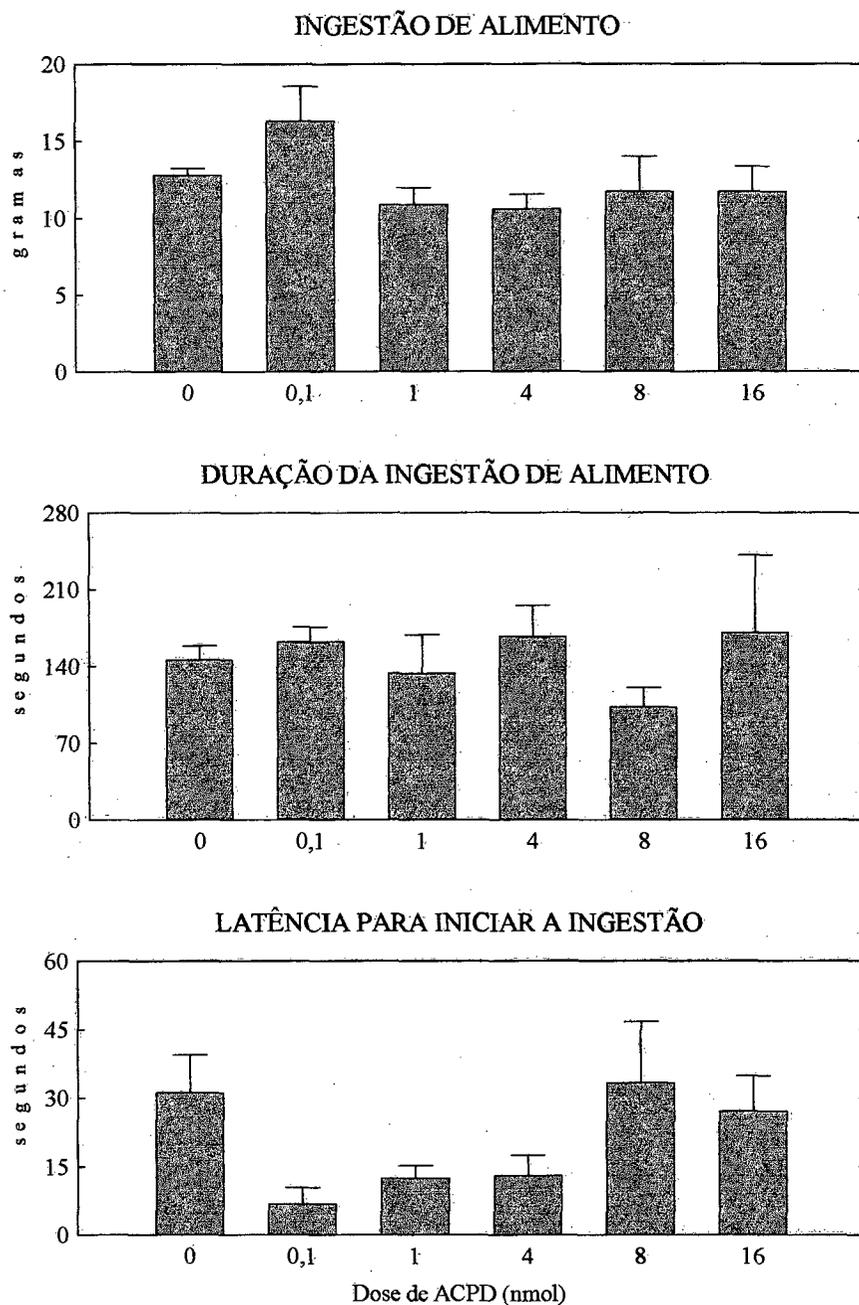


FIGURA 11: Quantidade de alimento ingerido, duração e latência para iniciar a ingestão, após a injeção i.c.v de diferentes doses de ACPD (n=8/dose) ou veículo (n=40) em pombos submetidos ao jejum de 24 horas. A avaliação do comportamento alimentar foi realizada durante 1 hora após a realimentação.

