

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

LUCIANE COUTINHO DE AZEVEDO CAMPANELLA

**CONTROLE SEROTONÉRGICO DE COMPORTAMENTOS INGESTIVOS EM
POMBOS (*COLUMBA LIVIA*): O PAPEL DO *ARCOPALLIUM***

Florianópolis

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

LUCIANE COUTINHO DE AZEVEDO CAMPANELLA

**CONTROLE SEROTONÉRGICO DE COMPORTAMENTOS INGESTIVOS EM
POMBOS (*COLUMBA LIVIA*): O PAPEL DO *ARCOPALLIUM***

Tese apresentada como requisito para obtenção do Título de Doutor em Neurociências, no Centro de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.

Orientador: Prof. Dr. José Marino Neto

Florianópolis

2010

LUCIANE COUTINHO DE AZEVEDO CAMPANELLA

CONTROLE SEROTONÉRGICO DE COMPORTAMENTOS INGESTIVOS EM POMBOS
(COLUMBA LIVIA):
O PAPEL DO *ARCOPALLIUM*

Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do título de Doutor em Neurociências e aprovada pela Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Área de Concentração: Controle neural do metabolismo e ingestão alimentar de aves e mamíferos.

Florianópolis, 05 de março de 2010.

Prof. Dr. José Marino Neto

Universidade Federal de Santa Catarina – Centro de Ciências Biológicas
Orientador

Prof. Dr. Luis Carlos Reis

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia, Depto de Ciências
Fisiológicas

Prof. Dr. Aldo Bolten Lucion

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde

Prof. Dr. Leandro José Bertoglio

Universidade Federal de Santa Catarina – Centro de Ciências Biológicas

Prof. Dra. Mariana Terenzi

Universidade Federal de Santa Catarina – Centro de Ciências Biológicas

Ao “amor da minha vida”, Enzo Yanes, por estar sempre me transformando em uma pessoa melhor.

Aos meus pais, Nilton e Osnilda (*in memoriam*), pela educação que me deram, pelo amor e carinho, pela proteção física e espiritual que sempre senti.

AGRADEÇO ESPECIALMENTE

ÀS MINHAS QUERIDAS IRMÃS

Sem o apoio incondicional de vocês eu não conseguiria chegar aqui. Saibam que vocês são grandes exemplos de caráter, dedicação e doação em minha vida.

À MINHA SEMPRE SOGRA

Os cuidados comigo e, principalmente, com meu filho foram essenciais nesta caminhada.

À MINHA AMIGA AMANDA

Toda a minha admiração. Obrigada pelo apoio, carinho, estímulo, companheirismo e amizade. Sem você tudo seria muito mais difícil!

AGRADECIMENTOS

Os melhores agradecimentos ao Prof. Dr. José Marino Neto, meu orientador, por toda a confiança, paciência e dedicação durante o desenvolvimento deste projeto. Obrigada, por sempre estar ao meu lado, principalmente nestes dois últimos anos, estimulando-me a superar as dificuldades, atitudes estas, fundamentais nesta etapa de minha vida.

À Prof.a Dra. Marta Aparecida Paschoalini, por ter contribuído de forma imprescindível ao desenvolvimento deste trabalho e, sobretudo, pela sincera e sempre carinhosa preocupação com minha formação profissional.

Ao amigo, Enzo Luiz Sugayama Campanella, por ter me possibilitado manter o padrão de vida, mesmo eu tendo que trabalhar menos para poder me dedicar aos estudos. Admiro muito sua generosidade e inteligência.

Ao colega Dr. Sérgio Murilo Steffens, pelos constantes incentivos, pelos momentos de intenso aprendizado que compartilhamos juntos.

Ao Prof. Dr. Moacir Serralvo Faria, pela disponibilidade de sempre me atender nos momentos de apuros.

Aos professores do curso, pelos ensinamentos transmitidos no decorrer desta trajetória.

Aos funcionários do Laboratório de Fisiologia da UFSC e ao secretário do Curso de Pós-graduação em Neurociência, pela dedicação a resolver sempre questões relacionadas aos acadêmicos.

*Por tanto amor
Por tanta emoção
A vida me fez assim
Doce ou atroz
Manso ou feroz
Eu caçador de mim...*

*...Nada a temer senão o correr da luta
Nada a fazer senão esquecer o medo
Abrir o peito a força, numa procura
Fugir às armadilhas da mata escura*

*Longe se vai
Sonhando demais
Mas onde se chega assim
Vou descobrir
O que me faz sentir
Eu, caçador de mim.*

Luís Carlos Sá e Sérgio Magrão

RESUMO

Estudos realizados em nosso laboratório mostraram que regiões encefálicas estão envolvidas na coordenação de respostas comportamentais e metabólicas em pombos, com envolvimento de receptores de serotonina (5-HT). No entanto, até o momento, não tem sido investigado em aves o papel de aferências serotoninérgicas para o *arcopallium* no controle do comportamento ingestivo. O presente trabalho tem por objetivo investigar o envolvimento dos receptores serotoninérgicos localizados em regiões arcopaliais sobre o controle central da ingestão de alimento e água e de comportamentos ingestivos em pombos. Foram utilizados pombos adultos (*Columba livia*), de ambos os sexos, saciados, com cânulas-guia cronicamente implantadas em regiões do arcopallium de aves: Núcleo Taeniae da amígdala (TnA), arcopallium Intermédio (AI), Amígdala subpalial (SpA) e parte lateral do Núcleo Intersticial da Estria Terminal (BSTL). Os animais foram tratados, de forma aleatória, com veículo (ácido ascórbico a 5%) ou metergolina (MET, antagonista de receptor 5-HT_{1,2,7}, nas doses de 7 e 20 nmol) ou GR46611 (GR, agonista de receptor 5-HT_{1B/1D} nas doses de 2 e 6 nmol). Após o tratamento, as aves retornaram às suas gaiolas, que continham alimento e água previamente medidos. Durante 1 hora foram realizados registros de latência, duração e frequência dos comportamentos ingestivos (alimento e água) e dos comportamentos de autolimpeza, locomoção, imobilidade alerta, posturas típica de sono e exploração do ambiente. Ao final de 1, 2, 3 e 24 horas de observação, o consumo de alimento e água foi quantificado. Os resultados obtidos mostraram que, no TnA, a dose mais alta de MET provocou resposta hiperfágica de curta duração, sem afetar a ingestão de água ou os comportamentos não-ingestivos durante a primeira hora após a injeção. Ao contrário, a dose mais baixa de MET no AI e a mais alta, na SpA, aumentaram prontamente a ingestão hídrica, sem afetar o consumo alimentar; este efeito foi evidente nas 3 e 24 horas após o tratamento. Quando injetado no TnA e SpA, as doses mais alta e mais baixa de GR, respectivamente, elevaram imediatamente a ingestão de alimento e água; esses efeitos foram de longa duração (observados nas 3 e 24 h). O tratamento com GR (2 nmol) no AI também provocou aumento de longa duração na ingestão hídrica, sem modificar o consumo alimentar. Injeções dessas drogas no BSTL não ocasionaram significantes efeitos ingestivos. Esses dados indicam a presença de uma influência inibitória e tônica de aferências serotoninérgicas, parcialmente mediadas pelos receptores 5-HT_{1B/1D}, em circuitos no TnA e na SpA relacionados à ingestão alimentar e hídrica e em mecanismos que controlam a ingestão de água no AI. Semelhante aos dados publicados sobre a amígdala medial de roedores, nossos resultados sugerem que

um controle serotoninérgico inibitório e tônico da ingestão de alimento (mas não de água), mediado por receptores 5-HT_{1/2} e exercido na área amigdalóide medial, deva representar um atributo funcional conservado no encéfalo de amniotas, mas provavelmente envolvendo muitos mecanismos neurais taxa-específicos.

Palavras-chaves: amígdala, ingestão alimentar, ingestão hídrica, receptores 5-HT_{1B-1D}, núcleo taeniae da amígdala, *arcopallium intermedium*, amígdala subpalial, serotonina, evolução.

ABSTRACT

Studies made in our laboratory showed that serotonergic circuits acting in several hypothalamic regions are involved in the coordination of behavioral and metabolic responses in pigeons. However, the role of serotonergic inputs to the *arcopallium* in the control of feeding behaviour has not been investigated in birds. This work aims to look for a possible role of serotonergic receptors located in arcopallial regions in the central control of food and water intake and ingestive behaviors in pigeons. Free-feeding adult pigeons (*Columba livia*) of both sexes, had guide cannulae chronically inserted in regions of the *arcopallium*: nucleus taeniae of the amygdala (TnA), *intermediate arcopallium* (AI), subpallial amygdaloid area (SpA) and bed nucleus of the stria terminalis, lateral part (BSTL). The animals were treated with VEI icle (ascorbic acid 5%) or Metergoline (MET, 5-HT_{1/2} receptor antagonist; 7 and 20 nmol), GR46611 (GR, 5-HT_{1B/1D} agonist; 2 and 6 nmol). After treatment, the birds were return to their cages, which contained food and water previously measured. The latency, duration and frequency of feeding (food and water) behavior and preening, locomotion, alert immobility, typical sleep positions and food exploration were recorded for 1 hour. Food and water were weighed 1, 2, 3 and 24 hours after treatments. The results showed that, in the TnA, the highest MET dose elicited a short-lived hyperphagy, without affecting drinking or non-ingestive behaviours during the first hour after injection. In contrast, the lowest dose in the AI and the highest dose in the SpA promptly increased drinking without affecting food intake, this effect was still evident 3 and 24 hours after treatment. The highest GR dose in the SpA and the lowest GR dose in the TnA promptly increased both food and water intake, and these effects persisted 24 h after treatment. GR (2 nmol) injections in the AI evoked long-lasting increases in drinking, but not in feeding. Injections of these drugs in the BSTL evoked no significant ingestive effects. These data indicate the presence of a tonic inhibitory influence of serotonergic inputs partly mediated by 5-HT_{1B/1D} receptors, on feeding- and drinking-related TnA and SpA circuits and on mechanisms controlling drinking in the AI. Compared to data from the rodent medial amygdala, a tonic inhibitory 5-HTergic control of feeding (but not drinking) behaviour, mediated by 5-HT_{1/2} receptors and exerted in the medial amygdaloid area, may represent a broadly conserved functional attribute in the amniote brain, but probably involves many important taxa-specific neural mechanisms.

Key-words: Amygdala, feeding, drinking, 5-HT_{1B-1D} receptors, nucleus taeniae of the amygdala, intermediate arcopallium, subpallial amygdaloid area, serotonin, evolution

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARCOPALLIUM: arcopálio

AgRP: proteína relacionada ao agouti

AI: arcopálio intermédio

ANG: angiotensina

ANOVA: análise de variância

ANP: peptídeo natriurético atrial

AP: área postrema

Arc: núcleo arqueado

AV3V: tecido anteroventral na lâmina terminal em torno do terceiro ventrículo

AVD: anel ventricular dorsal

BDA: dextranos biotinilados

BHE: barreira hematoencefálica

BNST: núcleo intersticial da estria terminal

BSTL: porção lateral do BNST

CART: reguladores da transcrição de cocaína e anfetamina

CeA: núcleo central da amígdala

CEUA-UFSC: Comitê de Ética no uso de animais da Universidade Federal de Santa Catarina

COUP-TFII: “chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II”

CRF: fator liberador do neuropeptídeo corticotrofina

CVOs: órgãos circumventriculares

GAD: ácido glutâmico descarboxilase

GAD65: ácido glutâmico descarboxilase

GC: córtex gustativo

GR: GR 46611

ICV: intracerebroventricular

LAMP: proteína de membrana associada ao sistema límbico

LH: hipotálamo lateral

MCH: hormônio concentrador de melanocortina

MeA: amígdala medial

MePD: núcleo amigdalóide medial posterodorsal

MET: metergolina

NPY: neuropeptídeo Y

NRD: núcleo dorsal da rafe
NTS: núcleo do trato solitário
ORX: orexina
OVLT: órgão vasculoso da lâmina terminal
PBN: núcleo parabraquial
PCPA: p-clorofenilalanina
PDA: amígdala posterodorsal
PHA: *leucoaglutinina do Phaseolus vulgaris*
PLH: núcleo adjacente lateral posterior hipotalâmico
PMH: núcleo medial posterior hipotalâmico
PoA: amígdala palial posterior
POMC: pro-opiomelanocortina
PPM: núcleo magnocelular pre-optico
PVN: núcleo hipotalâmico paraventricular
r5-HT_{1A}: receptor de serotonina 1A
SFO: órgão subfornical
SNC: sistema nervoso central
SpA: amígdala subpalial
TnA: núcleo taeniae da amígdala
VMH: hipotálamo ventromedial
5-HIAA: ácido 5-hidroxiindoleacético
5-HT: serotonina
8-OH-DPAT: 8-Hidroxi-2(di-n-propilamina) tetralina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	O COMPLEXO AMIGDALOIDE.....	15
1.2	O COMPLEXO AMIGDALOIDE E O COMPORTAMENTO INGESTIVO.....	18
1.2.1	Ingestão de Alimento.....	18
1.2.2	Ingestão Hídrica.....	24
1.3	A SEROTONINA E O COMPORTAMENTO INGESTIVO.....	27
1.3.1	Ingestão de alimento.....	27
1.3.2	Ingestão Hídrica.....	30
1.4	A SEROTONINA E O COMPLEXO AMIGDALOIDE.....	31
1.5	O SISTEMA SEROTONÉRGICO E O COMPORTAMENTO INGESTIVO EM AVES.....	33
1.6	O COMPLEXO AMIGDALOIDE DE AVES E MAMÍFEROS: UMA ANÁLISE COMPARATIVA.....	35
2	JUSTIFICATIVA.....	39
3	HIPÓTESES DE TRABALHO.....	42
4	OBJETIVOS.....	43
4.1	GERAL.....	43
4.2	ESPECÍFICOS.....	43
5	MATERIAL E MÉTODOS.....	44
5.1	ANIMAIS.....	44
5.2	IMPLANTAÇÃO DE CÂNULAS NOS SÍTIOS ARCOPALIAIS DE INTERESSE ..	44
5.3	CÂNULAS-GUIA.....	44
5.4	INJEÇÕES NOS NÚCLEOS.....	45
5.5	DROGAS ADMINISTRADAS.....	45
5.6	ESQUEMA EXPERIMENTAL.....	46
5.7	HISTOLOGIA	47
5.8	ANÁLISE DE DADOS	48
6	RESULTADOS.....	49
6.1	EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE METERGOLINA (7 E 20 nmol) NO TnA.....	51
6.2	EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE GR46611 (2 e 6 nmol) NO TnA.....	55
6.3	EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE METERGOLINA (7 e 20 nmol) NO	

	ARCOPÁLIO INTERMÉDIO	59
6.4	EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE GR46611 (2 e 6 NMOL) NO ARCOPÁLIO INTERMÉDIO	63
6.5	EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE METERGOLINA (7 e 20 nmol) NA AMÍGDALA SUBPALIAL.....	67
6.6	EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE GR46611 (2 e 6 nmol) NA AMÍGDALA SUBPALIAL.....	71
6.7	EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE METERGOLINA (7 e 20 nmol) NO BSTL.....	75
6.8	EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE GR46611 (2 e 6 nmol) NO BSTL.....	79
7	DISCUSSÃO.....	83
8	CONCLUSÃO	98
	REFERENCIAS	99
	APÊNDICE	119

1 INTRODUÇÃO

1.1 O COMPLEXO AMIGDALOIDE

O “lobo límbico” foi, a princípio, definido por Pierre Paul Broca como um anel cortical que envolve o hilus do hemisfério encefálico (BROCA, 1878). Muitos pesquisadores do século passado entendiam-no principalmente como uma estrutura “cortical” até que se descobriu que vários outros núcleos são também estruturas límbicas (por exemplo: o complexo amigdalóide e a formação hipocámpal) (MORGANE; GALLER; MOKLER, 2005). Estudos funcionais realizados por Klüver e Bucy (1937, 1938, 1939) começaram a esclarecer processos motivacionais e emocionais complexos associados ao lobo límbico. Esses estudos demonstraram que a lobectomia temporal bilateral em macacos produzia agnosia visual, tendências orais, hipermetamorfose, alterado comportamento sexual, além de importantes mudanças no comportamento emocional e nos hábitos dietéticos (denominada de Síndrome de Klüver–Bucy).