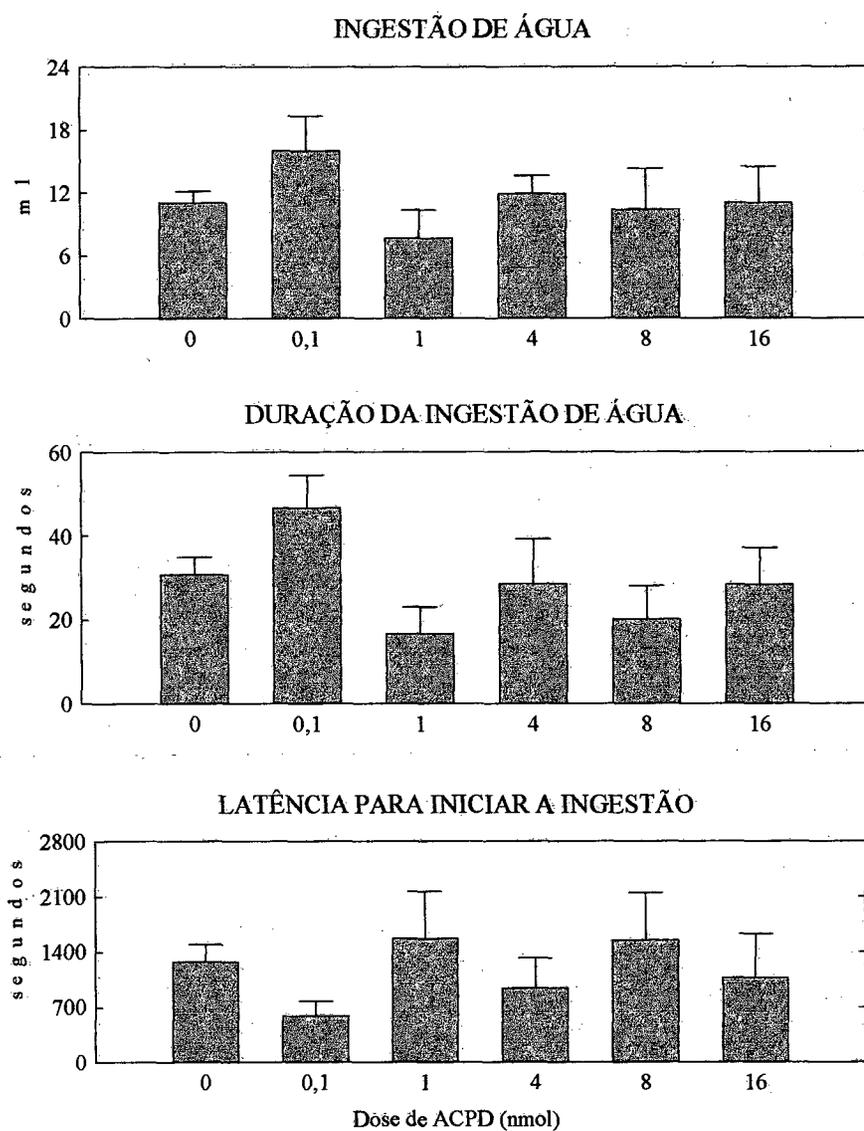


FIGURA 12: Volume de água ingerido, duração e latência para iniciar a ingestão, após a injeção i.c.v de diferentes doses de ACPD (n=8/dose) ou veículo (n=40) em pombos submetidos ao jejum de 24 horas. A avaliação da resposta dipsogênica foi realizada durante 1 hora após a realimentação.

TABELA 5: Duração (média \pm erro padrão da média, em segundos) de outros comportamentos observados após a injeção icv de ACPD (n=8/dose) ou veículo (n=40) em pombos submetidos ao jejum de 24 horas. A avaliação destes comportamentos foi realizada durante 1 hora após a realimentação.

Comportamentos (s)	Veículo	ACPD (nmol)				
		0,1	1	4	8	16
Imobilidade alerta	3166 \pm 58	3221 \pm 84	3340 \pm 74	3032 \pm 183	3328 \pm 85	3093 \pm 163
Locomoção	52 \pm 8	107 \pm 82	23 \pm 5	32 \pm 6	32 \pm 10	100 \pm 65
Auto-limpeza	65 \pm 13	63 \pm 34	37 \pm 16	309 \pm 183*	32 \pm 17	111 \pm 82
Postura típica de sono	110 \pm 37	0 \pm 0	50 \pm 41	32 \pm 32	91 \pm 91	97 \pm 67

(*) $p < 0,05$ em relação ao veículo

7. AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DE SISTEMAS ADRENÉRGICOS CIRCUNVENTRICULARES APÓS O TRATAMENTO PRÉVIO COM GLU OU COM SEUS DIFERENTES AGONISTAS POR VIA I.C.V

Os dados apresentados na Tab. 6 mostram a quantidade de alimento ingerido ao final de 1 hora após a injeção i.c.v de 30 nmol de adrenalina em pombos saciados, e em animais saciados e tratados com a dose mais elevada de GLU ou de seus diferentes agonistas por via i.c.v um dia antes.

Pode-se observar que apenas o tratamento prévio com ácido káinico modificou significativamente a resposta de ingestão de alimento provocada pela adrenalina. Neste caso, a quantidade de alimento ingerido após a injeção i.c.v dessa catecolamina foi menor que aquela observada no grupo de aves não submetidas a nenhum tipo de tratamento prévio. É importante ressaltar que, neste último grupo, a quantidade de alimento ingerido provocada pela adrenalina ($5,5 \pm 1,2$ g, média \pm erro-padrão da média) foi semelhante àquela observada anteriormente em trabalhos realizados em nosso laboratório ($8,0 \pm 2,7$ g, Ravazio e Paschoalini, 1992).

Embora o tratamento prévio com GLU tenha apresentado uma tendência em intensificar o efeito hiperfágico da adrenalina, e o tratamento prévio com AMPA e ACPD em atenuar esse mesmo efeito, essas diferenças não foram estatisticamente significantes, mas merecem estudos posteriores.

TABELA 6: Quantidade de alimento ingerido 1 hora após a injeção i.c.v de adrenalina em pombos saciados e submetidos ao tratamento (i.c.v) com GLU e seus diferentes agonistas 24 horas antes.

Tratamento	Alimento (g)
Não tratados + Adrenalina	5,5 ± 1,2
GLU saciado (600 nmol) + Adrenalina	8,8 ± 1,2
GLU jejum (600 nmol) + Adrenalina	8,0 ± 1,9
NMDA (16 nmol) + Adrenalina	5,1 ± 1,2
Ácido Kaínico (1 nmol) + Adrenalina	2,5 ± 0,6*
AMPA (8 nmol) + Adrenalina	3,4 ± 0,9
ACPD (16 nmol) + Adrenalina	3,2 ± 1,0

(*) $p < 0,05$ em relação aos não tratados + adrenalina

DISCUSSÃO

Nossos dados mostram que a administração i.c.v de GLU produz redução na ingestão de alimento em pombos realimentados após o jejum de 24 horas. Neste experimento, todas as doses de GLU injetadas por via i.c.v nos animais após privação alimentar, provocaram uma queda na quantidade de comida ingerida e na duração deste comportamento. Foi demonstrado também que apenas a maior dose (600 nmol) aumentou a latência para iniciar a alimentação.

Esse efeito hipofágico do GLU não foi evidente nos animais alimentados *ad libitum*. Esse resultado poderia ser justificado pela ausência de efeito ou pelo curto período de observação (1 hora). Experimentos realizados em nosso laboratório mostram que a injeção i.c.v de serotonina, em pombos em jejum de 24 horas, reduz a quantidade de alimento ingerido no período de 1 hora após a realimentação. Porém, este efeito não é reproduzido quando os experimentos são conduzidos, também por um período de 1 hora, em aves alimentadas *ad libitum* (Steffens e cols., 1997). No entanto, quando se estende o período de observação por 2 horas, verifica-se uma queda na quantidade de alimento ingerido neste intervalo de tempo (Steffens e cols., em preparação).

Entretanto, Burns e Ritter (1997) verificaram que a administração sistêmica de MK-801 (antagonista dos receptores NMDA) em ratos submetidos à privação alimentar, provocou um aumento no consumo de alimento sólido durante 30 minutos de observação. Nos animais saciados esta resposta hiperfágica (por alimento sólido) não foi observada. Esta informação, juntamente com a descrita no presente trabalho, indicam que a deprivação alimentar é uma situação fisiológica importante para demonstrar a participação de sinapses

glutamatérgicas no controle da ingestão de alimento e que circuitos glutamatérgicos podem ter pequena participação na modulação da ingestão em pombos alimentados.