O sistema límbico de mamíferos compreende áreas corticais e subcorticais, incluindo a formação hipocámpal, os núcleos do complexo amigdalóide, o hipotálamo, o núcleo accumbens, o córtex do cíngulo, a área tegmental ventral e a maioria das áreas do córtex pré-frontal e das áreas límbicas mesencefálicas (MACLEAN, 1990). O termo “encéfalo límbico” abrange essas formações e suas distribuições para o prosencéfalo, mesencéfalo e hipotálamo. Em particular, fazem parte também componentes do mesencéfalo medial, incluindo os núcleos mediano e dorsal da rafe, a substância cinzenta periaquedutal e os núcleos dorsal e ventral de Gudden. Formações intensamente conectadas, usualmente por vias recíprocas (MORGANE; GALLER; MOKLER, 2005). Em conexão, as estruturas do sistema límbico são funcionalmente envolvidas na geração dos estados emocionais, controle autonômico, comportamento sexual, memória e estresse (ATOJI; SAITO; WILD, 2006; LeDOUX, 2000; MORGANE; GALLER; MOKLER, 2005).

Nauta (1986) e Nauta e Domesick (1981) identificaram o sistema límbico usando a técnica de degeneração em prata e encontraram que as estruturas límbicas prosencefálicas se projetam preferencialmente para áreas paramedianas do mesencéfalo, denominadas por eles

de áreas límbicas mesencefálicas. Eles também enfatizaram que o hipotálamo é um componente do sistema límbico, embora historicamente não fosse assim considerado. Entretanto, devido a suas funções límbicas relacionadas à emoção e à motivação, é impossível não considerar o hipotálamo como uma parte fundamental do sistema límbico estendido, sendo atualmente incluído como um importante componente desse sistema (MORGANE; GALLER; MOKLER, 2005).

Como parte estrutural do sistema límbico, Weiskrantz (1956), após os trabalhos de Klüver e Bucy (1937, 1938, 1939), demonstrou que a amígdala é uma região essencial do circuito que avalia o significado emocional, produzindo resposta comportamental apropriada aos estímulos externos (LEDOUX, 2000; SAH et al., 2003). A amígdala de mamíferos é conhecida por influenciar a regulação de uma ampla variedade de funções fisiológicas, principalmente comportamentos sociais carregados de emoção (CARDINAL et al., 2002; GHASHGHAEI; BARBAS, 2002; LEDOUX, 2000). A amígdala é uma estrutura profunda, dentro do lobo temporal, que foi, a princípio, identificada por Burdach no início do século XIX. Burdach inicialmente descreveu um grupo de células conhecidas atualmente como o complexo basolateral. A seguir, identificou-se um grande número de estruturas ao redor do complexo basolateral, que constitui o que agora se denomina complexo amigdalóide (SAH et al., 2003). A amígdala se localiza em uma região anatômica adequada à rápida detecção e avaliação de eventos do meio imediato e é crítica na habilidade dos animais em responder rapidamente a situações de risco (SAH et al., 2003). Encontra-se em posição essencial para formar associações entre informações atuais e experiências passadas (SAH et al., 2003); é extraordinariamente complexa no que se refere às conexões aferentes-eferentes e internucleares (MORGANE; GALLER; MOKLER, 2005).

A organização da amígdala de mamíferos tem sido um tema de intensos debates (MCDONALD, 1982, 1998; PITKÄNEN, 2000). Considera-se que a amígdala se estende rostralmente dentro do telencéfalo basal e alcança o *shell* do núcleo accumbens (ALHEID; De OLMOS; BELTRAMINO, 1995). Um estudo feito durante o desenvolvimento de expressão de genes homóticos demonstrou que a amígdala contém derivados do pálido lateral e ventral, do estriato e do pálido (SMITH-FERNÁNDEZ et al., 1998). Já, Swanson e Petrovich (1998) propuseram que a amígdala é a soma de diferentes estruturas anatômicas não relacionadas, incluindo o córtex/claustro (amígdala basolateral), o estriato (núcleo amigdalóide central e medial) e o córtex olfatório (amígdala cortical e zona de transição córtex-amígdala). Esses

autores sugerem que o termo amígdala deva ser abandonado devido a seus componentes pertencerem a quatro diferentes sistemas funcionais.

Independente de sua origem embriológica heterogênea, as diferentes divisões da amígdala de répteis, aves e mamíferos demonstram uma organização hodológica e histoquímica comum que inclui um conjunto de conexões intra-amigdaloides (MARTINEZ-GARCIA; MARTINEZ-MARCOS; LANUZA, 2002). Embora alguns a tratem como estrutura única (MURRAY; WISE, 2004), a amígdala contém uma diversidade enorme de núcleos e tipos celulares. O complexo amigdalóide de mamíferos compreende 13 núcleos, distribuídos em subdivisões que apresentam conexões extensas (MCDONALD, 1998). A citoarquitetura e a organização dos núcleos amigdaloides são similares a outras regiões telencefálicas. A amígdala basolateral é semelhante ao córtex, consistindo em sua maior parte de neurônios de projeção glutamatérgicos (MCDONALD, 1982) e as estruturas mediais são semelhantes ao estriato, sendo a vasta maioria dos neurônios GABAérgicos (CASSELL; GRAY; KISS, 1986; MCDONALD, 1982; SWANSON; PETROVICH, 1998).

A amígdala basolateral de amniotas é uma área associativa que demonstra relação recíproca extensa com o neocórtex polissensorial, o lobo frontal e com o tálamo, relacionados ao sistema de memória e aos comportamentos mais complexos. Além disso, recebe aferências do tronco encefálico e do hipotálamo, envolvidos com o sistema comportamental e autonômico (AGGLETON; BURTON; PASSINGHAM, 1980; HERZOG; VAN HOESEN, 1976; MORGANE; GALLER; MOKLER, 2005; STEFANACCI; AMARAL, 2000; TURNER; MISHKIN; KNAPP, 1980). Estudos com marcadores retrógrados injetados em regiões corticais e subcorticais revelam que os núcleos amigdaloides enviam também projeções para essas regiões (GHASHGHAE; BARBAS, 2002; PITKÄNEN, 2000).

As projeções internucleares do complexo amigdalóide geralmente seguem a direção dorso-ventral e latero-medial (por exemplo, da amígdala lateral para basal e da basolateral para amígdala central e, dentro da central, da centrolateral para centromedial) (EHRlich et al., 2009). Além disso, verifica-se, na amígdala, a presença de massas de células intercaladas (MILLHOUSE, 1986), que, na região medial, representa um canal de interações entre a amígdala basolateral e a centromedial.

A subdivisão medial do núcleo central tem projeções para o hipotálamo e o núcleo intersticial da estria terminal (BNST) (DONG; PETROVICH; SWANSON, 2001), que inerva também núcleos hipotalâmicos e vários núcleos do mesencéfalo, ponte e bulbo encefálico (VEENING; SWANSON; SAWCHENKO, 1984). Projeções para o tronco encefálico se apresentam para três áreas principais: a substância cinzenta periaquedutal, relacionada com vocalização, analgesia e mudança cardiovascular (RIZVI et al., 1991); o núcleo parabraquial, envolvido com vias de dor (MOGA et al., 1990), e o núcleo do trato solitário (NTS), conectado com o sistema vagal (VAN DER KOOY et al., 1984). Ambos, amígdala centromedial e BNST, apresentam também projeções para grupos de neurônios colinérgicos e monoaminérgicos ascendentes, que incluem locus coeruleus noradrenérgico, a substância nigra e a área tegmental ventral dopaminérgica, a rafe serotoninérgica e os núcleos da base colinérgicos (DAVIS; WHALEN, 2001). Esses sistemas inervam várias regiões do prosencéfalo e do lobo temporal, relacionadas à memória, bem como enviam aferências para o complexo amigdalóide (SAH et al., 2003).

Essa rede de conexões complexa dentro do sistema límbico (mesencéfalo e prosencéfalo) modula uma variedade de processos motivacionais, emocionais e comportamentais, tais como: respostas às situações de estresse, de toxicodependência e de reforço/recompensa, respostas relacionadas ao aprendizado e à memória (MORGANE; GALLER; MOKLER, 2005), além de influenciar no comportamento ingestivo.

1.2 O COMPLEXO AMIGDALOIDE E O COMPORTAMENTO INGESTIVO

1.2.1 Ingestão de Alimento

Segundo Rollins e King (2000), desde o trabalho de Brown e Schafer, em 1888, suspeita-se que o lobo temporal esteja envolvido no controle do comportamento alimentar. Estudos posteriores confirmaram a hiperfagia e a obesidade em macacos e humanos com destruição bilateral do lobo temporal ou lobectomia temporal (BUCY; KLUVER, 1955; MARLOWE; MANCALL; THOMAS, 1975); resultados similares foram observados em macacos após ressecção bilateral do complexo amigdalóide e de estruturas adjacentes (SCHWARTZBAUM, 1961).

Trabalhos de Fonberg em cachorros e ratos nos anos sessenta e início dos anos setenta convenceram pesquisadores do envolvimento da amígdala no controle do comportamento alimentar. Fonberg citou que lesões na amígdala dorsomedial (central e medial) em cachorros machos produziam afagia e perda de peso (FONBERG; SYCHOWA, 1968), que lesões no núcleo lateral e basolateral causavam hiperfagia e obesidade (FONBERG, 1971), mas que lesões no núcleo basolateral revertiam o efeito de lesões na região dorsomedial (FONBERG, 1975). Fonberg propôs que esses efeitos seriam mediados via hipotálamo, onde as consequências de lesões no hipotálamo lateral (LH) e no hipotálamo ventromedial (VMH) eram similares (KING, 2006). Rollins e King (2000) encontraram ganho de peso significativo depois de uma lesão muito pequena na amígdala posterodorsal (PDA) limitada exclusivamente ao núcleo amigdalóide medial posterodorsal (MePD) e ao BNST intra-amigdalóide. Grandes lesões centradas nos núcleos mediais anterodorsal, central ou basolateral algumas vezes resultaram em ganho de peso excessivo, mas somente quando a lesão se estendia para a PDA (KING, 2006).

Numerosos estudos examinaram também os efeitos de lesões amigdalóides na ingestão alimentar e no peso corporal de roedores. Pesquisas iniciais que exploravam grandes lesões, em que se destruía a maior parte da amígdala, citaram hipofagia e perda de peso (SCHWARTZ; KLING, 1964; STOLLER, 1972; STOLLER; STOLLER, 1978). Estudos subsequentes em ratos com lesões menores que tinham como meta os núcleos lateral e/ou basolateral resultaram em ganho de peso (BOX; MOGENSON, 1975), manutenção do peso corporal (FITZGERALD; BURTON, 1981; KING et al., 1994; LORENZINI et al., 1991) ou perda de peso (ROLLINS; KING, 2000). Estudos investigando lesões no núcleo corticomédial foram igualmente contraditórios; houve relatos de ganho de peso (GROSSMAN; GROSSMAN, 1963), perda (ROLLS; ROLLS, 1973) ou manutenção do peso (SCHOENFELD; HAMILTON, 1981). King e colaboradores (1996a, 1996b; 1997), a partir de trabalhos com ratas com lesão bilateral da maior parte do PDA que apresentaram hiperfagia e obesidade moderada, citam os núcleos PDA e BNST como sítios críticos para ocorrência da obesidade em ratos (ROLLINS; KING, 2000).

A PDA é uma área complexa, composta por uma variedade de núcleos distintos; é também atravessada por axônios de passagem que interconectam a amígdala com o prosencéfalo basal e o hipotálamo via estria terminal ou trato amígdala fugal ventral

(CANTERAS; SIMERLY; SWANSON, 1995; GOMEZ; NEWMAN, 1992; PETROVICH; RISOLD; SWANSON, 1996). Embora as destruições (que causaram ganho de peso) produzidas por pequenas lesões sejam limitadas ao núcleo MePD e ao BNST, é importante considerar que axônios se agrupam nestas áreas para formar a estria terminal (ROLLINS; KING, 2000).

Cortes coronais, imediatamente anteriores ao VMH, um sítio de projeção do maior ramo da estria terminal, resultam em hiperfagia e/ou ganho de peso excessivo em ratas e em alguns ratos (PAXINOS; BINDRA, 1972; STORLIEN; ALBERT, 1972). Adicionalmente, constatou-se que a estimulação elétrica da porção medial da amígdala suprimiu a ingestão alimentar e o isolamento da estria terminal preveniu essa supressão (ROLLINS; KING, 2000). King (2006) concluiu que parte do envolvimento da amígdala medial na ingestão alimentar e no peso corporal ocorre via conexões da estria terminal para o VMH. Há algum tempo, o núcleo amigdalóide medial foi descrito com projeções para o VMH (KRETTEK; PRICE, 1978). De fato, experimentos com degeneração anterógrada no encéfalo de ratos com lesões unilaterais na PDA revelam um padrão de degeneração terminal denso no componente dorsal da estria terminal no lado ipsilateral do VMH, mas não no lado contralateral (KING et al., 2003).

No entanto, cita-se que a amígdala participa do comportamento ingestivo e reprodutivo por vias paralelas, em modelos segregados no hipotálamo (PETROVICH; CANTERAS; SWANSON, 2001). Os autores demonstraram que a amígdala influencia o hipotálamo medial através de múltiplos circuitos, incluindo aferências diretas via estria terminal, via circuito hipotalâmico hipocampal ventral ou septal lateral hipocampal ventral, via relé através do BNST ou de projeções hipotalâmicas ao córtex pré-frontal. O sistema funcional é organizado em uma rede de projeções amigdalóides divergentes e convergentes (KING et al., 2003).

Lesões do PDA mimetizam de muitas formas, embora em menor extensão, danos no VMH. Lesões da PDA em ratos, de fato, resultam em extensa degeneração anterógrada da estria terminal e do núcleo hipotalâmico ventromedial, com pouca ou nenhuma degeneração no núcleo hipotalâmico paraventricular (PVN) (ROLLINS; KING, 2000). Entretanto, destruições da PDA diferem, em alguns aspectos, de lesões no VMH, tais como: a forte preferência por carboidratos que ocorre quando o dano se limita ao VMH (KING et al., 1998). Segundo Rollins e King (2000), não há duplicação perfeita do sistema que controla a ingestão

alimentar dentro da amígdala e do hipotálamo medial. Sugere-se que a amígdala module a ingestão alimentar por meio de várias projeções para o hipotálamo. Embora essas duas áreas do encéfalo sejam diretamente conectadas via componente dorsal da estria terminal, não há obviamente uma duplicação de funções ponto a ponto (ROLLINS; STINES; KING, 2006). Acredita-se que a estria terminal seja a via mais direta pela qual a amígdala medial influencia os núcleos hipotalâmicos envolvidos no comportamento alimentar, mas certamente não seja a única. A amígdala medial pode influenciar indiretamente o VMH via hipocampo e septo lateral, e talvez mais significativamente, via várias divisões do BNST (embora, nesse esquema, esses modelos influenciem também os comportamentos reprodutivos e defensivos) (DONG; PETROVICH; SWANSON, 2001; DONG; SWANSON, 2004; PETROVICH; CANTERAS; SWANSON, 2001). Além disso, a amígdala pode influenciar o comportamento ingestivo através de aferências diretas do núcleo central para o LH (PETROVICH; CANTERAS; SWANSON, 2001) e por aferências indiretas para o PVN via núcleo rombóide do BNST (DONG; SWANSON, 2003). Apesar do modelo de degeneração após lesão na PDA não parecer envolver o PVN nem o LH (ROLLINS; STINES; KING, 2006).

Conforme revisto por LeDoux (2007), a amígdala está envolvida em vários aspectos da emoção, um dos quais é o estado emocional associado com a alimentação. Embora pouco se saiba sobre esses circuitos, parece provável que a amígdala influencie no comportamento ingestivo, em parte, através de sua projeção para o LH (PETROVICH; GALLAGHER, 2007; OHNO; SAKURAI, 2008). Foi demonstrado que o LH de ratos recebe aferências do núcleo central da amígdala (CeA), um dos principais núcleos de projeção do complexo amigdalóide (TSUMORI et al., 2006). Nesse caso, as aferências da amígdala, sob influências emocionais, podem regular a liberação de peptídeos relacionados com a modulação da alimentação no LH. A conexão monossináptica de neurônios da CeA com neurônios imunorreativos para hormônio concentrador de melanocortina (MCH) e orexina (ORX) do LH pode representar um substrato anatômico para a presente regulação da amígdala (NAKAMURA et al., 2009).