É importante ressaltar que a deprivação alimentar não é o único requisito para demonstrar o envolvimento de elementos glutamatérgicos no controle do comportamento ingestivo. Burns e Ritter (1997), verificaram que a oferta de uma dieta mais palatável (sacarose 15%) ocasionou uma elevação na quantidade de alimento ingerido tanto em ratos saciados quanto naqueles submetidos à restrição alimentar. Neste modelo experimental, a injeção do antagonista NMDA (MK-801) prolonga o consumo de comida, provavelmente por facilitar as qualidades orosensoriais positivas do alimento, uma vez iniciada a ingestão.

A dieta oferecida aos pombos, em nossos experimentos, era balanceada e feita na forma de grãos. Nesta mesma condição, em ratos, o MK-801 provocou hiperfagia apenas nos animais em jejum (Burns e Ritter, 1997), sendo este resultado semelhante ao descrito no presente trabalho. Nossos experimentos não permitem evidenciar a existência de fenômenos ligados à palatabilidade semelhantes aos acima descritos.

De acordo com os resultados obtidos por Burns e Ritter (1997), o GLU endógeno atua, preferencialmente, aumentando ou antecipando os sinais de saciedade, ao invés de modular os sinais de fome. À luz de tal sugestão, os dados obtidos no presente trabalho sugerem que a injeção i.c.v de GLU pode ter provocado uma queda no consumo de alimento por antecipar ou estimular os sinais de saciedade, interrompendo assim o comportamento ingestivo. É interessante notar que o GLU (à exceção da dose mais elevada) afetou apenas a duração e o tamanho da refeição, sem modificar a latência para

iniciar a ingestão, reforçando a idéia de que esse aminoácido influencia, preferencialmente, os sinais de saciedade aos de fome.

A avaliação dos subtipos de receptores glutamatérgicos envolvidos na redução da ingestão de alimento, induzida pelo GLU, mostra que apenas os agonistas ionotrópicos tipo NMDA e AMPA, mas não os metabotrópicos e kainato, participam na mediação dos efeitos hipofágicos desse aminoácido excitatório.

O tratamento com diferentes doses de NMDA reduziu a quantidade de alimento ingerido mas não alterou a duração ou a latência para iniciar esse comportamento. Estes dados estão de acordo com aqueles descritos por Burns e Ritter (1997) e com a hipótese criada por eles de que a ativação de receptores tipo NMDA antecipa o término da alimentação, uma vez que o uso do antagonista MK-801 provoca um retardo nesta resposta.

Já os experimentos realizados com o AMPA mostraram que as doses menores (0,1 , 1 e 4 nmol) dessa substância reduziram a quantidade de alimento ingerido. Indicam também que todas as doses de AMPA provocaram uma queda na duração, mas não na latência, desse comportamento. Então, em adição ao receptor NMDA, a possível modulação glutamatérgica dos sinais de saciedade pode também incluir a ativação de receptores AMPA.

Wirtshafter e cols. (1989) atribuíram o aumento na ingestão de alimento, verificado após a administração de antagonistas glutamatérgicos, a um quadro de hiperatividade comportamental. Neste trabalho a avaliação comportamental, observada após

a injeção i.c.v da dose mais elevada de GLU, mostrou que o efeito hipofágico do GLU parece não estar associado a ações neurais inespecíficas, uma vez que não houve outras alterações comportamentais visíveis após sua administração no ventrículo lateral. Somente a dose mais elevada de NMDA (16 nmol) provocou aumento na duração da atividade locomotora. Esse dado indica que a hipofagia observada após o tratamento com NMDA pode não ser consequência de uma hiperatividade comportamental, uma vez que a administração i.c.v de doses menores provocou redução na ingestão de alimentos sem desencadear alterações comportamentais observáveis.

Em relação ao AMPA, apenas a menor dose desse agonista (0,1 nmol) aumentou a duração da postura típica de sono. Este resultado indica que o efeito hipofágico do AMPA também parece não estar associado com alterações em outros aspectos funcionais, pois as doses de 1 e 4 nmol provocam redução no tamanho da refeição sem alterar outras atividades comportamentais exibidas pelo animal.

A possível conversão do GLU em GABA não parece representar um mecanismo provável para os efeitos observados, dado o efeito hipofágico dos agonistas específicos AMPA e NMDA. Outro dado, reforçando a evidência de especificidade de ação do GLU sobre a regulação da ingestão de alimento, é o fato de que o pré tratamento i.c.v com MK-801, ou com CNQX, antagonista do receptor AMPA-kainato, atenuaram, mas não bloquearam totalmente os efeitos hipofágicos do GLU sem provocar outras alterações comportamentais visíveis (Carvalho e cols., em preparação).

Um aspecto importante a ressaltar são as evidências encontradas na literatura mostrando que o GLU injetado sistemicamente (Reddy e cols., 1986), i.c.v (Stricker-Krongrad e cols., 1992), no hipotálamo lateral de ratos (Stanley e cols., 1993a, b), e ventromedial de ovelhas (Wandji e cols., 1988) provoca uma elevação no consumo de alimento. Esta hiperfagia é uma resposta oposta àquela apresentada no presente trabalho.

De acordo com o possível mecanismo de ação proposto neste estudo, o GLU anteciparia os sinais da saciedade, provocando o término da alimentação, sem um possível envolvimento nos sinais que desencadeariam a fome. Em mamíferos, aparentemente, o GLU participa modulando os sinais de saciedade (Burns e Ritter, 1997) e também dos circuitos neurais que geram a fome provocando, então, hiperfagia (Reddy e cols., 1986; Stricker-Krongrad e cols., 1992; Stanley e cols., 1993a, b).

Entretanto, não podemos excluir a possibilidade de que os circuitos glutamatérgicos que estimulam a resposta hiperfágica também possam existir em pombos. A metodologia por nós empregada (injeção i.c.v) talvez não tenha tornado possível ao GLU ou aos seus diferentes agonistas atingir os circuitos que retardam a saciedade, provocando hiperfagia. De acordo com a literatura, em mamíferos, os locais onde o GLU provoca elevação no consumo de alimento seriam o hipotálamo lateral (Stanley e cols., 1993a, b), ventromedial (Wandji e cols., 1988), área postrema (Reddy e cols., 1986) e núcleo mediano da rafe (Wirtshafter e cols., 1989).