O padrão de distribuição das fibras da CeA para o LH revelado em camundongo é semelhante ao relatado em ratos por um estudo com a *leucoaglutinina do Phaseolus vulgaris* (PHA) (BOURGEAIS; GAURIAU; BERNARD, 2001), bem como com dextranos biotinilados (BDA) (TSUMORI et al. 2006), em que um denso plexo de fibras da CeA está localizado na parte dorsolateral do LH medial da cápsula interna e no núcleo subtalâmico. Além disso, quase todos os terminais de axônios da CeA fazem contatos sinápticos simétricos

com dendritos e somata dos neurônios do LH e são imunorreativos para o ácido glutâmico descarboxilase (GAD), uma enzima determinante na produção de GABA e um marcador para os neurônios GABAérgicos (TSUMORI et al., 2006). Terminais de axônios imunorreativos para GABA na CeA foram observados fazendo sinapses simétricas também com o núcleo parastriar (TSUBOUCHI et al., 2007) o núcleo parabraquial (PBN) (JIA; ZHANG; WAN, 2005) e o NTS (NAKAMURA et al., 2009) do rato. Em vários núcleos da amígdala, neurônios inibitórios são alvos principais de sistemas neuromoduladores (CASSELL; FREEDMAN; SHI, 1999; MULLER; MASCAGNI; MCDONALD, 2007), permitindo, talvez, que funções dependentes de projeções da amígdala sejam ajustadas por um tônus inibitório de acordo com as condições ambientais e com o estado comportamental do animal (EHRlich et al., 2009). Logo, existem possibilidades de neurônios da amígdala envolvidos no controle do comportamento ingestivo terem, como alvos, sítios localizados no LH.

Vale destacar, do mesmo modo, que o comportamento ingestivo é, em grande parte, orientado pelo sentido do paladar e que o envolvimento da amígdala no controle de ingestão dos alimentos depende de sua sensibilidade às aferências da sensação gustativa. Relata-se na literatura que a estimulação da amígdala altera a atividade de neurônios pontinos relacionados ao paladar (LUNDY; NORGREN, 2001; HUANG; YAN; KANG, 2003). Apesar da heterogeneidade estrutural e funcional da amígdala, uma sub-região, a CeA, é o principal sítio de projeções de axônios para o PBN pontino (HUANG; YAN; KANG, 2003) e também para outras regiões sensíveis ao paladar, como o córtex gustativo (GC) (TURNER; HERKENHAM, 1991), o hipotálamo (POMONIS; LEVINE; BILLINGTON, 1997) e o NST (VAN DER KOOY et al., 1984).

Em roedores, o PBN é o segundo sítio de retransmissão do sistema do paladar (HUANG; YAN; KANG, 2003). Esse sítio recebe informação gustativa da parte rostral do NTS, que é inervado por fibras aferentes gustativas oriundas dos nervos facial, glossofaríngeo e vago (HERBERT; MOGA; SAPER, 1990). Neurônios gustativos no PBN enviam fibras por duas vias ascendentes paralelas, uma para o eixo tálamo-cortical envolvido na transmissão de informações sobre o paladar, e outra diretamente para diversas áreas do prosencéfalo ventral, incluindo o núcleo da CeA, responsável pela modulação do sabor e da alimentação (SCALERA; SPECTOR; NORGREN, 1995; HALSELL, 1992). Estudos anteriores demonstraram que há ligações recíprocas entre a CeA e o PBN (HUANG; YAN; KANG, 2003; LUNDY; NORGREN, 2001). A estimulação da CeA inibe respostas do paladar da

maioria dos neurônios do PBN, enquanto a lesão aumenta a atividade de neurônios do PBN relacionados com a sensação gustativa (HAJNAL; TAKENOUCI; NORGREN, 1999). Combinando os resultados de que os receptores GABA-A desempenham um importante papel no controle do comportamento alimentar e que neurônios GABAérgicos fornecem extensa inervação da CeA ao tronco, sugere-se que a CeA, e seus receptores GABA, podem estar envolvidos na modulação da CeA sobre neurônios do paladar do PBN (HUANG; YAN; KANG, 2003).

A CeA, envolvida no comportamento ingestivo (GANARAJ; JEGANATHAN, 1998), é uma região especializada do estriato que recebe aferências de quase todas as outras partes da amígdala, incluindo a PDA, e se projeta para centros viscerais do tronco cerebral (NST) (PITKÄNEN; SAVANDER; LEDOUX, 1997; SWANSON; PETROVICH, 1998). A estimulação elétrica da PDA ativa intensamente a expressão de FOS (marcador de atividade celular) na CeA, no núcleo arqueado (Arc) do hipotálamo, no PBN, nas partes caudal e intermediária do NST, e na área postrema (AP), sugerindo que estas estruturas localizadas no tronco cerebral e prosencéfalo possam estar envolvidas na inibição do comportamento alimentar provocada após estimulação da PDA (YANG et al., 2009). Autores demonstraram haver reciprocidade entre a amígdala, o hipotálamo, o PBN e o NST (CANTERAS; SIMERLY; SWANSON, 1995; KING et al., 2003).

Embora os relatos anteriores não demonstrassem ligações diretas entre o PDA e o Arc (CANTERAS; SIMERLY; SWANSON, 1995; KING et al., 2003), extensas projeções para o hipotálamo foram encontrados a partir do PBN (principalmente a partir do PBN lateral) (SAPER; LOEWY, 1980) e do NST caudal (HERBERT; MOGA; SAPER, 1990), que foram intensamente ativadas por estimulação da PDA. Assim, um sistema de sítios intermediários através do PBN ou do NST para o Arc pode existir. O subnúcleo lateral externo do PBN é considerado geralmente uma área ingestivo-responsiva (YAMAMOTO; SAWA, 2000) e recebe projeções da AP e da amígdala, em particular da CeA, ambos ativados por estímulos na PDA (YANG et al., 2009).

A regulação da alimentação pela amígdala também está intimamente relacionada ao sistema neuroendócrino. Verificou-se que a estimulação da PDA elevou extraordinariamente o nível sérico de leptina e que lesões nessa região prejudicavam o transporte de leptina através da barreira hematoencefálica (BHE) (BANKS et al., 2001; YANG et al., 2009). A resistência

à leptina se correlaciona fortemente com o desenvolvimento da obesidade e uma das principais causas de resistência à leptina decorre da incapacidade dela atravessar a BHE. King, Cook e Dallman (1996a) constataram que a obesidade induzida por lesões na PDA se correlaciona com diminuída captação de leptina pela BHE. Associadas, essas observações sugerem que a PDA esteja possivelmente envolvida no sistema de leptina e que estruturas encefálicas, como: amígdala, hipotálamo e tronco cerebral, estariam relacionados à regulação do comportamento ingestivo, induzida pela estimulação da PDA (YANG et al., 2009).

A leptina é um potente inibidor da ingestão de alimentos e armazenamento de energia. A ativação da PDA pode inibir a ingestão de alimentos pela elevação sistêmica de leptina em resposta à ativação de neurônios das partes caudal e medial do NST (YANG et al., 2009); esta penetraria no encéfalo, especificamente em núcleos hipotalâmicos, como no Arc, que tem demonstrado ser um importante alvo da ação da leptina (COLL; FAROOQI; O'RAHILLY, 2007; MORTON et al. 2006). Além disso, a AP é intensamente ativada após estimulação PDA (YANG et al., 2009). Embora não haja uma projeção direta da amígdala para a AP, a AP recebe aferências do PBN e do LH e mantém conexões recíprocas com o NST (CUNNINGHAM; MISELIS; SAWCHENKO, 1994). Associado à presença de receptores de leptina distribuídos na AP (ELMQUIST et al., 1998), presume-se que o aumento da leptina e da ativação do NST induzida pela estimulação da PDA possa contribuir para a ativação da AP. A ativação dos neurônios da AP influencia a ingestão de alimentos (MICHEL et al., 2007).

Embora tenha sido estabelecido que a PDA e o componente dorsal da estria terminal apresentem ação inibitória no comportamento alimentar, a precisa natureza desta influência necessita ainda ser determinada. Sabe-se que lesões na PDA elevam os níveis de insulina no plasma (KING; COOK; DALLMAN, 1996a) e reduzem a estimulação da alimentação pela administração de 8-Hidroxi-2(di-n-propilamina) tetralina (8-OH-DPAT) (COSCINA et al., 2000), um agonista de receptores de serotonina (5-HT) do tipo 1A (5-HT_{1A}) (PAUWELS, 1997). Dessa forma, percebe-se que o envolvimento da amígdala no controle do comportamento ingestivo é essencial, apesar de muito dos seus mecanismos ainda serem desconhecidos.

1.2.2 Ingestão Hídrica

A atividade de integração no sistema nervoso central (SNC) é necessária para a ativação e coordenação de respostas reflexas e comportamentais que mantenham a homeostase de fluidos corporais. O estado dos fluidos é transmitido ao SNC por nervos aferentes e fatores circulantes. O NTS é a principal porta de acesso ao cérebro para a maioria das aferências dos nervos cranianos IX e X. Além disso, pequenas moléculas ou substâncias altamente lipofílicas (por exemplo, a aldosterona), formadas periféricamente, permeiam a BHE, enquanto que outras substâncias de peso molecular mais elevado ou menos apolares podem chegar ao encéfalo por mecanismos especiais de transporte para essa comunicação, tais como: o peptídeo angiotensina (ANG) II e o peptídeo natriurético atrial (ANP), alguns dos sinais sistêmicos mais importantes para manutenção do balanço hidro-salino do corpo (JOHNSON; THUNHORST, 1997).

Embora existam muitas regiões no SNC sensíveis às alterações osmóticas e de ANG II, há três estruturas específicas na BHE que agem como sensores de sinais vitais. Esses órgãos sensoriais são: órgão subfornical (SFO), o órgão vasculoso da lâmina terminal (OVLT) e a AP, os denominados órgãos circunventriculares (CVOs) (JOHNSON et al., 1999), que funcionam como receptores de informações transmitidas pelo sangue (JOHNSON; THUNHORST, 1997). Os CVOs, o núcleo mediano pré-óptico e o tecido anteroventral na lâmina terminal em torno do terceiro ventrículo (região AV3V) constituem o substrato neuroanatômico para a sede, o apetite por sódio e o controle cardiovascular, fazendo conexões com o hipotálamo, o sistema límbico e o tronco cerebral. A região AV3V é bem provida de terminações nervosas angiotensinérgicas e receptores de ANG do tipo AT1, o receptor responsável por respostas agudas e vigorosas da ação da ANG II (JOHNSON; THUNHORST, 1997). Administração exógena de ANG II eleva a pressão arterial, libera vasopressina e aldosterona, e aumenta a ingestão de água e cloreto de sódio. Muitas dessas respostas são também produzidas quando ANG II é administrada diretamente no encéfalo (JOHNSON et al., 1999).

Receptores AT1 localizados na parte frontal do encéfalo, especialmente nos CVO, têm sido implicados na mediação do comportamento homeostático. Além disso, a ANG II estimula a expressão de FOS no OVLT e OFS (FITZSIMONS, 1998; JOHNSON; THUNHORST 1997). Por sua vez, a aldosterona, liberada durante o mesmo contexto fisiológico, age sinergicamente aumentando a expressão de receptores de ANG II do SFO

(FITZSIMONS, 1998; DANIELS; FLUHARTY, 2004). Quando a pressão e/ou volume caem abaixo dos seus pontos normais, ocorre liberação de vasopressina, ativação do sistema nervoso simpático e, finalmente, o aparecimento de comportamentos que levam ao aumento na ingestão de cloreto de sódio e água. Há evidências indicando que a entrada de informações sistêmicas de barorreceptores com a ação central de ANG II provoca sede e apetite para o cloreto de sódio (JOHNSON; THUNHORST, 1997). Quando a pressão arterial e o volume de sangue aumentam acima de níveis "normais", a secreção do ANP, o fluxo simpático e os comportamentos de ingestão de sódio e água são ativamente inibidos (JOHNSON et al., 1999).

A integração central de aferências excitatórias e inibitórias para o controle do apetite do sódio exige interação entre os circuitos neurais da lâmina terminal, amígdala, área septal e estruturas do tronco cerebral (ANTUNES-RODRIGUES et al. 2004; FITZSIMONS, 1998). Receptores de ANG II do subtipo AT1 foram identificados nessas estruturas e microinjeção intracerebroventricular (ICV) de um antagonista de AT1, tem sido relacionado com a diminuição da ingestão de cloreto de sódio e água. Além disso, neurônios angiotensinérgicos, localizados na lâmina terminal, coexpressam o inibidor da enzima de conversão de ANG, especialmente no OVLT e SFO (REIS, 2007).

Uma rede complexa de fatores inibitórios e estimulatórios, como neurotransmissores de diferentes áreas encefálicas, interagem nos controles de ingestão de água e cloreto de sódio (JOHNSON; THUNHORST, 1997). Inúmeras estruturas do encéfalo estão envolvidas no processamento de informações sistêmicas relacionadas ao volume extracelular e à pressão arterial. As mais importantes entre essas regiões do encéfalo são (1) os CVOs (isto é, SFO, OVLT e AP), (2) o NTS (3), partes caudal e rostral da bulbo ventrolateral, (4) o PBN, (5) o núcleo mediano pré-óptico periventricular (6), a porção parvocelular e magnocelular do PVN (7) o núcleo supra-óptico (8) o BNST, (9) o LH, (10) a coluna interomediolateral de células da medula espinhal e (11) a amígdala (em especial os núcleos da CeA e amígdala medial - MeA) (JOHNSON; THUNHORST, 1997). Várias vias recíprocas utilizando diversos neurotransmissores / neuromoduladores ligam essas estruturas e distribuem informações relacionadas ao balanço de fluido corporal (JOHNSON et al., 1999).

O complexo amigdalóide, uma estrutura conectada com áreas no prosencéfalo e rombencéfalo, envolvidas no controle do equilíbrio hidrossalino, envia informações para as

áreas integrativas mais elevadas que induzem aos padrões motores relacionados com a aquisição de água e cloreto de sódio (JOHNSON et al. 1999). Evidências experimentais de vários laboratórios indicam que lesões de componentes específicos da amígdala “extendida” prejudicam a resposta de ingestão de cloreto de sódio em vários modelos experimentais (JOHNSON et al., 1999). Assim como lesões na CeA, a remoção do BNST também atenua significativamente o apetite induzido para o sal (ZARDETTO-SMITH; BELTZ; JOHNSON, 1994). Ao mesmo tempo, a estimulação elétrica do BNST em ratos causa redução na ingestão de água, após indução de um modelo para polidipsia (VAN KUYCK et al., 2008).

A amígdala, particularmente a CeA, a MeA, e o BNST, parece estar posicionada tanto para receber informações da ANG produzida no sangue periférico por meio de estruturas da lâmina terminal (por exemplo, o SFO) quanto através de barorreceptores viscerais que enviam informações ao PBN. Além disso, a amígdala recebe informações somáticas sensoriais (do paladar e olfato). Imunorreatividade para ANG II é encontrada na amígdala e no BNST e a CeA contém terminais e receptores angiotensinogênicos e mineralcorticoides (FITZSIMONS, 1998). Logo, a amígdala tem sido reconhecida como um importante local de controle de comportamentos relacionados à ingestão de água e de cloreto de sódio (JOHNSON et al., 1999).

1.3 A SEROTONINA E O COMPORTAMENTO INGESTIVO

1.3.1 Ingestão de alimento

As últimas duas décadas presenciaram a descoberta de uma extensa rede neuronal de importância central na regulação do apetite e do balanço energético em mamíferos. Essa rede está composta por circuitos mediados por uma variedade de aminas biogênicas e neuropeptídeos que individualmente exercem efeitos anabólicos ou catabólicos, afetando a mobilização de substratos energéticos e/ou o comportamento ingestivo (CUMMINGS; OVERDUIN, 2007; VALASSI; SCACCHI; CAVAGNINI, 2007; GAOA; HORVATH, 2008). Dentre esses circuitos cerebrais figuram, de forma importante, aqueles relacionados à 5-HT (por exemplo, BLUNDELL, 1984, 1986; BLUNDELL; HILL, 1987; BOVETTO;

RICHARD, 1995; LEIBOWITZ; ALEXANDER, 1998; SIMANSKY, 1996; SOMERVILLE et al., 2007).

Estudos em ratos indicam que a 5-HT parece participar do controle do comportamento alimentar, do peso corporal (BLUNDELL, 1984, 1986; LEIBOWITZ; ALEXANDER, 1998; SIMANSKY, 1996) e da modulação da fome e da saciedade (BLUNDELL; HILL, 1987), dependendo do subtipo de receptor envolvido (BOVETTO; RICHARD, 1995; SOMERVILLE et al., 2007). Esse efeito da estimulação serotoninérgica tem sido demonstrado após administração central e periférica de seus agonistas ou de drogas que aumentam a disponibilidade sináptica de 5-HT. Além disso, efeito oposto (aumento no consumo alimentar) é observado com administração de antagonistas de receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{2C} ou agonista de receptores 5-HT_{1A} que suprimem a atividade serotoninérgica (LEIBOWITZ; ALEXANDER, 1998). Estudos farmacológicos demonstram que drogas que direta ou indiretamente aumentam a neurotransmissão serotoninérgica diminuem o consumo de alimentos em várias espécies de mamíferos, de roedores a humanos e primatas não-humanos. Ao contrário, agentes que bloqueiam receptores de 5-HT pós-sinápticos ou os que reduzem a neurotransmissão serotoninérgica pela estimulação de autorreceptores aumentam quase sempre a ingestão alimentar (SIMANSKY, 1996).

A 5-HT tem um papel inibitório na alimentação, embora o processo específico envolvido requeira maiores esclarecimentos (BLUNDELL, 1977, 1984). Efeitos hipofágicos de componentes serotoninérgicos aceleram os mecanismos de saciedade (receptores 5-HT_{2C} regulando a frequência alimentar e 5-HT_{1B}, o tamanho da refeição) (HALFORD; WANNINAYAK; BLUNDELL, 1998; LEE; SIMANSKY, 1997; SIMANSKY, 1996) ou exercem efeitos no processo do apetite, aumentando a latência para iniciar o comportamento alimentar (DeVRY; SCHREIBER, 2000). No entanto, Parker e Coscina (2001) sugerem que o controle serotoninérgico da ingestão alimentar seja mais modulador do que um sinal neuroquímico primário para iniciar ou cessar a alimentação, uma vez que o efeito orexigênico após administração do 8-OH-DPAT acontece apenas em animais alimentados.

A 5-HT é uma amina biogênica derivada do aminoácido essencial da dieta, o triptofano. A dinâmica inter-relação entre ingestão alimentar e síntese endógena desse neurotransmissor indica que a 5-HT, como outros marcadores metabólicos e de adiposidade, está relacionada ao controle da ingestão alimentar, entretanto, afeta também impulsos instintivos e outros comportamentos que devem interferir na ingestão alimentar. Logo, é importante distinguir se

componentes da 5-HT reduzem a ingestão alimentar especificamente pela promoção de saciedade (HEISLER et al., 2006).

A 5-HT exerce efeito por meio de uma variedade de receptores ligados à membrana, encontrados no SNC e periférico, além de vários tecidos não-neurais como intestino, sistema cardiovascular e sangue. Ela está envolvida na etiologia de numerosos estados de doença, incluindo depressão, ansiedade, fobia social, esquizofrenia, desordens de pânico e transtorno obsessivo-compulsivo; além da enxaqueca, hipertensão arterial, hipertensão pulmonar, desordens na alimentação, vômito e síndrome de cólon irritável (PAUWELS, 1997).

Receptores de 5-HT são divididos em sete diferentes classes (5-HT₁ a 5-HT₇), com base em suas características estruturais e operacionais. A classe de receptor 5-HT₁ é compreendida de cinco subtipos de receptores (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1F} e 5-HT_{1E}), que se ligam, preferencialmente, embora não exclusivamente, à proteína G para inibir a formação do cAMP. Receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} se apresentam funcionais em uma diversidade de tecidos de várias espécies (roedores, humanos e aves) (PAUWELS, 1997). Embora esteja bem estabelecido que ligantes de receptores de 5-HT com alta afinidade para um ou múltiplos subtipos de receptores da família 5-HT₁ e 5-HT₂ podem afetar o comportamento ingestivo, a função exata dos diversos subtipos de receptores (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1F} e 5-HT_{1E}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}) no controle desse comportamento, bem como em seus mecanismos neuroanatômicos, ainda não foi bem elucidada (BARNES; SHARP, 1999; BLUNDELL, 1977, 1984; De VRY; SCHREIBER, 2000; DOURISH, 1995; KENNETT, 1998; LEIBOWITZ; ALEXANDER, 1998). Dados farmacológicos utilizando agonistas serotoninérgicos indicam que receptores 5-HT_{1B} (em roedores, e _{1D} em humanos e em outras espécies) e 5-HT_{2C} são os dois principais receptores envolvidos no comportamento alimentar (SIMANSKY, 1996). Usando ferramentas farmacológicas e genéticas, os subtipos de receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} e 5-HT₆ mostraram ser os principais mediadores através dos quais a 5-HT exerce seus efeitos anorexígenos em roedores (GARFIELD; HEISLER, 2009).

A hipofagia induzida pela ativação desses receptores é mediada por mecanismos independentes (KENNETT; CURZON, 1988), uma vez que a administração de RU 2469 (um agonista seletivo de receptor 5-HT_{1B}), após a inativação de receptores 5-HT_{2C}, provocou resposta hipofágica em ratos (DALTON et al., 2006). Além disso, Simansky (1996) sugere que receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} ou 5-HT_{2A} estão associados a diferentes aspectos qualitativos da saciação, onde os subtipos de receptores de 5-HT_{1B} e _{2C} estão envolvidos principalmente

com a regulação do tamanho e da frequência da alimentação, respectivamente. Entretanto, Simansky (1996) e Schreiber e DeVry (2002) citam que a ativação de ambos os receptores (5-HT_{2C} e 5-HT_{1B}) é necessária para uma completa supressão da ingestão alimentar.

1.3.2 Ingestão Hídrica

Uma quantidade considerável de evidências sugere que manipulações de circuitos serotoninérgicos periféricos e centrais afetam também o balanço entre a ingestão de água e cloreto de sódio. A ativação de receptores de 5-HT periféricos interage com o sistema renina-angiotensina e provoca intenso efeito dipsogênico em roedores (ver SIMANSKY, 1996 para uma revisão). Mecanismos serotoninérgicos centrais também cumprem funções importantes no controle da ingestão de água e sódio em mamíferos. A ativação por via ICV de receptores 5-HT_{2A/2C} reduz a ingestão hídrica induzida por privação de água e pela injeção ICV de carbacol (agonista colinérgico) ou ANG II em ratos hidratados (REIS; RAMALHO; ANTUNES-RODRIGUES, 1990a, 1990b) e injeção de antagonista de receptor 5-HT_{1/2} diretamente no PBN aumenta o consumo de água induzido pelo tratamento prévio com carbacol e ANG II (COLOMBARI; MENANI, JOHNSON, 1996; MENANI et al., 2002), enquanto que lesões do núcleo dorsal da rafe ou depleção de 5-HT em ratos provocada por injeções sistêmicas de p-clorofenilalanina (PCPA) aumenta a ingestão de água e de sódio (CAVALCANTE-LIMA et al., 2005a, 2005b). Além disso, a administração sistêmica de 8-OH-DPAT desencadeia aumento no consumo de água e de salina hipertônica (COOPER; DESA, 1987; COOPER et al., 1988; COOPER; CICCOCIOPPO, 1993; COOPER; BARBER, 1993).

Por outro lado, a ativação de receptores 5-HT_{1D} inibe a ingestão hídrica induzida pela estimulação de circuitos colinérgicos, angiotensinérgicos e adrenérgicos centrais (De CASTRO e SILVA et al., 1997), e o bloqueio de receptores 5-HT₄ potencializa o efeito dipsogênico da ANGII e inibe o consumo de água induzido pela ativação de receptores colinérgicos centrais (CASTRO et al., 2000) (apresentando um efeito duplo). Igualmente, a ativação de receptores centrais 5-HT_{2C} e 5-HT₃ bloqueia a ingestão de água produzida por diferentes estímulos fisiológicos, bem como a ingestão de salina hipertônica induzida por depleção de sódio (CASTRO et al., 2002a; 2002b; 2003; COOPER; DESA, 1987; COOPER et al., 1988; COOPER; CICCOCIOPPO, 1993; COOPER; BARBER, 1993; NEIL; COOPER,

1989), enquanto que circuitos mediados pela 5-HT sediados no núcleo PBN lateral inibem tonicamente a ingestão de sal provocada por uma variedade de estímulos (MENANI et al., 1998, 2000, 2002; MENANI; THUNHORST; JOHNSON, 1996; MENANI; DE LUCA; JOHNSON, 1998; COLOMBARI; MENANI, JOHNSON, 1996; DE GOBBI; DE LUCA; MENANI, 2000; DE GOBBI et al., 2005; DE LUCA; BARBOSA; MENANI, 2003). Esses dados indicam que circuitos serotoninérgicos podem estar envolvidos de forma decisiva nos mecanismos de controle da osmolaridade e do volume do meio interno em mamíferos a fim de impedir a ingestão excessiva de sódio e água, limitando a expansão desordenada do volume de líquidos.

1.4 A SEROTONINA E O COMPLEXO AMIGDALOIDE

O sistema serotoninérgico compreende corpos celulares no tronco encefálico, incluindo nos núcleos mediano e dorsal da rafe (NRD), cujos neurônios originam aferências que se projetam amplamente através do encéfalo (SCHWARTZ et al., 2000). Via trato ascendente ventral bilateral, as fibras serotoninérgicas do NRD correm bilateralmente e entram no ramo procencefálico mediano, apresentando como principais alvos: núcleos talâmicos e hipotalâmicos, habênula, septo, amígdala, córtex, bulbo olfatório, hipocampo, núcleo interpeduncular e os corpos geniculados (MICHELSEN; SCHMITZ; STEINBUSCH, 2007). Estudo utilizando marcadores neuronais (PHA-L) demonstra que os núcleos do complexo amigdalóide: PDA, basolateral, partes lateral do núcleo posterior, bem como a amígdala “extendida”, recebem densa inervação do NRD (VERTES, 1991). Técnicas imunohistoquímicas em ratos revelam também que o núcleo basolateral recebe importante inervação serotoninérgica. No núcleo centromedial a inervação é baixa, exceto na parte posterior do núcleo amigdalóide medial e na parte lateral do núcleo posterior (STEINBUSCH, 1981). Já, em macacos, a maior concentração de fibras de 5-HT foi encontrada na região lateral do núcleo amigdalóide central e na parte dorsolateral do BNST; regiões não correspondentes a de roedores, diferenças possivelmente decorrentes de variações entre as espécies (FREEDMAN; SHI, 2001).

O NRD está envolvido com várias funções relacionadas às estruturas límbicas, incluindo o hipocampo, a amígdala, como na regulação da alimentação e a retenção de

memória e ansiedade (CARLINI et al., 2004). Recentes estudos anatômicos e eletrofisiológicos relataram que o fator liberador do neuropeptídeo corticotrofina (CRF), relacionado ao estresse, modula a atividade dos neurônios serotoninérgicos no NRD do rato e que o núcleo CeA contém numerosos neurônios imunorreativos para CRF (LOWRY et al., 2000; VALENTINO et al., 2001).

Aferências originárias principalmente das porções lateral e medial do núcleo da MeA, bem como da região em torno da estria terminal comissural dentro do núcleo da CeA, para subdivisão da linha mediana do NRD foram demonstradas; a marcação foi predominantemente ipsilateral com apenas algumas células no lado contralateral. Apesar de aferências da amígdala não serem tão extensas como as de outras estruturas límbicas (por exemplo, córtex pré-frontal medial ou núcleo habenular lateral), foram comparáveis às do núcleo septal lateral (LEE et al., 2007).

Aferências serotoninérgicas parecem agir em neurônios amigdaloides, exercendo efeitos tônicos inibitórios no controle do comportamento ingestivo. Corroborando essa idéia, verificou-se que após injeções sistêmicas e intra-rafe de agonistas de autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT) (estímulo que diminui a taxa de disparo de neurônios serotoninérgicos) houve aumento no consumo alimentar de ratos com livre acesso ao alimento (BENDOTTI; SAMANIN, 1986; COSCINA et al., 2000; CURRIE; COSCINA, 1993; DE VRY; SCHREIBER, 2000; DOURISH; HUTSON; CURZON, 1985; HUTSON; DOURISH; CURZON, 1986). Essas respostas hiperfágicas foram abolidas com lesões na PDA (COSCINA et al., 2000, PARKER; COSCINA, 2001). Além disso, a metergolina (MET, um antagonista inespecífico de receptores 5-HT_{1/2/7}), quando injetada sistemicamente, ICV ou na amígdala posterior de ratos totalmente saciados ou alimentados livremente induziu um efeito hiperfágico (COSCINA et al., 1994; CURRIE; COSCINA, 1996; FLETCHER, 1988; LEIBOWITZ et al., 1993; PARKER et al., 2001; PARKER; COSCINA, 2001; ZITTEL et al., 2002).

Esses efeitos indicam a existência de alguma atividade serotoninérgica tônica agindo na amígdala posterior que diminui a ingestão alimentar de animais saciados. Interessantemente, injeções de MET nos núcleos hipotalâmicos PVN (COSCINA et al., 1994), LH e Arc (STEFFENS et al., 2008) de ratos com restrição ou livre acesso à alimentação não provocaram aumento na ingestão alimentar. Notou-se que injeções sistêmicas ou intra-PVN de MET foram capazes de bloquear o efeito hipofágico provocados por injeções de 5-HT

nessas regiões (CURRIE; COSCINA, 1996), mas o efeito hiperfágico induzido pelo 8-OH-DPAT não foi afetado por injeções de 5-HT (FLETCHER; COSCINA, 1993), sugerindo que enquanto a função relacionada à alimentação desses núcleos hipotalâmicos seria inibida por estímulos fásicos de 5-HT, elas são desprovidas de efeito tônico de influência serotoninérgica na inibição da alimentação (STEFFENS et al., 2008).

1.5 O SISTEMA SEROTONÉRGICO E O COMPORTAMENTO INGESTIVO EM AVES

Circuitos de 5-HT parecem exercer efeitos inibitórios tônicos no controle do comportamento ingestivo também em aves. Efeitos inibitórios de injeções centrais de 5-HT ou de agonistas de receptores 5-HT₂ na alimentação têm sido observados em galinhas (DENBOW; VAN KREY; CHERRY, 1982; DENBOW et al., 1983), perus (DENBOW, 1984), codornas (com administração sistêmica) (REIS et al., 2005; CEDRAZ-MERCEZ et al., 2007) e também em pombos (STEFFENS et al., 1997; BRUN et al., 2001), uma espécie de aves que não foi selecionada artificialmente para uma alimentação particular ou para um determinado fenótipo de crescimento.

A suplementação na dieta com precursor de 5-HT (triptofano), a administração sistêmica de 5-HT, o uso de drogas liberadoras desta e a administração subcutânea de agonistas de receptores 5-HT₂ confirmam o envolvimento de circuitos centrais serotoninérgicos no controle da ingestão de água e alimentos em codornas (*Coturnix japonica* - Galliformes). Verificou-se nestes trabalhos que os animais apresentaram respostas anorexígena, hipodipsogênica e hipnogênica após realização dos diferentes tratamentos (CEDRAZ-MERCEZ et al., 2007; REIS et al., 2005). Porém, contrário ao que foi constatado em mamíferos (DOURISH et al., 1986), a administração do agonista de receptor 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT) inibiu o consumo alimentar em codornas (REIS; MARINHO, 2005) e galinhas de corte (SAADOUN; CABRERA, 2002).

Em pombos, a hipofagia induzida por injeções ICV de 5-HT foi associada com hipersonolência e um importante aumento na ingestão de água dependente de ANG (STEFFENS et al., 1997; BRUN et al., 2001). Injeções ICV de 8-OH-DPAT em pombos em jejum de 24 h (STEFFENS et al., 1997) ou alimentados livremente (Da SILVA et al., 2004)

produziram forte resposta dipsogênica, mas nenhum efeito na ingestão alimentar, enquanto que injeções de 8-OH-DPAT no núcleo da rafe pontomesencefálica com corpos celulares imunorreativos para 5-HT aumentaram a ingestão de água e provocaram modesto aumento na ingestão alimentar durante a primeira hora após a injeção (HACKL et al., 2005). Indicando que circuitos mediados por receptores 5-HT_{1A} localizados na linha média superior da rafe de pombos apresentam importante função no controle da ingestão de água.