É importante mencionar que em aves o núcleo da rafe, semelhante ao dos mamíferos, possui um grande número de neurônios 5-HT (serotonina) imunoreativos

(Yamada e cols., 1984; Yamada e Sano, 1985; Alesci e Bagnoli, 1988; Cozzi e cols., 1991; Hirunagi e cols., 1992). Experimentos conduzidos em nosso laboratório, mostram que a injeção i.c.v de 5-HT em pombos diminui a ingestão de alimentos após jejum de 24 horas (Steffens e cols., 1997). Como em mamíferos existem evidências sugerindo que a chegada de impulsos glutamatérgicos no núcleo da rafe inibe tonicamente o comportamento alimentar (Wirtshafter e Trifunovic, 1988), podemos especular que no presente trabalho a administração i.c.v de GLU em pombos, ativaria neurônios serotoninérgicos localizados na rafe, sendo esse neurotransmissor o mediador dos sinais que antecipam ou estimulam a saciedade induzida pelo GLU.

O GLU é um aminoácido, que em altas concentrações pode causar uma perda geral de neurônios e fibras em várias áreas do sistema nervoso central, principalmente nos órgãos circumventriculares, como área postrema, núcleo arqueado e eminência média (Onley, 1969; Lemkey-Johnston e Reynolds, 1974; Takasaki, 1978; Dawson e Lorden, 1981; Dawson e Annau, 1983; Meister e cols., 1989). Evidências na literatura mostram que uma única injeção sistêmica de GLU pode provocar degeneração de neurônios tirosina-hidroxilase imunoreativos localizados na área postrema. Esse dado indica que neurônios adrenérgicos situados na região ventricular podem ser afetados pelo GLU.

Trabalhos realizados em nosso laboratório mostram que tanto a injeção i.c.v (Ravazio e Paschoalini, 1991; 1992) como a injeção de adrenalina no núcleo periventricular do hipotálamo (núcleo homólogo ao paraventricular em mamíferos) provoca aumento na ingestão de alimento em pombos saciados (dados ainda não publicados). Esses dados

indicam que circuitos adrenérgicos localizados nas proximidades da parede ventricular estão envolvidos na regulação da ingestão de alimento em pombos.

Dessa forma, com o objetivo de verificar a integridade funcional de sistemas adrenérgicos circunventriculares envolvidos com o comportamento alimentar, os animais, 24 horas após o término do experimento, receberam por via i.c.v uma injeção de adrenalina.

Nossos dados indicaram que as doses utilizadas de GLU ou de seus agonistas não foram suficientes para lesionar circuitos adrenérgicos envolvidos com a ingestão de alimentos, pois a injeção de adrenalina provocou um aumento na quantidade de comida consumida semelhante àquela observada nos animais sem nenhuma manipulação. No entanto, o ácido kaínico que afetou a resposta hiperfágica induzida pela injeção i.c.v de adrenalina, parece não estar envolvido na indução da ingestão de alimento provocada pelo GLU, uma vez que o tratamento i.c.v com diferentes doses de ácido kaínico não alterou a quantidade de alimento ingerido.

Concluindo, em aves, a regulação do comportamento alimentar parece incluir componentes catecolaminérgicos, cujo papel hiperfágico é semelhante ao observado em mamíferos (Ravazio e Paschoalini, 1991; 1992), e circuitos serotoninérgicos, cujo papel hipofágico também é descrito em mamíferos (Steffens e cols., 1997). Entretanto, os elementos glutamatérgicos envolvidos neste mecanismo são aparentemente diferentes em pombos e nos mamíferos estudados. Em pombos, o controle da alimentação parece incluir apenas circuitos glutamatérgicos que induzem à saciedade e ao término da alimentação. Os

circuitos excitatórios poderiam não existir em aves ou não foram detectados pela abordagem experimental (injeção i.c.v) utilizada neste estudo.

Foi demonstrado também que o GLU, apenas nas doses mais elevadas (300 e 600 nmol), diminuiu a duração e a quantidade de água ingerida e aumentou a latência para iniciar esse comportamento. Isto pode sugerir que esta resposta está associada à intensa redução da ingestão de alimento induzida pelo GLU nestas concentrações, do que ao efeito direto sobre o mecanismo de beber. De acordo com essa idéia, os dados com a injeção de NMDA, AMPA, ácido káinico e ACPD indicam que nenhum dos diferentes agonistas modificou o volume de água ingerido ou mesmo a latência e a duração desta resposta. Além disso, em ratos, o comportamento dipsogênico não foi modificado após a injeção de GLU no hipotálamo lateral (Stanley e cols., 1993a), e a quantidade de água ingerida, observada após a injeção de GLU, foi relacionada à desidratação celular induzida pelo poder osmótico da solução (Reddy e cols., 1986). Estes resultados sugerem que o GLU não está, aparentemente, envolvido no controle da ingestão hídrica em mamíferos bem como em aves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALESCI, R.; BAGNOLI, P. Endogenous levels of serotonin and 5-hydroxy-indoleacetic acid in specific areas of the pigeon CNS: Effects of serotonin neurotoxins. *Brain Res.*, 450: 259-271, 1988.
- ALLEN, G.V.; CECHETTO, D.F. Functional and anatomical organization of cardiovascular pressor and depressor sites in the lateral hypothalamic area: I descending projections. *J. Comp. Neurol.*, 315: 313-332, 1992.
- AMIR, S. Stimulation of the paraventricular nucleus with glutamate activates interscapular brown adipose tissue thermogenesis in rats. *Brain Res.*, 508: 152-155, 1990.
- ANGEL, I.; TARANGER, M.A. Coupling between hypothalamic α_2 - adrenoceptors and [3 H] mazindol binding sites in response to several hyperglycemic stimuli in mice. *Brain Res.*, 490: 367-372, 1991.
- ANTUNES-RODRIGUES, J. McCANN, S.M. Water, sodium chloride and food intake induced by injections of cholinergic and adrenergic drugs into the third ventricle of the rat brain. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 133: 1464-1470, 1970.
- BEAUMONT, K.; KENNEY, M.A.; YOUNG, A.A.; RINK, T.J. High affinity amylin binding sites in rat brain. *Mol. Pharmacol.*, 44: 493-497, 1993.
- BELLIN, S.I.; RITTER, S. Disparate effects of infused nutrients on delayed glucoprivic feeding and hypothalamic norepinephrine turnover. *J. Neurosci.*, 1: 1347-1351, 1981.
- BLUNDELL, J.E. Serotonin and appetite. *Neuropharmacology*, 23: 1537-1551, 1984.
- BRAY, G.A.; CAMPFIELD, L.A. Metabolic factors in the control of energy stores. *Metabolism*, 24: 99-117, 1975.