Por outro lado, aumento na ingestão alimentar foi observado em pombos saciados após injeção ICV de GR 46611 (GR) (um agonista de receptor 5-HT_{1B}, antes denominado 5-HT_{1Dβ}, e o relacionado receptor 5-HT_{1D}, antigamente, 5-HT_{1Dα}) e após injeções de MET ou GR em três áreas hipotalâmicas mediais, incluindo o núcleo medial posterior hipotalâmico (PMH), o adjacente lateral posterior hipotalâmico (PLH) e o PVN de aves (funcional e anatomicamente comparável ao homônimo núcleo PVN do hipotálamo de ratos) (Da SILVA et al., 2007), sugerindo a presença de influência inibitória tônica no comportamento alimentar exercida por aferências de 5-HT nestas áreas. Esses dados são opostos aos observados em mamíferos, uma vez que a estimulação de receptores 5-HT_{1B} em ratos e coelhos causou hipofagia (GRIGNASCHI; SIRONI; SAMANIN, 1995; HEISLER et al., 2006; SIMANSKY et al.; 2004), e indicam que, o hipotálamo de pombos é o maior alvo de influência inibitória de aferências serotoninérgicas tônicas relacionadas à alimentação, que são mediadas por receptores 5-HT_{1B} tipo não-roedor.

Estudos da distribuição de corpos celulares imunorreativos para 5-HT em pombos (CHALLET et al., 1996; HACKL et al., 2005; MENEGHELLI et al., 2009) e galinhas (METZGER; TOLEDO; BRAUN, 2002) revelam a presença destes, principalmente na linha média do tronco encefálico, com seus axônios alcançando as regiões mais caudais na medula espinhal até as mais rostrais no prosencéfalo. A parte dorsal do arcopálio, o núcleo taeniae da amígdala (TnA), a parte medial do núcleo paraolfatório e a parte dorsomedial do hipocampo apresentam uma densa inervação serotoninérgica. Esses achados indicam que a inervação serotoninérgica do telencéfalo de aves é intensa, mas é sítio-específica e organizada de forma semelhante à de mamíferos (HACKL et al., 2005; MENEGHELLI et al., 2009; METZGER; TOLEDO; BRAUN, 2002).

1.6 O COMPLEXO AMIGDALOIDE DE AVES E MAMÍFEROS: UMA ANÁLISE COMPARATIVA.

Habitualmente para comparar o encéfalo de aves e mamíferos tem sido utilizado como referência o encéfalo de répteis. Uma vez que ambos exibem anel ventricular dorsal (AVD), embora o AVD das aves seja mais complexo e dividido em mesopálio e nidopálio (antes denominados de hiperestriato ventral e neoestriato, respectivamente; veja REINER, 2005 para uma recente revisão). Congruências topológicas revelam que porções mais caudais do telencéfalo de aves incluem regiões do arcopálio (antigamente denominado de arquiestriato), tais como: amígdala posterior (arquiestriato posterior) e arcopálio dorsal (parte dorsal do arquiestriato intermédio), que pertencem ao pálio lateral (homólogos aos núcleos basais da amígdala de mamíferos), e arcopálio intermédio (AI) (parte ventral do arquiestriato intermédio), que dizem respeito ao pálio ventral (homólogos aos núcleos lateral e basal acessório e à área amígdalo-hipocampal da amígdala de mamíferos) (PUELLES et al., 2000).

As partes posterior e medial do arcopálio da amígdala de aves (estruturas que possuem componentes: palial e subpalial) têm sido comparadas ao complexo amigdalóide por seus atributos funcionais, neuroquímicos, topográficos, topológicos, de conexões e de desenvolvimento (ABSIL et al, 2002; CHENG et al., 1999; DUBBELDAM; DEN BOER-VISSER; BOUT, 1997; MARTÍNEZ-GARCIA; MARTINEZ-MARCOS; LANUZA, 2002; REINER et al., 2004; THOMPSON et al., 1998; VEENMAN; WILD; REINER, 1995; YAMAMOTO et al., 2005; ZEIER; KARTEN, 1971). Apesar de não se distinguir exatamente os limites anatômicos entre as divisões do arcopálio de aves, ao estudar conexões do arcopálio (posterior, intermédio, medial, dorsal e anterior) por meio da utilização do marcador PHA-L, Lowndes e Davies (1996) verificaram que o arcopálio límbico de galinhas inclui a parte posterior e sua extensão através do AI até a região anterior. Já o arcopálio não-límbico compreende o arcopálio dorsal e medial de onde se originam eferências para partes específicas somatosensoriais.

Em estudos de conexões descendentes intratelencefálicas do arcopálio, por meio do uso de marcadores anterógrado ($[^3\text{H}]$ -leucina) e retrógrados (peroxidase de raiz forte), foram identificadas quatro distintas regiões arcopaliais em patos (apesar de não haver separação espacial entre as populações de células): uma parte mais rostral do arcopálio que envia

projeções para o arcopálio contralateral; o arcopálio dorsal, que representa a região sensoriomotora; partes do AI, que também são fontes de projeções, particularmente para lobo paraolfatório, além das porções mais caudais do AI e do arcopálio posterior, que enviam projeções para o hipotálamo, correspondendo aos componentes amigdaloides do arcopálio (DUBBELDAM; DEN BOER-VISSER; BOUT, 1997).

O TnA e o arcopálio posterior apresentam natureza amigdalóide subpalial, pela coexpressão de proteína de membrana associada ao sistema límbico (LAMP), ácido glutâmico descarboxilase (GAD65) (presente em abundância no subpálio) e da “chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II” (COUP-TFII) (peculiar da amígdala de camundongos, ver em ZIRLINGER; KREIMAN; ANDERSON, 2001). Enquanto que o arcopálio anterior, regiões do intermédio e do medial têm características somáticas, fazendo-os diferentes, em parte, da amígdala de mamíferos (HAGIWARA; JARVIS, 2001; REINER et al., 2004; WADA); divergências decorrentes, talvez, da evolução das espécies.

O complexo amigdalóide de aves inclui a amígdala palial posterior (PoA), o TnA, e a amígdala subpalial (SpA) que são associadas a funções viscerais e límbicas, devido a intensa conexão com o hipotálamo e com núcleos do tronco encefálico (YAMAMOTO et al., 2005). A SpA tem sido comparada à parte sublenticular da amígdala “extendida” de mamíferos, baseada em sua similaridade de localização (ventral ao globo pálido), conexões com a área parabraqial, do trato solitário e núcleo motor dorsal do vago (ALDEN; BESSON; BERNARD, 1994; BERK, 1987; WILD; ARENDS; ZEIGLER., 1990).

O TnA faz parte do complexo arcopalial e a maior parte deste é de origem subpalial (ABSIL et al., 2002). O TnA tem sido comparado a MeA de mamíferos baseado em sua similaridade no recebimento de aferências olfatórias (SWANSON; PETROVICH, 1998), envio de projeções para área hipocampal e hipotalâmica (CANTERAS; SIMERLY; SWANSON, 1995; CHENG et al., 1999) e pela presença de receptores de estrógenos e andrógenos (BALTHAZART et al., 1992, 1998; MARTINEZ-VARGAS; STUMPF; SAR, 1976). Porém, como definido por Yamamoto e colaboradores (2005), a estrutura do TnA de aves não é homogênea. Em particular a baixa expressão de GAD65 na porção lateral do TnA sugere que essa não seja subpalial ou comparável à MeA de mamíferos. Logo, a parte lateral do TnA representaria parcialmente a amígdala palial, comparável ao núcleo cortical da amígdala, especialmente à subdivisão anterior (YAMAMOTO et al., 2005). Além disso, no final da década de noventa, foi atribuído ao TnA o envolvimento no controle de

comportamentos sociais de diferentes espécies de aves (*ring doves e european stalings*) (CHENG et al., 1999).

A nova nomenclatura do encéfalo de aves (REINER et al., 2004) definiu que a porção lateral do BNST de aves (BSTL) ocupa uma pequena protuberância na borda lateral da face inferior do ventrículo lateral, estendendo-se para o polo frontal do corpo estriado medial. A definição do BSTL de aves foi baseada em evidências neuroquímicas e hodológicas, semelhante à parte anterolateral do BNST de mamíferos. O BSTL de aves mostra imunorreatividade para CRF (RICHARD et al., 2004) e neurotensina (ATOJI; SAITO; WILD, 2006). Adotando o BSTL para aves, se aceita que exista uma estria terminal em pássaros que tem o BSTL como um de seus alvos. A estria terminal em aves parece ser, pelo menos, parcialmente representada por parte do trato occitomesencefálico do hipotálamo, que cursa medialmente ao arcopólio e ao TnA em direção à borda lateral da comissura anterior, antes de se dividir em componentes que se distribuem a BSTL e componentes que descem até o hipotálamo (ATOJI; SAITO; WILD, 2006). Nos mamíferos, o núcleo CeA e o BNST estão envolvidos em uma variedade de funções, tais como: emoção, cognição, controle autonômico, comportamento sexual, stress ou comportamento alimentar (ALHEID; De OLMOS; BELTRAMINO, 1995; LEDOUX, 2007; SWANSON; PETROVICH, 1998), mas as funções do PoA (comparável ao núcleo CeA) e BSTL em aves são muito menos conhecidas (ATOJI; SAITO; WILD, 2006).

No pombo, aferências primárias viscerosensoriais terminam no NTS, que, por sua vez, se projetam para o PBN ou BSTL diretamente. O PBN projeta-se para o BSTL e este envia aferências para o complexo dorsal do vago (ATOJI; SAITO; WILD, 2006). Logo, o BSTL poderia influenciar núcleos autonômicos do tronco encefálico além de manter conexões com núcleos no diencéfalo (hipotálamo) (ATOJI; SAITO; WILD, 2006).

Em revisão (ABOITIZ et al., 2002) sobre as divergências entre o encéfalo de mamíferos e de saporisídios (répteis e aves) foi citado que a homologia é um problema central para a anatomia comparativa, desde que considerações evolutivas resguardando a origem e diversificações de estrutura são usualmente baseadas na comparação entre componentes (homólogo) de diferentes taxas, independente de suas diferenças superficiais. Para entender a origem do isocortex de mamífero, é fundamental determinar qual estrutura ancestral deu origem a ele. Embora seja inviável estudar o ancestral, há “irmãos” taxonômicos (répteis e aves) no qual o encéfalo pode ser comparado com os de mamíferos para determinar

características inferiores de ancestrais comuns. Além disso, segundo Güntürkün (2005), para entender melhor o mecanismo evolutivo que guia essas semelhanças, é importante examinar a interligação entre encéfalo e comportamento, uma vez que o comportamento define a forma em que cada organismo interage com a pressão da seleção evolutiva.

Aves em geral, inclusive pombos, têm sido utilizados em laboratórios de pesquisa neurobiológica, em decorrência do conhecimento sobre o seu comportamento e atributos encefálicos [50,62-65], importantes para uma melhor compreensão da evolução do cérebro dos vertebrados [49-51]. Destaca-se que diferentes de outras aves (tais como frangos e codornas), os pombos não foram selecionados para características reprodutivas (postura) ou de corte (alimentação), que pode modificar aspectos da alimentação, mesmo neuroquímicos relacionados com circuitos centrais [68-70] e, portanto, podem representar uma espécie adequada para o estudo das aves mecanismos do comportamento ingestivo.

Uma vez que, até o momento, não foi investigado o papel de aferências serotoninérgicas para o arcopálcio no controle do comportamento ingestivo de aves. No presente estudo, investiga-se a existência de aferências serotoninérgicas tonicamente ativas, relacionadas ao comportamento ingestivo, no complexo amigdaloide de aves, por meio de efeitos de injeção local de MET e GR em núcleos do arcopálcio de pombos (*Columba livia*) livremente alimentados.

2 JUSTIFICATIVA

Do ponto de vista farmacológico, a circuitaria serotoninérgica central é alvo de uma série de fármacos destinados ao controle de diversos transtornos psiquiátricos, como a depressão e a ansiedade. Além disso, drogas serotoninérgicas estão sendo usadas rotineiramente como anoréxicas. Um volume crescente de evidências aponta para a idéia de que alterações na atividade serotoninérgica central possam cumprir um importante papel na fisiopatologia de distúrbios da ingestão de alimentos em humanos

Nos últimos 40 anos, mecanismos serotoninérgicos foram repetidamente vinculados aos sistemas de controle do balanço energético e da ingestão de alimentos em mamíferos. Manipulações farmacológicas que reduzem a neurotransmissão serotoninérgica central estimulam a ingestão de alimentos, enquanto que aumentos na atividade de circuitos centrais que liberam 5-HT inibem este comportamento. Os efeitos hipofágicos da 5-HT e de seus agonistas parecem ser mediados por diversos sub-tipos de receptores pós-sinápticos em circuitos encefálicos.

Apesar de intensamente investigados em roedores, a organização dos circuitos centrais envolvidos no balanço energético em outros vertebrados tem sido pouco estudada. Desta forma, ainda hoje, a distinção entre atributos ingestivos conservados nos vertebrados (e, portanto, fundamentais na evolução dos comportamentos ingestivos) e aqueles que são taxo-específicos (ou específicos de uma dada categoria taxonômica, por exemplo, a dos roedores) permanece obscura.

Nosso laboratório tem examinado sistematicamente o papel de circuitos serotoninérgicos e, de forma semelhante ao observado em mamíferos, tem demonstrado que manipulações farmacológicas na atividade de circuitos serotoninérgicos centrais afetam intensamente os comportamentos ingestivos de pombos, animais não selecionados intencionalmente no sentido de um fenótipo ingestivo ou reprodutivo particular, que apresentam respostas hipofágicas à 5-HT paralelas às observadas em mamíferos e que aspectos funcionais e anatômicos destes sistemas parecem ter sido bastante conservados (com algumas particularidades entre as espécies) durante a evolução dos amniotas.

Em pombos parece que a atividade de circuitos de 5-HT centrais, à semelhança do

observado em mamíferos, tem um papel inibitório na ingestão de alimentos, além de estarem intimamente envolvidos no controle do balanço hidro-eletrolítico e de participarem no controle da homeostase energética.

Evidências de efeitos tônicos vêm de dados que indicam que a administração de agonista de autorreceptores 5-HT_{1A} (que diminuem a taxa de disparo de neurônios serotoninérgicos) ou de antagonista de receptores 5-HT_{1,2,7} (MET, também utilizada nestes experimentos) induzem efeitos hiperfágicos quando administrados ICV ou em regiões hipotalâmicas. Esses dados são usualmente interpretados como resultado da redução da ação inibitória tônica de aferências serotoninérgicas aos circuitos encefálicos relacionados com a alimentação.

Evidências demonstram também o envolvimento de receptores 5-HT_{1B} com várias funções fisiológicas, comportamentais e psiquiátricas, incluindo a modulação do comportamento ingestivo. Receptores 5-HT_{1B} são expressos amplamente pelo SNC e periférico, no terminal de axônios de neurônios serotoninérgicos e não-serotoninérgicos, onde agem em auto ou heterorreceptores, respectivamente, suprimindo a liberação de vários neurotransmissores, inclusive da própria 5-HT.

Como observado em mamíferos e já descrito na introdução deste trabalho, regiões hipotalâmicas estão envolvidas na coordenação de respostas comportamentais e metabólicas em pombos, com envolvimento de receptores de 5-HT_{1B/1D}, uma vez que a injeção de GR, possivelmente por sua ação em autorreceptores pré-sinápticos, reduz a liberação de 5-HT e provoca efeito inibitório tônico exercido por estímulos de circuitos serotoninérgicos nessas regiões. No entanto, não há relatos na extensa literatura científica relacionados com o controle serotoninérgico do comportamento ingestivo em regiões do complexo amigdalóide, mais especificamente no arcopálio de aves.