- BRAY, G.A. Obesity - a disease of nutrient or energy balance? *Nutr. Rev.*, 45: 33-43, 1987.
- BRAY, G.A.; YORK, D.A.; FISLER, J.S. Experimental obesity: a homeostatic failure due to defective nutrient stimulation of the sympathetic nervous system. *Vitam. Horm.*, 45: 1-124, 1989.
- BRAY, G.A. Peptides affect the intake of specific nutrients and the sympathetic nervous system. *Am. J. Clin. Nutr.*, 55: 265S-271S, 1992.
- BUNTIN, J.D.; FIGGE, G.R. Prolactin and growth hormone stimulate food intake in ring doves. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 31: 533-540, 1988.
- BUNTIN, J.D. Time course and response specificity of prolactin-induced hyperphagia in ring doves. *Physiol. Behav.*, 45: 903-909, 1989.
- BURNS, G.A.; RITTER, R.C. The non-competitive NMDA antagonist MK-801 increases food intake in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 56: 145-149, 1997.
- BUTLER, P.C.; CHOU, J.; CARTER, W.B.; WANG, Y-N.; BU, B-H.; CHANG, J-K.; RIZZA, R.A. Effects of meal ingestion on plasma amylin concentration in NIDDM and nondiabetic humans. *Diabetes*, 39: 752-756, 1990.
- CAMPFIELD, L.A.; SMITH, F.J. Functional coupling between transient declines in blood glucose and feeding behavior: temporal relationships. *Brain Res. Bull.*, 17: 427-433, 1986.
- CAMPFIELD, L.A.; SMITH, F.J.; GUISEZ, Y.; DEVOS, R.; BURN, P. Recombinant mouse OB protein: evidence for peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 269: 546-549, 1995.

- CANELLO, M.; RAVAZIO, M.R.; PASCHOALINI, M.A.; MARINO-NETO, J. Food deprivation - vs. intraventricular adrenaline - induced feeding and postprandial behaviors in the pigeon (*Columba livia*). *Physiol. Behav.* 94: 1075-1079, 1993.
- CHUYO, T.; YAMADA, Y.; YAMAMOTO, C. Sensitivity of Purkinje cell dendrites to glutamic acid. *Exp. Brain Res.*, 23: 293-300, 1975.
- CLARK, J.T.; KALRA, P.S.; CROWLEY, W.R.; KALRA, S.P. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology*, 115: 427-429, 1984.
- COTMAN, C.W.; HAMBERGER, A. Glutamate as a CNS neurotransmitter: Properties of release, inactivation and biosynthesis. In: FONNUM, F. (Ed.). *Amino acids as chemical transmitters*. New York: Plenum Press, 1978. p.379-412.
- COTMAN, C.W.; KAHLE, J.S.; MILLER, S.E.; ULAS, J.; BRIDGE, R.J. Excitatory amino acid neurotransmission. In: BLOOM, F.E.; KUPFER, D.J. (Eds.). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995. p. 75-85.
- COX, J.E. Inhibitory effects of cholecystokinin develop through interaction with duodenal signals. *Behav. Brain Res.*, 38: 35-44, 1990.
- COZZI, B.; VIGLIETTI-PANZICA, C.; ASTE, N.; PANZICA, G.C. The serotonergic system in the brain of the Japanese quail. An immunohistochemical study. *Cell Tissue Res.*, 263: 271-284, 1991.
- CRAWLEY, J.N.; CORWIN, R.L. Biological actions of cholecystokinin. *Peptides*, 15: 731-755, 1994.

- DAWSON, R.; LORDEN, J.F. Behavioral and neurochemical effect of neonatal administration of monosodium-L-glutamate in mice. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 95: 71, 1981
- DAWSON, R.; ANNAU, Z. A behavioral assessment of arcuate nucleus damage after a single injection of monosodium glutamate to mice. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 5: 399, 1983.
- deBEAUREPAIRE, R.; SUAUDEAU, C. Anorectic effect of calcitonin, neurotensin and bombesin infused in the area of the rostral part of the nucleus of the tractus solitarius in the rat. *Peptides*, 9: 729-733, 1988.
- DENBOW, D.M.; CHERRY, J.A.; SIEGEL, P.B.; VAN KREY, H.P. Eating, drinking and temperature response of chicks to brain catecholamine injections. *Physiol. Behav.*, 27: 265-269, 1981.
- DENBOW, D.M.; MYERS, R.D. Eating, drinking and temperature responses to intracerebroventricular cholecystokinin in the chick. *Peptides*, 3: 739-743, 1982.
- DENBOW, D.M.; VAN KREY, H.P.; CHERRY, J.A. Feeding and drinking responses of young chicks to injections of serotonin into the lateral ventricle of the brain. *Poult. Sci.*, 61: 150-155, 1982.
- DENBOW, D.M., VAN KREY, H.P.; LACY, M.P.; DIETRICK, T.J. Feeding, drinking and body temperature of Leghorn chicks: effects of I.C.V injections of biogenic amines. *Physiol. Behav.*, 31: 85-90, 1983.
- DENBOW, D.M. Induction of food intake by a GABAergic mechanism in the turkey. *Physiol. Behav.*, 49: 485-488, 1991.
- DENBOW, D.M.; SHEPPARD, B.J. Food and water intake responses of the domestic fowl to norepinephrine infusion at circumscribed neural sites. *Brain Res. Bull.*, 31: 121-128, 1993.

- DEVICHE, P.; SCHEPERS, G. Intracerebroventricular injection of ostrich β -endorphin to satiated pigeons induces hyperphagia but not hyperdipsia. *Peptides*, 8: 691-694, 1984.
- DICKSON, P.R.; VACCARINO, F.J. Characterization of feeding behavior induced by central injection of GRF. *Am. J. Physiol.*, 259: 651-657, 1990.
- EBERLE-WANG, K.; LEVITT, P.; SIMANSKY, K.J. Abdominal vagotomy dissociates the anorectic mechanisms for peripheral serotonin and cholecystokinin. *Am. J. Physiol.*, 265: R602-R608, 1993.
- FEIFEL, D.; VACCARINO, F.J. Growth hormone-regulatory peptides (GHRH and somatostatin) and feeding: a model for integration of central and peripheral function. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 18: 421-433, 1994.
- FERNSTROM, M.H.; FERNSTROM, J.D. Effect of chronic protein ingestion on rat central nervous system tyrosine levels and vivo tyrosine hydroxylation rate. *Brain Res.*, 672: 97-103, 1995.
- FIGLEWICZ, D.P.; BENTSON, K.; OCRANT, I. The effect of insulin on norepinephrine uptake by PC 12 cells. *Brain Res. Bull.*, 32: 425-431, 1993.
- FLYNN, F.W. Fourth ventricle bombesin injection suppresses ingestive behaviors in rats. *Am. J. Physiol.*, 256: R590-R596, 1989.
- FORSYTH, P.A.; WEINGARTEN H.P.; COLLINS, S.M. Role of oropharyngeal stimulation in cholecystokinin-induced satiety in the sham feeding rat. *Physiol. Behav.*, 35: 539-543, 1985.
- GAHWILLER, B.H. Spontaneous bioelectric activity of cultured Purkinje cells during exposure to glutamate, glycine and strychnine. *J. Neurobiol.*, 7: 97-107, 1976.
- GELLER, H.M.; WOODWARD, D.J. Responses of cultured cerebellar neurons to iontophoretically applied amino acids. *Brain Res.*, 74: 67-80, 1974.

- HALAAS, J.L.; GAJIWALA, K.S.; MAFFEI, M.; COHEN, S.L.; RABINOWITZ, D.; LALLONE, R.L.; BURLEY, S.K.; FRIEDMAN, J.M. Weight-reducing effects of plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269: 543-546, 1995.
- HAYASHI, T. Effects of sodium glutamate on the nervous system. *Keio J. Med.*, 3:183-192, 1954.
- HIRUNAGI, K.; HASEGAWA, M.; VIGH, B.; VIGH-TEICHMANN, I. Immunocytochemical demonstration of serotonin-immunoreactive cerebrospinal fluid-contacting neurons in the paraventricular organ of pigeons and domestic chickens. *Prog. Brain Res.*, 91: 327-330, 1992.
- HNASKO, R.M.; BUNTIN, J.D. Functional mapping of neural sites mediating prolactin-inducing hyperphagia in doves. *Brain Res.*, 623: 257-266, 1993.
- JHANWAR-UNIYAL, M.; BECK, B.; JHANWAR, Y.S.; BURLET, C.; LEIBOWITZ, S.F. Neuropeptide Y projection from arcuate nucleus to parvocellular division of the paraventricular nucleus: specific relation to the ingestion of carbohydrate. *Brain Res.*, 631: 97-101, 1993.
- JOHNSTON, S.A.; MERALI, Z. Specific neuroanatomical and neurochemical correlates of grooming and satiety effects of bombesin. *Peptides*, 9(1): 233-244, 1988.
- KARTEN, H.J.; HODOS, W. *A stereotaxic atlas of the brain of the pigeon (Columba livia)*. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins Press, 1967.
- KELLY, J.; ALHEID, G.F.; NEWBERG, A.; GROSSMAN, S.P. GABA stimulation and blockade in the hypothalamus and midbrain: effects on feeding and locomotor activity. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 7: 537-541, 1977.

- KRAHN, D.D.; GOSNELL, B.A.; LEVINE, A.S.; MORLEY, J.E. Localization of the effects of corticotropin releasing factor on feeding. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 10: 302, 1984.
- KRAHN, D.D.; GOSNELL, B.A.; LEVINE, A.S.; MORLEY, J.E. Behavioral effects of corticotropin-releasing factor: localization and characterization of effects. *Brain Res.*, 443: 63-69, 1988.
- KUENZEL, W.J.; DOUGLAS, L.W.; DAVISON, B.A. Robust feeding following central administration of neuropeptide Y or peptide YY in chicks, *Gallus domesticus*. *Peptides*, 8: 823-828, 1987a.
- KUENZEL, W.J.; SNAPIR, N.; REXROAD Jr., C.E. Food intake and biogenic amine concentrations in brain regions of chicks following intracerebroventricular injection of six-hydroxydopamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 27: 257-263, 1987b.
- KUENZEL, W.J. Central neuroanatomical systems involved in the regulation of food intake in birds and mammals. *J. Nutr.*, 124: 1355S-1370S, 1994.
- KYRKOULI, S.E.; STANLEY, B.G.; LEIBOWITZ, S.F. Stimulation of feeding induced by medial hypothalamic injection of this novel peptide. *Eur. J. Pharmacol.*, 122: 159-160, 1986.
- KYRKOULI, S.E.; STANLEY, B.G.; SEIRAFI, R.D.; LEIBOWITZ, S.F. Stimulation of feeding by galanin: anatomical localization and behavioral specificity of this peptide's effects in the brain. *Peptides*, 11: 995-1001, 1990.
- LADENHEIM, E.E.; RITTER, R.C. Low-dose fourth ventricular bombesin selectively suppresses food intake. *Am. J. Physiol.*, 255: R988-R992, 1988.
- LEIBOWITZ, S.F. Ingestion in the satiated rat: role of alpha and beta receptors in mediating effects of hypothalamic adrenergic stimulation. *Physiol. Behav.*, 14: 743-754, 1975.

- LEIBOWITZ, S.F. Neurochemical systems of the hypothalamus. Control of feeding and drinking behavior and water-electrolyte excretion. In: MORGANE, P.J.; PANKSEPP, J. (Eds.). *Handbook of the Hypothalamus*. New York: Marcel Dekker, 1980. p.299-437.
- LEIBOWITZ, S.F. Brain monoamines and peptides: role in the control of eating behavior. *Federation Proc.*, 45: 1396-1403, 1986.
- LEIBOWITZ, S.F., SHOR-POSNER, G. Hypothalamic monoamine systems for control of food intake: analysis of meal patterns and macronutrient selection. In: CARUBE, M.O.; BLUNDELL, J.E. (Eds.). *Psychopharmacology of Eating Disorders: Theoretical and Clinical Advances*. New York: Raven Press, 1986. p. 29-49.
- LE MAGNEN, J. *Neurobiology of feeding and nutrition*. San Diego: Academic Press, 1992.
- LEMKEY-JOHNSTON, N.; REYNOLDS, W.A. Nature and extent of brain lesion in mice related to ingestion of monosodium glutamate. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 33: 74, 1974.
- LEVIN, M.C.; SAWCHENKO, P.E.; HOWE, P.R.C.; BLOOM, S.R.; POLAK, J.M. Organization of galanin-immunoreactive inputs to the paraventricular nucleus with special reference to their relationship to catecholaminergic afferents. *J. Comp. Neurol.*, 261: 562-582, 1987.
- LEVIN, B.E.; PLANAS, B. Defective glucoregulation of brain α_2 -adrenoceptors in obesity-prone rats. *Am. J. Physiol.*, 264: R305-R311, 1993.
- LUTZ, T.A.; DEL PRETE, E.; SCHARRER, E. Subdiaphragmatic vagotomy does not influence the anorectic effect of amylin. *Peptides*, 16: 457-462, 1995.
- MARTIN, J.R.; NOVIN, D. Decreased feeding in rats following hepatic-portal infusion of glucagon. *Physiol. Behav.*, 19: 461-466, 1977.