Vale ressaltar que algumas estruturas da amígdala “extendida” (formada por uma contínua coluna de células que inclui o BSTL, SpA, PoA e TnA em aves) estão associadas aos processos de recompensa e ao mecanismo de apego às drogas de abuso, enquanto que outras na regulação autonômica e neuroendócrina, possivelmente também estejam envolvidas com mecanismos que controlam o comportamento ingestivo. Logo, justifica-se a realização desta pesquisa, com o intuito de investigar a possível existência de aferências serotoninérgicas tonicamente ativas no complexo amigdalóide relacionadas ao comportamento ingestivo, por

meio de injeções locais de várias doses de GR e MET em pombos (*Columba livia*) com livre acesso a alimento e água.

3 HIPÓTESES DE TRABALHO

- O arcopálio de aves apresenta regiões envolvidas com o controle do comportamento ingestivo (de alimento e água).
- Aferências serotoninérgicas exercem controle inibitório tônico sobre regiões arcopaliais no comportamento ingestivo de aves de forma semelhante à observada em mamíferos.
- O controle inibitório tônico do comportamento ingestivo por meio de aferências serotoninérgicas se dá pela ativação de receptores 5-HT_{1,2,7} em regiões arcopaliais em aves.
- A ativação de receptores 5-HT_{1B/1D} localizados em regiões arcopaliais de aves altera a ingestão de alimento e água.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

- Investigar o envolvimento dos receptores serotoninérgicos localizados em regiões arcopaliais sobre o controle central da ingestão de alimento e água e de comportamentos ingestivos em pombos alimentados livremente.

4.2 ESPECÍFICOS

- Estudar, por meio da injeção de MET, o papel dos receptores 5-HT_{1,2,7} localizados em regiões arcopaliais sobre o controle central da ingestão de alimento e água e de comportamentos ingestivos em pombos.
- Estudar, através da administração de GR, o papel dos receptores 5-HT_{1B/1D} localizados em regiões arcopaliais sobre o controle central da ingestão de alimento e água e de comportamentos ingestivos em pombos.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 ANIMAIS

Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética no uso de animais da Universidade Federal de Santa Catarina (CEUA-UFSC, protocolo: 00004/CEUA). Foram utilizados pombos domésticos (*Columba livia*) adultos, de ambos os sexos, com peso corporal entre 300 a 360 g, provenientes do Biotério Central da UFSC. Antes e após a cirurgia, os animais foram mantidos em gaiolas individuais no biotério do Departamento de Ciências Fisiológicas, com água e alimento *ad libitum*. A iluminação foi mantida artificialmente através de lâmpadas fluorescentes com ciclo claro-escuro de 12/12 horas. O período escuro iniciava às 19 horas.

5.2 IMPLANTAÇÃO DE CÂNULAS NOS SÍTIOS ARCOPALIAIS DE INTERESSE

Para a implantação das cânulas-guia nos núcleos de interesse os animais foram anestesiados com uma solução de ketamina (50 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg) por via intracelômica. 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. Após a assepsia com álcool iodado, uma incisão longitudinal foi realizada no escalpo, de forma a expor a calota craniana. A porção exposta foi raspada e seca para garantir a adesão do acrílico. Logo após foi marcada a posição da perfuração e implantação da cânula-guia (sempre do lado direito do animal). Na posição previamente determinada foi feito um orifício no crânio de cerca de 3 mm de diâmetro, com auxílio de uma broca esférica de uso odontológico. As coordenadas utilizadas para alcançar os núcleos: AI, TnA, SpA e BSTL do arcopálio foram derivadas do Atlas de Karten e Hodós (1967).

5.3 CÂNULAS-GUIA

As cânulas foram confeccionadas a partir de agulhas hipodérmicas com 26 G de diâmetro e 15 mm de comprimento e ficaram situadas 2 mm dorsal ao distrito anatômico em estudo. Para evitar o contato do acrílico com o tecido encefálico, o orifício foi coberto por fibrina (Fibrinol - Baldacci). A cânula foi fixada na calota craniana por meio de parafusos de aço inoxidável, distribuídos ao redor do orifício. O conjunto foi então coberto por acrílico autopolimerizável, formando uma estrutura sólida capaz de resistir aos eventuais choques mecânicos com a gaiola.

5.4 INJEÇÕES NOS NÚCLEOS

As injeções foram efetuadas por meio de uma agulha injetora com 32G de diâmetro introduzida na cânula-guia e conectada por um tubo de polietileno a uma seringa Hamilton de 1µl. As agulhas excederam a cânula-guia em 2 mm, o que permitiu atingir o distrito anatômico de interesse. Com o objetivo de minimizar a pressão intracerebral, as soluções, em um volume de 0,2 µl, foram administradas em um período de 60 segundos, permanecendo por mais 60 segundos com a agulha injetora na posição para que toda solução difundisse pela cânula.

5.5 DROGAS ADMINISTRADAS

- a) Solução de ácido ascórbico a 5% (diluído em água destilada): foi utilizada para dissolver MET (antagonista de receptor 5-HT_{1,2,7}) e GR (agonista de receptor 5-HT_{1B/1D}). Essa solução foi injetada nos animais do grupo controle;
- b) Soluções de Metergolina (MET, N-CB2-[(8β)-1,6Dimetilergolina-8YL]-metilamina, antagonista não seletivo de receptores 5-HT_{1,2,7}) (peso molecular – 403,52 g/mol) nas doses de 7 e 20 nmol por 200 nl, diluídas em ácido ascórbico a 5%;

- c) Soluções de GR 46611 (GR, 3-[3-(2-Dimetilaminoetil)-1H-indol-5-YL]-N-(4-metoxibenzil) acrilamida, agonista de receptores 5-HT_{1B/1D}) (peso molecular – 377,5 g/mol) nas doses de 2 e 6 nmol por 200 nl, diluídas em ácido ascórbico a 5%;

A dose de MET administrada nos sítios de interesse foi determinada a partir da dose efetiva em induzir resposta hiperfágica quando injetada em núcleos hipotalâmicos (Da SILVA et al, 2004, 2007). A dose de GR foi definida através da fração da dose necessária para provocar aumento da resposta alimentar quando injetada ICV em pombos livremente alimentados (Da SILVA et al., 2004). A droga mencionada no item **b** foi adquirida da SIGMA (Chemical Co., St. Louis, MO, USA); no item **c**, da TOCRIS (Tocris Cookson Inc., Ballwin, Mo, USA) e as demais adquiridas no comércio local.

5.6 ESQUEMA EXPERIMENTAL

Os procedimentos experimentais foram sempre realizados entre 9:00 e 12:00 horas. Decorridos sete dias da cirurgia de implantação da cânula-guia os animais foram submetidos a uma única sessão experimental. Todos os procedimentos foram realizados com animais despertos e com alimentos *ad libitum*. Durante a primeira hora, imediatamente após a administração da droga, os animais foram recolocados nas gaiolas individuais, para o registro comportamental realizados com vídeo digital (Sony Handycam MiniDV DCR-HC15). A análise dos comportamentos ingestivos (comer e beber) e não ingestivos (autolimpeza, imobilidade alerta, locomoção, exploração do ambiente e comportamento semelhante ao sono) incluiu latência (em segundos) para o primeiro evento, duração (soma da duração, em segundos, de todos os eventos no decorrer do tempo de registro) e frequência dos eventos. Esses comportamentos foram definidos e usados em estudos prévios (Da SILVA et al., 2007, 2008; HAGEMANN et al., 1998) e estão demonstrados em filmagens disponibilizadas na internet (Da SILVA et al., 2008) na versão *on line*, em doi:10.1016/j.regpep.2007.12.003 ou descritos no Quadro 1 abaixo.

A avaliação do consumo de alimento e água foi realizada ao final de 1, 2, 3 e 24 h após os diferentes tratamentos. A ração e a água estavam disponíveis para os animais em vasilhas

plásticas fixas à gaiola, com orifício de fácil acesso ao animal. No final do período de registro, a ração que eventualmente caiu no assoalho da gaiola era recuperada e pesada com o alimento que sobrava no comedouro. A diferença entre o alimento e a água pesados no início do experimento com a quantidade final de cada tempo era considerada a quantidade de alimento e água consumidos no período.

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

Quadro 1: Descrição dos comportamentos registrados

5.7 HISTOLOGIA

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

Azul de Evans. Logo após, as peças foram dissecadas e imersas por quatro a cinco dias em formol a 10%. Em seguida os cérebros foram incluídos em agarose, cortados com um vibrátomo no plano frontal em 100 μm . Os cortes foram montados em lâminas de vidro tratadas com gelatina e alúmen-cromo e colocados para secar em temperatura ambiente por cinco dias. Ao final, os cortes foram corados com tionina, tratados com uma série de etanol em concentrações de 70%, 95% e 100%, clareados em xilol e cobertos com lamínulas. Eles tiveram como meio de montagem o DPX e foram analisados no microscópio óptico. A reprodução gráfica dos cortes e dos pontos de injeção analisados no microscópio foi realizada a partir do Atlas de Karten e Hodós (1967) e de recente revisão da nomenclatura telencefálica de aves (REINER et al., 2004).

5.8 ANÁLISE DE DADOS

Os dados deste trabalho se apresentam como média \pm erro padrão da média. Como o veículo (VEI) usado para as duas drogas foi semelhante, os dados de controle (injeções de VEI) usados nas comparações com os resultados das injeções de MET ou de GR foram os mesmos em cada um dos núcleos (usando-se apenas dados de injeções de VEI em cada núcleo em particular).

As ingestões de alimento e água foram analisadas pelo teste análise de variância (ANOVA) de uma via com medidas repetidas (1, 2 e 3 h após a injeção), usando como fator doses de MET (0, 7 ou 20 nmol) ou GR (0, 2 ou 6 nmol). O teste ANOVA de uma via foi usado para identificar diferenças na ingestão de água e alimento no acumulado de duas, três e de 24 h. Os testes ANOVA, quando apropriados, foram seguidos pelo teste *post-hoc* de Duncan. Para análise das variáveis: latência, duração e frequência dos dados comportamentais adotou-se o teste não-paramétrico *Kruskal-Wallis*. Nessas análises, utilizaram-se como fator os tratamentos. Aceitou-se como estatisticamente significante um valor de $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

A distribuição dos sítios de injeção (n=130), examinados neste estudo, está demonstrada na Figura 1. Os efeitos das injeções locais de MET e GR no TnA foram estudados em 30 animais (MET: n=6 para a dose de 20 nmol, n=6 para a dose de 7 nmol; GR: n=6 para a dose de 6 nmol, n=6 para a dose de 2 nmol; VEI: n=6). Nos experimentos conduzidos no AI estes tratamentos foram realizados em 36 animais (MET: n=10 para a dose de 20 nmol, n=7 para a dose de 7 nmol; GR: n=7 para a dose de 6 nmol, n=6 para a dose de 2 nmol; VEI: n=6). Os resultados de injeções realizadas na SpA foram analisados em 31 animais (MET: n=6 para a dose de 20 nmol, n=6 para a dose de 7 nmol; GR: n=7 para a dose de 6 nmol, n=6 para a dose de 2 nmol; VEI: n=6) e no BSTL em 33 animais (MET: n=6 para a dose de 20 nmol, n=7 para a dose de 7 nmol; GR: n=7 para a dose de 6 nmol, n=7 para a dose de 2 nmol; VEI: n=6).

No decorrer dos experimentos, foram também realizadas injeções em outras áreas arcopaliais ou em outras regiões (adjacentes) prosencefálicas (arcopálio anterior, medial e dorsal, no nidopálio caudal e estriato lateral) além dos sítios de interesse (n=23). As análises estatísticas realizadas nos dados advindos desses núcleos não demonstraram alterações na ingestão alimentar, no comportamento ingestivo ou não-ingestivo após a administração das doses de GR ou MET (ver Figura 1) e tais resultados foram agrupados e são exibidos no APÊNDICE A, apresentado no final deste trabalho.

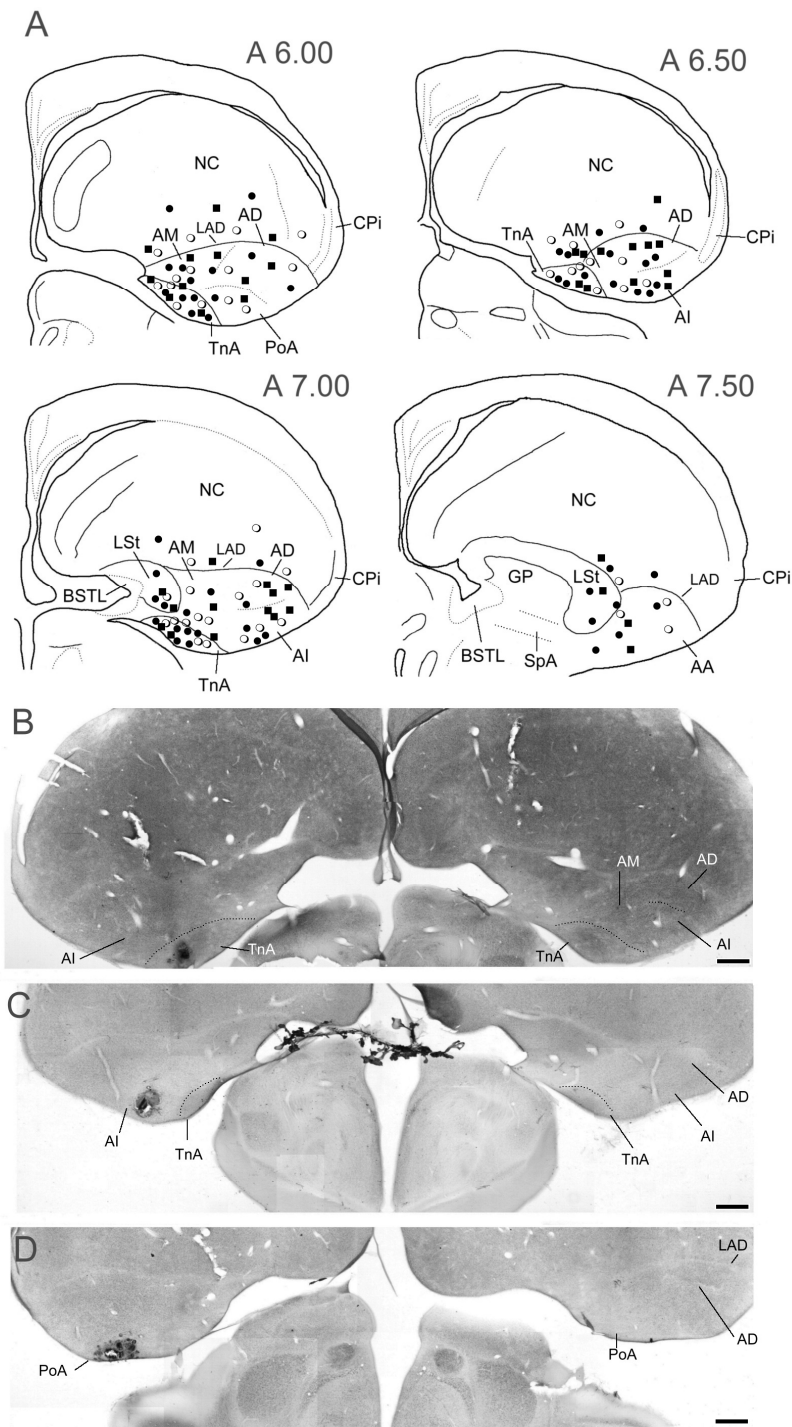


Figura 1. (A) Desenhos semi-esquemáticos de secções frontais do prosencéfalo caudal de pombos demonstrando a distribuição dos sítios de injeção onde metergolina (■, 7 ou 20 nmol), GR46611 (●, 2 ou 6 nmol) ou veículo (○, 200 nl) foram administrados. Níveis rostrocaudais do atlas de pombos (KARTEN; HODOS, 1967) estão indicados no canto superior direito de cada desenho. (B, C e D) Fotomicrografias coradas com *Nissl* de secções frontais tomadas em níveis arcopaliais do encéfalo de pombos, mostrando sítios de injeção (setas) no Núcleo Taeniae (B), no arcopálio intermédio (C) e na Amígdala posterior (D) (escala = 1 mm).