- MAYER, J. Regulation of energy intake and the body weight the glucostatic theory and the lipostatic hypotesis. *Ann. NY Acad. Sci.*, 63: 15-43, 1955.
- McCALEB, M.L.; MYERS, R.D. Cholecystokinin acts on the hypothalamic 'noradrenergic system' involved in feeding. *Peptides*, 1: 47-49, 1980.
- McCORMACK, J.F., DENBOW, D.M. Feeding, drinking and temperature responses to intracerebroventricular β -endorphin in the domestic fowl. *Peptides*, 9: 709-715, 1988.
- McCORMACK, J.F.; DENBOW, D.M. Ingestive responses to mu and delta opioid receptor agonists in the domestic fowl. *Br. Poult. Sci.*, 50: 327-340, 1989.
- McGOWAN, M.K.; ANDREWS, K.M.; GROSSMAN, S.P. Chronic intrahypothalamic infusions of insulin or insulin antibodies alter body weight and food intake in the rat. *Physiol. Behav.*, 51: 753-766, 1992.
- MEIJER, J.H.; Van der ZEE, E.A.; DIETZ, M. Glutamate phase shifts circadian activity rhythms in hamster. *Neurosci. Lett.*, 86:177-183, 1988.
- MEISTER, B.; CECCATELLI, S.; HOKFELT, T.; ANDEN, N.E.; ANDEN, M.; THEODORSSON, E. Neurotransmitters, neuropeptides and binding sites in the rat mediobasal hypothalamus: effects of monosodium glutamate (MSG) lesions. *Exp. Brain Res.*, 76: 343, 1989.
- MORLEY, J.E. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr. Rev.*, 8: 256-287, 1987.
- MYERS, R.D.; SHARPE, L.G. Chemical activation of ingestive and other hypothalamic regulatory mechanisms. *Physiol. Behav.*, 3: 987-995, 1968.

- MYERS, R.D.; YAKSH, T.L. Feeding and temperature responses in the unrestrained rat after injections of cholinergic and aminergic substances into the cerebral ventricles. *Physiol. Behav.*, 3: 917-922, 1968.
- NICOLAÏDIS, S.; ROWLAND, N.E. Metering of intravenous versus oral nutrients and regulation of energy balance. *Am. J. Physiol.*, 231: 661-668, 1976.
- OLIGIATI, V.R.; NETTI, C.; GUIDOBONO, F.; PECILE, A. The central GABAergic system and control of food intake under different experimental conditions. *Psychopharmacology*, 68: 163-167, 1980.
- ONLEY, J.W. Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*, 164: 719, 1969.
- OOMURA, Y.; OYAMA, H.; SUGIMORI, M.; NAKAMURA, T.; YAMADA, Y. Glucose inhibition of the glucose-sensitive neurones in the rat lateral hypothalamus. *Nature*, 247: 284-286, 1974.
- OOMURA, Y. Glucose as a regulator of neuronal activity. In: SZABO, A.J. (Ed.). *Advances in metabolic disorders*. New York: Academic Press, 1983. p.31-65.
- PELLEYMOUNTER, M.A.; CULLEN, M.J.; BAKER, M.B.; HECHT, R.; WINTERS, D.; BOONE, T.; COLLINS, F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269: 540-543, 1995.
- PHLIX, C.F.; HARTLE, D.K. Systemic glutamate induces degeneration of a subpopulation of tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons in the rat area postrema. *Brain Res.*, 516: 335-340, 1990.
- PLATA-SALAMAN, C.R.; OOMURA, Y.; SHIMIZU, N. Dependence of food intake on acute and chronic ventricular administration of insulin. *Physiol. Behav.*, 37: 717-734, 1986.

- POLLOCK, J.D.; ROWLAND, N.E. Peripherally administered serotonin decreases food intake in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 15: 179-183, 1981.
- RAVAZIO, M.R.; PASCHOALINI, M.A. Participation of alpha receptors in the neural control of food intake in pigeons. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 24: 943-946, 1991.
- RAVAZIO, M.R.; PASCHOALINI, M.A. Modulation of food and water intake by catecholamines injected into the lateral ventricle of the pigeon brain. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 25: 841-844, 1992.
- REDDY, V.M.; MEHARG, S.S.; RITTER, S. Dose-related stimulation of feeding by systemic injection of monosodium glutamate. *Physiol. Behav.*, 38: 465-469, 1986.
- RITTER, S.; STONE, S.L. Area postrema lesions block feeding induced by systemic injections of monosodium glutamate. *Physiol. Behav.*, 41: 21-24, 1987.
- RITTER, S.; TAYLOR, J.S. Vagal sensory neurons are required for lipoprivic but not glucoprivic feeding in rats. *Am. J. Physiol.*, 258: R1395-R1401, 1990.
- RITTER, S.; DINH, T.T.; FRIEDMAN, M.I. Induction of Fos-like immunoreactivity (Fos-li) and stimulation of feeding by 2,5-anhydro-d-mannitol (2,5-AM) require the vagus nerve. *Brain Res.*, 646: 53-64, 1994.
- ROMSOS, D.R.; GOSNELL, B.A.; MORLEY, J.E.; LEVINE, A.S. Effects of kappa opiate agonists, cholecystokinin and bombesin on intake of diets varying in carbohydrate-to-fat ratio in rats. *J. Nutr.*, 117: 976-985, 1987.
- ROWLAND, N.E.; BELLUSH, L.L.; CARLTON, J. Metabolic and neurochemical correlates of glucoprivic feeding. *Brain Res. Bull.*, 14: 617-624, 1985.
- ROWLAND, N.E. Biological factors in eating and its disorders. *Bull. Psychonomic Soc.*, 29: 244-249, 1991.