6.1 EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE METERGOLINA (7 E 20 nmol) NO TnA.

A análise de variância (ANOVA) indicou efeito significativo após injeção de MET no consumo alimentar entre os tratamentos [$F(2,45) = 3,12$; $p=0,05$] e na interação entre tratamentos e períodos [$F(4,45) = 2,60$; $p=0,04$]. Quando injetada no TnA, a dose mais alta de MET (20 nmol) aumentou significativamente o consumo alimentar na primeira hora após o tratamento (Figura 2). A média de alimento ingerido após esta injeção ($3,35 \pm 0,54$ g) foi aproximadamente três vezes superior àquela verificada no grupo-controle ($1,01 \pm 0,19$ g) e no grupo tratado com MET na dose de 7 nmol ($1,33 \pm 0,38$ g). A hiperfagia induzida pelo tratamento com MET (20 nmol) no TnA foi acompanhada por uma redução na latência para iniciar a ingestão alimentar. Observaram-se aumentos marginalmente significantes na frequência ($p=0,08$) e na duração ($p=0,07$) do comportamento ingestivo no grupo tratado com MET a 20 nmol quando comparado a injeção de VEI no mesmo núcleo (Tabela 1).

O tratamento com MET a 20 nmol também aumentou o consumo alimentar acumulado ao longo das duas primeiras horas [$F(2,15) = 3,52$; $p=0,05$]. Porém, não afetou o consumo de alimentos nas 24 h [$F(2,15) = 0,98$; $p=0,42$] (Figura 3). Como apresentado nas Figuras 2 e 3, injeções de MET (ambas as doses) no TnA não afetaram o consumo de água nos períodos de registro. Da mesma forma, não foram observadas diferenças significantes na frequência, duração e latência para iniciar a resposta dipsogênica após esses tratamentos (Tabela 1). O tratamento com MET no TnA também não afetou significativamente os escores de comportamentos não-ingestivo analisados neste trabalho (Tabela 1).

Núcleo Taeniae da Amígdala

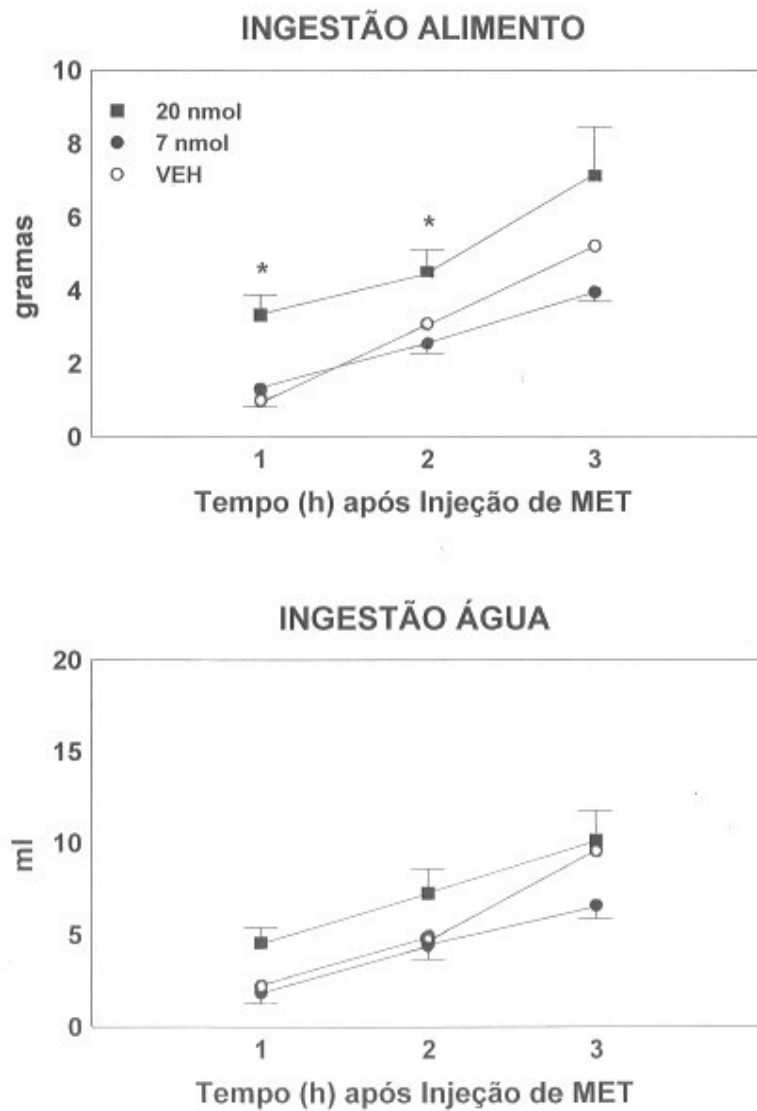


Figura 2 - Ingestão de alimento e água 1, 2 e 3 horas após a injeção de Metergolina (MET) (○: 0 nmol - VEH; ●: 7 nmol; ■: 20 nmol) no Núcleo Taeniae da Amígdala em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo (0 nmol) na mesma hora.

Núcleo Taeniae da Amígdala

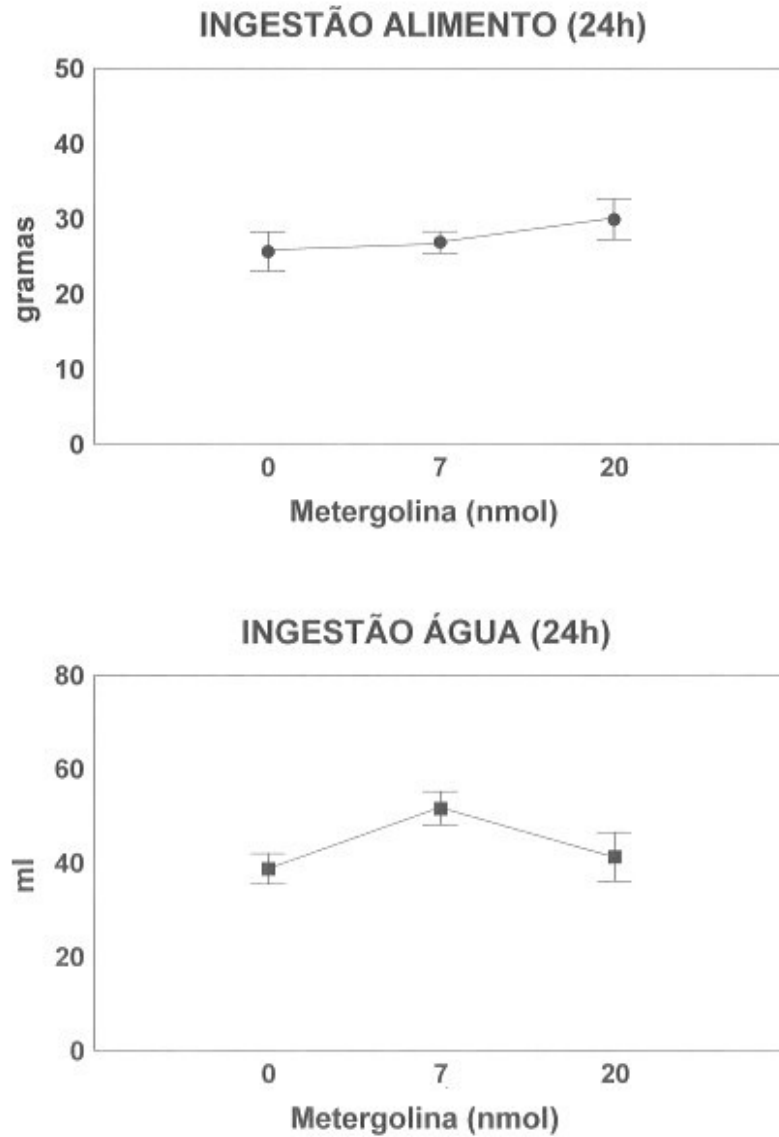


Figura 3 - Ingestão de alimento e água 24 horas após a injeção de Metergolina no Núcleo Taeniae da Amígdala em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média.

Tabela 1: Efeitos comportamentais observados 1 h após o injeções de Metergolina (7 ou 20 nmol) ou ácido ascórbico a 5% (0 nmol) no Núcleo Taeniae da amígdala em pombos com livre acesso a água e alimento.

Dose Metergolina	0 nmol (n=6)	7 nmol (n=6)	20 nmol (n=6)
Comer			
• Latência	736±573	815±558	136±49 *
• Duração	34±21	37±11	111±42
• Frequência	3,0±1,0	4,3±1,2	7,8±1,6
Beber			
• Latência	1909±756	1359±709	296±40
• Duração	14±7,6	7,8±3,1	33±13
• Frequência	1,8±0,8	1,3±0,4	4,6±1,4
Autolimpeza			
• Latência	30±12	63±19	235±143
• Duração	633±148	689±173	488±117
• Frequência	17±3,6	11±2,5	12±1,6
Exploração ambiente			
• Latência	45±26	1,8±1,2	4,1±4,1
• Duração	983±222	1433±409	1805±314
• Frequência	33±7,2	33±5,2	46±7,8
Locomoção			
• Latência	71±23	79±46	52±13
• Duração	168±57	167±36	284±75
• Frequência	26±9,9	23±3,2	30±9,1
Sonolência			
• Latência	1785±578	3350±250	3036±403
• Duração	607±243	90±90	237±202
• Frequência	1,8±0,8	0,1±0,1	1,1±0,8
Imobilizado alerta			
• Latência	357±179	1255±280	1036±312
• Duração	1158±260	1173±383	606±267
• Frequência	9,6±2,8	5,3±1,4	6,1±0,7

Todos os dados são expressos em média ± erro padrão da média. Números nos parênteses se referem ao número de animais examinado em cada grupo. Os escores de latência e duração foram medidos em segundos. (*) p<0,05, quando comparado ao veículo (0 nmol).

6.2 EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE GR46611 (2 e 6 nmol) NO TnA.

O tratamento com GR (2 e 6 nmol) no TnA afetou os comportamentos ingestivos. O teste ANOVA indicou diferença significativa na quantidade de alimento consumido na primeira hora de registro entre os tratamentos [$F(2,48) = 4,72$; $p=0,01$]. Sua quantidade, após injeção de GR na dose de 6 nmol no TnA, foi aproximadamente três vezes maior que no grupo-controle ($1,17 \pm 0,22$ g de alimento ingerido no VEI *vs.* $3,08 \pm 0,51$ g após a injeção de GR a 6 nmol) (Figura 4). Essa foi acompanhada de um significativo aumento na duração do comportamento alimentar ($p=0,05$) (Tabela 2).

O aumento do consumo alimentar após tratamento com GR a 6 nmol no TnA se manteve no acumulado das duas [$F(2,16) = 7,04$; $p=0,006$], três [$F(2,16) = 3,53$; $p=0,05$] e 24 h [$F(2,16) = 6,81$; $p=0,007$]. A injeção de GR na dose mais alta provocou um consumo de alimentos 1/3 maior que aquele observado no grupo-controle em 24 h ($24,51 \pm 2,47$ g de alimento ingerido no VEI *vs.* $37,90 \pm 2,52$ g após a injeção de GR a 6 nmol) (Figura 5).

A ANOVA apontou também efeito significativo na ingestão de água após injeção de GR no TnA na interação entre tratamentos e períodos de registro [$F(4,48) = 3,14$; $p=0,02$]. O consumo médio de água na primeira hora depois da injeção de GR (6 nmol) no TnA foi aproximadamente 3,5 vezes mais elevado do que aquele verificado após o tratamento com VEI ($1,91 \pm 0,86$ ml de água ingerida no grupo-controle *vs.* $6,80 \pm 1,87$ ml após a injeção de GR a 6 nmol) (Figura 4). Esse efeito foi associado a uma maior duração ($p=0,05$) e uma tendência a maior frequência ($p=0,06$) e menor latência ($p=0,08$) para iniciar o comportamento de beber.

O aumento na ingestão de água após tratamento com GR a 6 nmol no TnA foi mantido no acumulado das duas [$F(2,16) = 5,09$; $p=0,01$] e das três primeiras horas [$F(2,16) = 3,86$; $p=0,04$]. Mas, não no das 24 h de registro [$F(2,16) = 1,74$; $p=0,20$] (Figura 5). A análise de variância dos dados comportamentais não-ingestivos demonstrou uma maior latência ($p=0,02$) para iniciar o comportamento de autolimpeza após tratamento com GR a 6 nmol no TnA (Tabela 2).

Núcleo Taeniae da Amígdala

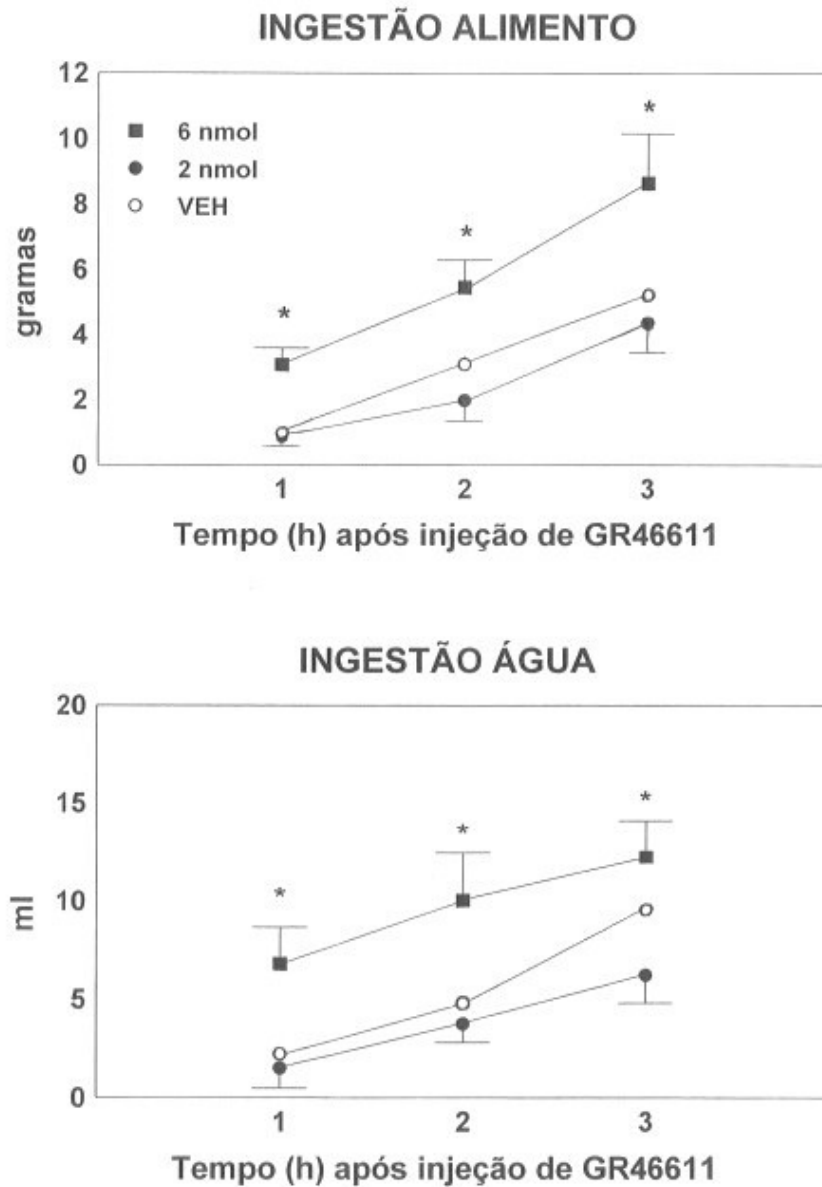


Figura 4 - Ingestão de alimento e água 1, 2 e 3 horas após a injeção de GR46611 (○: 0 nmol - VEH; ●: 2 nmol; ■: 6 nmol) no Núcleo Taeniae da Amígdala em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veiculo (0 nmol) na mesma hora.