- ROWLAND, N.E.; MORIEN, A.; LI, B-H. The physiology and brain mechanisms of feeding. *Nutrition*, 12: 626-639, 1996.
- SCHWARTZ, G.J.; NETTERVILLE, L.A.; McHUGH, P.R.; MORAN, T.H. Gastric loads potentiate inhibition of food intake produced by a cholecystokinin analogue. *Am. J. Physiol.*, 261: R1141-R1146, 1991.
- SIMANSKY, K.J. 5-HT receptor subtypes influencing feeding and drinking: focus on the periphery. In: DOURISH, C.; COOPER, S.J. (Eds.). *Drug Receptor Subtypes and Ingestive Behaviour*. New York: Academic Press, 1996. p.59-97.
- SMITH, G.P.; GIBBS, J. Postprandial satiety. In: SPRAGUE, J.M.; EPSTEIN, A.N. (Eds.). *Progress Psychobiology Physiological Psychology*. New York: Academic Press, 1979. p. 179-242.
- SOLTIS, R.P.; DiMICCO, J.A. Hypothalamic excitatory amino acid receptors mediate stress-induced tachycardia in rats. *Am. J. Physiol.*, 262: R687-R697, 1992.
- SORRELS, T.L.; BOSTOCK, E. Induction of feeding by 7-chlorokynurenic acid, a strychnine-insensitive glycine binding site antagonist. *Brain Res.*, 572: 265-268, 1992.
- STANLEY, B.G.; LANTHIER, D.; LEIBOWITZ, S.F. Multiple brain sites sensitive to feeding stimulation by opioid agonists: a cannula-mapping study. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 31: 825-832, 1988.
- STANLEY, B.G.; HA, L.H.; SPEARS, L.C.; DEE II, M.G. Lateral hypothalamic injections of glutamate, kainic acid, D,L- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid or N-methyl-D-aspartic acid rapidly elicit intense transient eating in rats. *Brain Res.*, 613: 88-95, 1993a.
- STANLEY, B.G.; WILLETT III, V.L.; DONIAS, H.W.; HA, L.H.; SPEARS, L.C. The lateral hypothalamus: a primary site mediating excitatory amino acid - elicited eating. *Brain Res.*, 630: 41-49, 1993b.

- STEFFENS, S.M.; CASAS, D.C.; MILANEZ, B.C.; FREITAS, C.G.; PASCHOALINI, M.A.; MARINO-NETO, J. Hypophagic and dipsogenic effects of central 5-HT injections in pigeons. *Brain Res. Bull.*, 44(2), 1997. Trabalho no prelo.
- STRICKER, E.M.; ROWLAND, N.; SALLER, C.F.; FRIEDMAN, M.A. Homeostasis during hypoglycemia: central control of adrenal secretion and peripheral control of feeding. *Science*, 196: 79-81, 1977.
- STRICKER-KRONGRAD, A.; BECK, B.; NICOLAS, J.P.; BURLET, C. Central effects of monosodium glutamate on feeding behavior in adult Long-Evans rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 43: 881-886, 1992.
- STUCKEY, J.A.; GIBBS, J. Lateral hypothalamic injection of bombesin decreases food intake in rats. *Brain Res. Bull.*, 8: 617-621, 1982.
- TAKASAKI, Y. Studies on brain lesion by administration of monosodium L-glutamate to mice, I Brain lesions in infant mice caused by administration of monosodium L-glutamate. *Toxicology*, 9: 293, 1978.
- TANAKA, Y.; EGAWA, M.; INOUE, S.; TAKAMURA, Y. Effect of hypothalamic administration of growth hormone-releasing factor (GRF) on feeding behavior in rats. *Brain Res.*, 558: 273-279, 1991.
- VACCARINO, F.J.; BLOOM, F.E.; RIVIER, J.; VALE, W.; KOOB, G.F. Stimulation of food intake in rats by centrally administered hypothalamic growth hormone-releasing factor. *Nature*, 314: 167-168, 1985.
- VACCARINO, F.J.; HAYWARD, M. Microinjections of growth hormone-releasing factor into the medial preoptic area/suprachiasmatic nucleus region of the hypothalamus stimulate food intake in rats. *Reg. Peptides*, 21: 21-28, 1988.

- van den POL, A.; WUARIN, J.P.; DUDEK, F.E. Glutamate, the dominant excitatory transmitter in neuroendocrine regulation. *Science*, 250: 1276-1278, 1990.
- van den POL, A. Glutamate and aspartate immunoreactivity in hypothalamic presynaptic axons. *J. Neurosci.*, 11:2087-2101, 1991.
- VANDERWEELE, D.A.; PI-SUNYER, F.X.; NOVIN, D.; BUSH, M.J. Chronic insulin infusion suppresses food ingestion and body weight gain in rats. *Brain Res. Bull.*, 5: 7-11, 1980.
- WANDJI, S.A.; SEOANE, J.R.; ROBERGE, A.G.; BÉDARD, L.; THIBAUT, L. Effects of intrahypothalamic injections of GABA, muscimol, pentobarbital and L-glutamic acid on feed intake of satiated sheep. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 67: 5-9, 1988.
- WILLIS, G.L.; HANSKY, J.; SMITH, G.C. Ventricular, paraventricular and circumventricular structures involved in peptide-induced satiety. *Regul. Peptides*, 9: 87-99, 1984.
- WIRTSHAFTER, D.; TRIFUNOVIC, R. Stimulation of ingestive behaviors following injections of excitatory amino acid antagonists into the median raphe nucleus. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 30: 529-533, 1988.
- WIRTSHAFTER, D.; TRIFUNOVIC, R.; KREBS, J.C. Behavioral and biochemical evidence for a functional role of excitatory amino acids in the median raphe nucleus. *Brain Res.*, 482: 225-234, 1989.
- WOODS, S.C.; LOTTER, E.C.; MCKAY, L.D.; PORTE Jr, D. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin decrease food intake and body weight of baboons. *Nature*, 282: 503-505, 1979.
- YAMADA, H.; TAKEUCHI, Y.; SANO, Y. Immunohistochemical studies on the serotonin neuron system in the brain of the chicken (*Gallus domesticus*). I. The distribution of the neuronal somata. *Biogenic Amines*, 1: 83-94, 1984.

YAMADA, H.; SANO, Y. Immunohistochemical studies on the serotonin neuron system in the brain of the chicken (*Gallus domesticus*). II. The distribution of the nerve fibers. *Biogenic Amines*, 2: 21-36, 1985.