Núcleo Taeniae da Amígdala

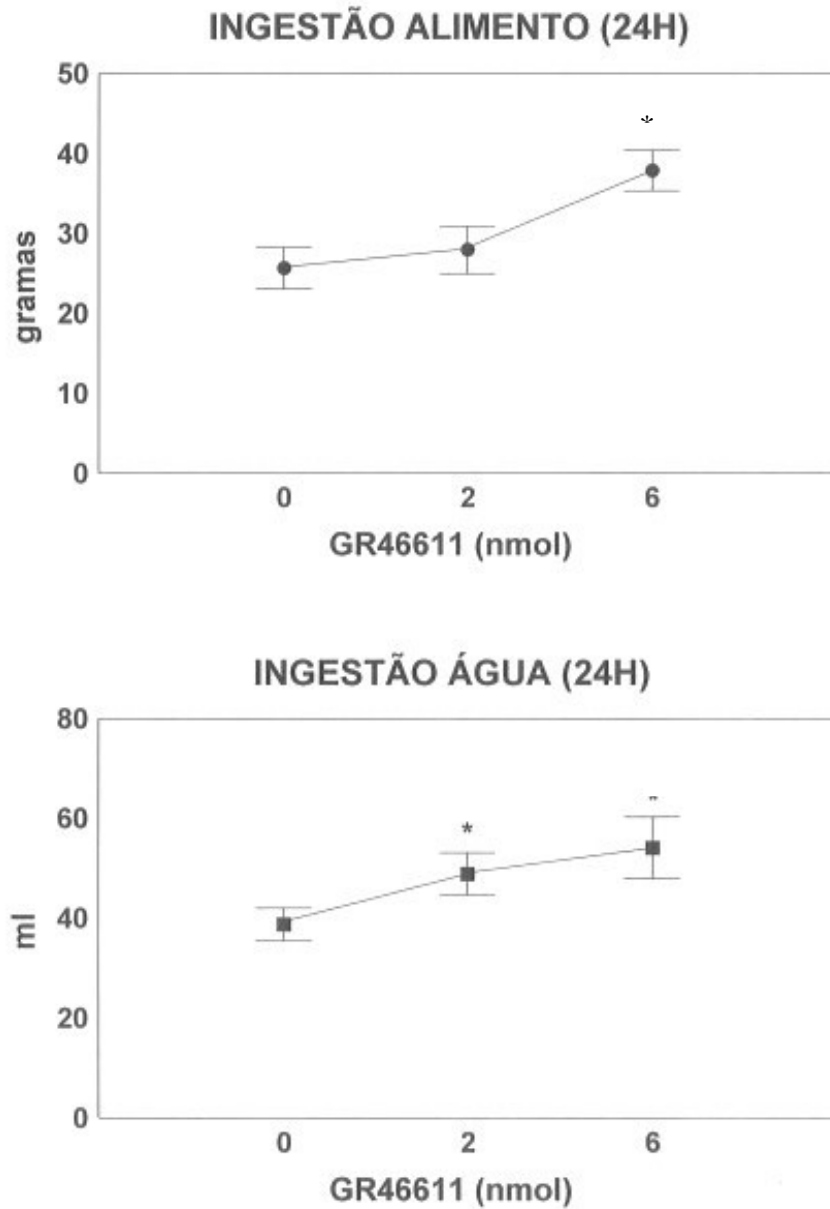


Figura 5 - Ingestão de alimento e água 24 horas após a injeção de GR46611 no Núcleo Taeniae da Amígdala em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo (0 nmol).

Tabela 2: Efeitos comportamentais observados 1 h após o injeções de GR46611 (2 ou 6 nmol) ou ácido ascórbico a 5% (0 nmol) no Núcleo Taeniae da amígdala em pombos com livre acesso a água e alimento.

Dose GR46611	0 nmol (n=6)	2 nmol (n=6)	6 nmol (n=6)
Comer			
• Latência	736±573	1107±341	642±548
• Duração	34±21	7,8±2,3	57±18*
• Frequência	3,0±1,0	2,0±0,4	5,3±1,4
Beber			
• Latência	2151±683	2740±586	592±409
• Duração	14±7,6	5,6±4,1	27±5,9*
• Frequência	1,8±0,8	0,6±0,4	3,6±1,0
Autolimpeza			
• Latência	30±12	31±9,0	315±188*
• Duração	633±148	486±30	681±143
• Frequência	17±3,6	18,5±3,8	9,3±2,0
Exploração ambiente			
• Latência	45±26	0,0±0,0	3,3±2,1
• Duração	983±222	1103±297	1349±309
• Frequência	33±7,2	46±8,5	34±5,2
Locomoção			
• Latência	71±23	37±10	73±23
• Duração	168±57	217±57	112±27
• Frequência	26±9,9	34±6,8	15±3,9
Sonolência			
• Latência	1785±578	3224±375	2518±487
• Duração	607±243	338±338	338±163
• Frequência	1,8±0,8	0,6±0,6	1,8±0,9
Imobilizado alerta			
• Latência	357±179	550±153	1239±579
• Duração	1158±260	1438±316	1023±348
• Frequência	9,6±2,8	9,3±3,1	9,1±2,5

Todos os dados são expressos em média ± erro padrão da média. Números nos parênteses se referem ao número de animais examinado em cada grupo. Os escores de latência e duração foram medidos em segundos. (*) p<0,05, quando comparado ao veículo (0 nmol).

6.3 EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE METERGOLINA (7 e 20 nmol) NO ARCOPÁLIO INTERMÉDIO.

A ANOVA mostrou que injeções de MET no AI não afetaram o consumo alimentar (Figura 6 e 7) ou os escores relacionados ao comportamento ingestivo de alimento. No entanto, após a injeção de MET (dose de 7 nmol) no AI, ANOVA indicou diferença no consumo de água entre os tratamentos [$F(2, 60) = 3,71; 0,03$] e entre os tempos de registro [$F(2, 60) = 6,65; 0,002$]. A quantidade de água ingerida na primeira hora após o tratamento com MET (7 nmol) no AI foi aproximadamente 2,6 vezes superior àquela observada no grupo-controle ($2,53 \pm 0,87$ ml de água ingerida no VEI *vs* $6,57 \pm 1,44$ ml de água ingerida após a injeção de MET) (Figura 6). A resposta dipsogênica após injeção local (AI) de MET (7 nmol) foi acompanhada de aumento na frequência de ida ao pote de água (Tabela 3).

Além disso, o consumo de água foi também maior após injeção de MET (7 nmol) no AI na terceira [$F(2, 20) = 3,48; 0,04$] e após as 24 h [$F(2, 20) = 4,20; 0,02$]. A ingestão de água nas 24 h depois da injeção de MET na dose mais baixa foi o dobro daquela verificada após a injeção de VEI ($36,15 \pm 4,12$ ml de água ingerida no grupo-controle *vs* $66,77 \pm 9,39$ ml após o tratamento com MET a 7 nmol) (Figura 7). O tratamento com MET no AI não afetou significativamente outras categorias de comportamento aqui analisadas (Tabela 3).

Arcopallium Intermedium

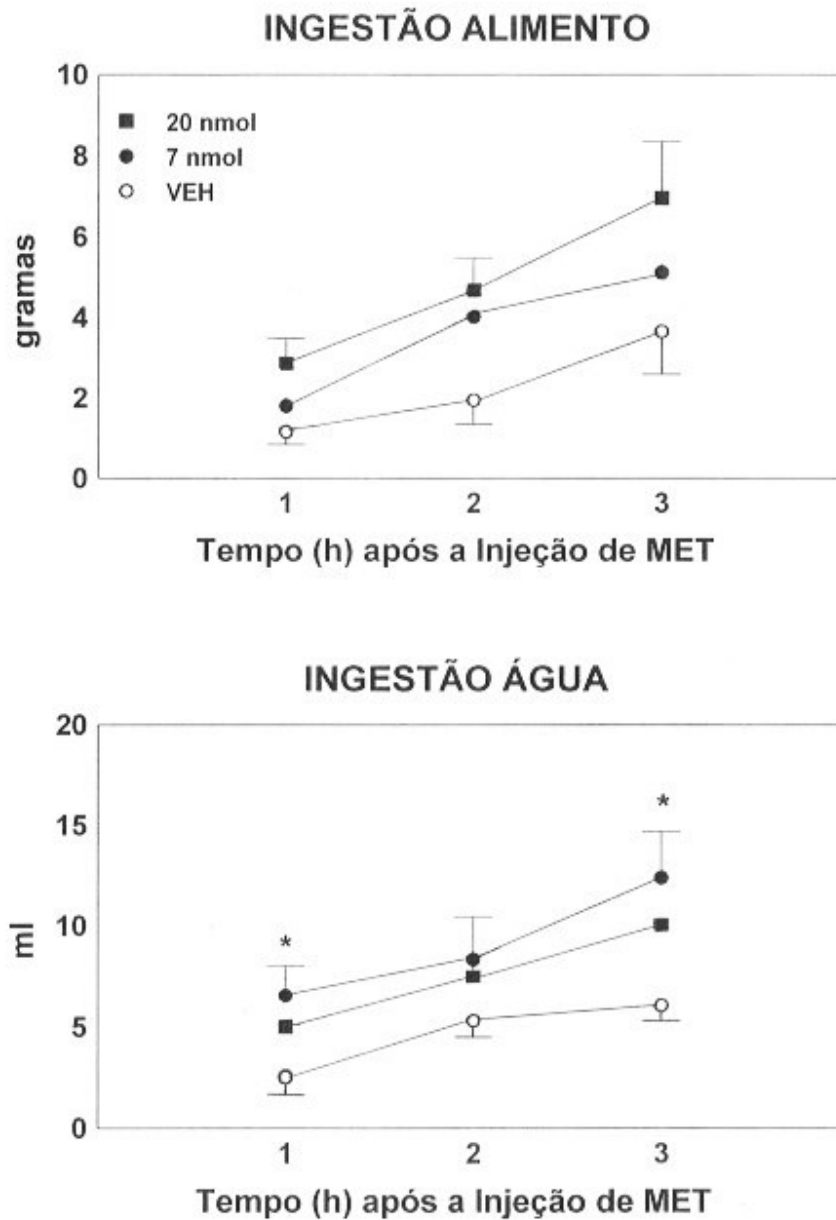


Figura 6 - Ingestão de alimento e água 1, 2 e 3 horas após a injeção de Metergolina (MET) (○: 0 nmol - VEH; ●: 7 nmol; ■: 20 nmol) no arcopácio intermédio em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo (0 nmol) na mesma hora.

Arcopallium Intermedium

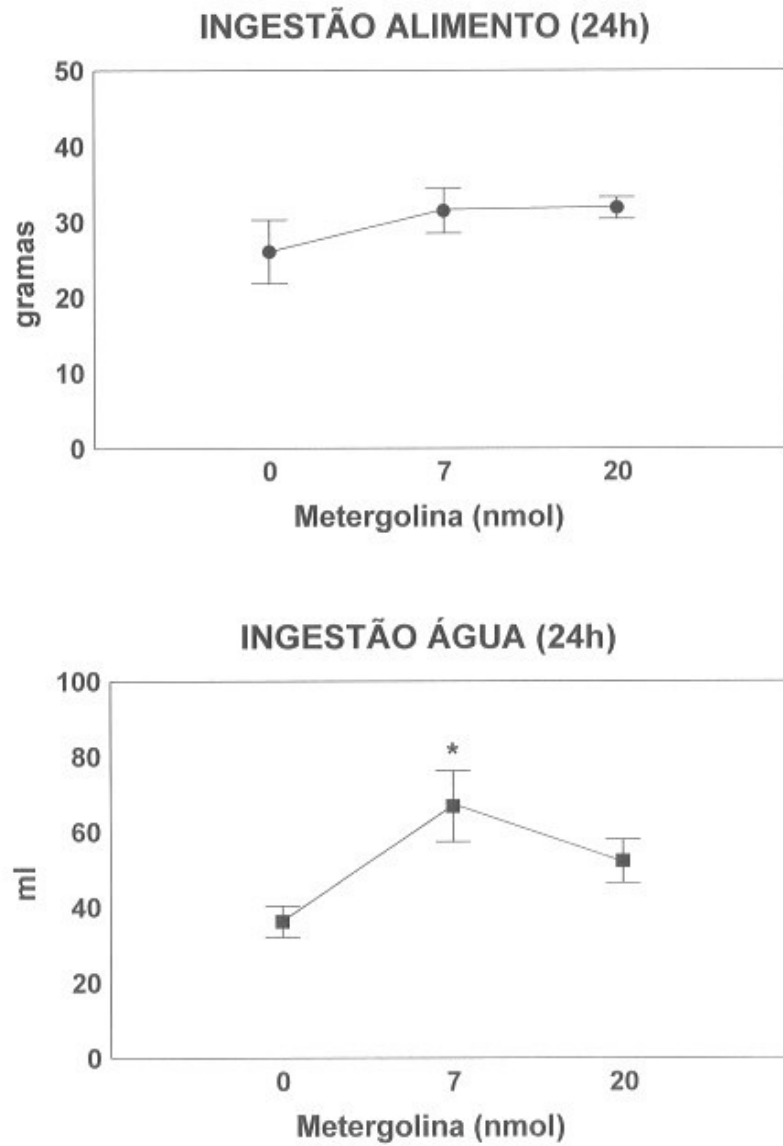


Figura 7 - Ingestão de alimento e água 24 horas após a injeção de Metergolina no arcopálio intermédio em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veiculo (0 nmol).

Tabela 3: Efeitos comportamentais observados 1 h após o injeções de Metergolina (7 ou 20 nmol) ou ácido ascórbico a 5% (0 nmol) no arcopálio intermédio em pombos com livre acesso a água e alimento.

Dose Metergolina	0 nmol (n=6)	7 nmol (n=7)	20 nmol (n=10)
Comer			
• Latência	830±564	154±54	1431±553
• Duração	42±10	67±27	55±17
• Frequência	3,8±1,1	6,1±2,1	4,6±1,1
Beber			
• Latência	1440±689	265±48	1570±550
• Duração	10±6,3	43±15	23±9,3
• Frequência	1,1±0,6	4,8±1,8*	2,2±0,4
Autolimpeza			
• Latência	79±28	359±130	150±47
• Duração	329±31	761±128	660±136
• Frequência	8,5±1,5	10±1,7	12±1,56
Exploração ambiente			
• Latência	29±26	5,7±3,6	21±16
• Duração	1227±497	1543±345	1431±321
• Frequência	10±1,4	23±2,9	36±10
Locomoção			
• Latência	48±33	103±31	151±61
• Duração	79±24	158±42	226±105
• Frequência	10±2,1	32±17	22±7,7
Sonolência			
• Latência	2884±550	2930±431	2998±315
• Duração	451±389	647±417	293±161
• Frequência	1 ±0,5	0,8±0,5	1,3±0,8
Imobilizado alerta			
• Latência	1341±623	1775±570	1083±470
• Duração	958±391	335±157 ^l	866±221
• Frequência	6,6±2,5	2,2±0,7	10±3,3

Todos os dados são expressos em média ± erro padrão da média. Número nos parêntese se refere ao número de animais examinado em cada grupo. Os escores de latência e duração foram medidos em segundos. (*) p<0,05, quando comparado ao veiculo (0 nmol).

6.4 EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE GR46611 (2 e 6 NMOL) NO ARCOPÁLIO INTERMÉDIO.

O tratamento com GR (2 e 6 nmol) no AI não provocou mudança na quantidade de alimento consumido, apesar da injeção de GR na dose mais elevada resultar em menor frequência ($p=0,05$) e maior latência ($p=0,03$) para iniciar este comportamento ingestivo.

A ANOVA indicou efeito significante na ingestão hídrica após injeção de GR (2 nmol) no AI entre tratamentos [$F(2,56)= 4,57$; $p=0,01$] e na interação entre tratamentos e períodos de registro [$F(4,56)= 8,35$; $p=0,00002$]. O consumo médio de água, na primeira hora de experimento depois da injeção de GR na dose mais baixa, foi aproximadamente o dobro ($5,48 \pm 0,84$ ml) daquele verificado após o tratamento com VEI ($2,53 \pm 0,87$ ml) (Figura 8). Esse efeito foi acompanhado pelo aumento significativo na duração ($p=0,01$) e na frequência ($p=0,01$) (aproximadamente 3 e 2 vezes maior que as observadas no grupo-controle, respectivamente) e por uma menor latência ($p=0,007$) para iniciar a ingestão de água (Tabela 4). O efeito do GR (2 nmol) no AI foi também evidente nas 24 h [$F(2,16)= 7,23$; $p=0,005$] (Figura 9).

A maioria dos comportamentos não-ingestivos não foi afetada pela injeção de GR (2 e 6 nmol) no AI. Porém, observou-se um aumento na duração e uma redução na latência para iniciar o comportamento de autolimpeza depois do tratamento com a dose de 2 nmol de GR e também um aumento na latência para iniciar a locomoção no grupo de animais tratados com GR a 6 nmol (Tabela 4).

Arcopallium Intermedium

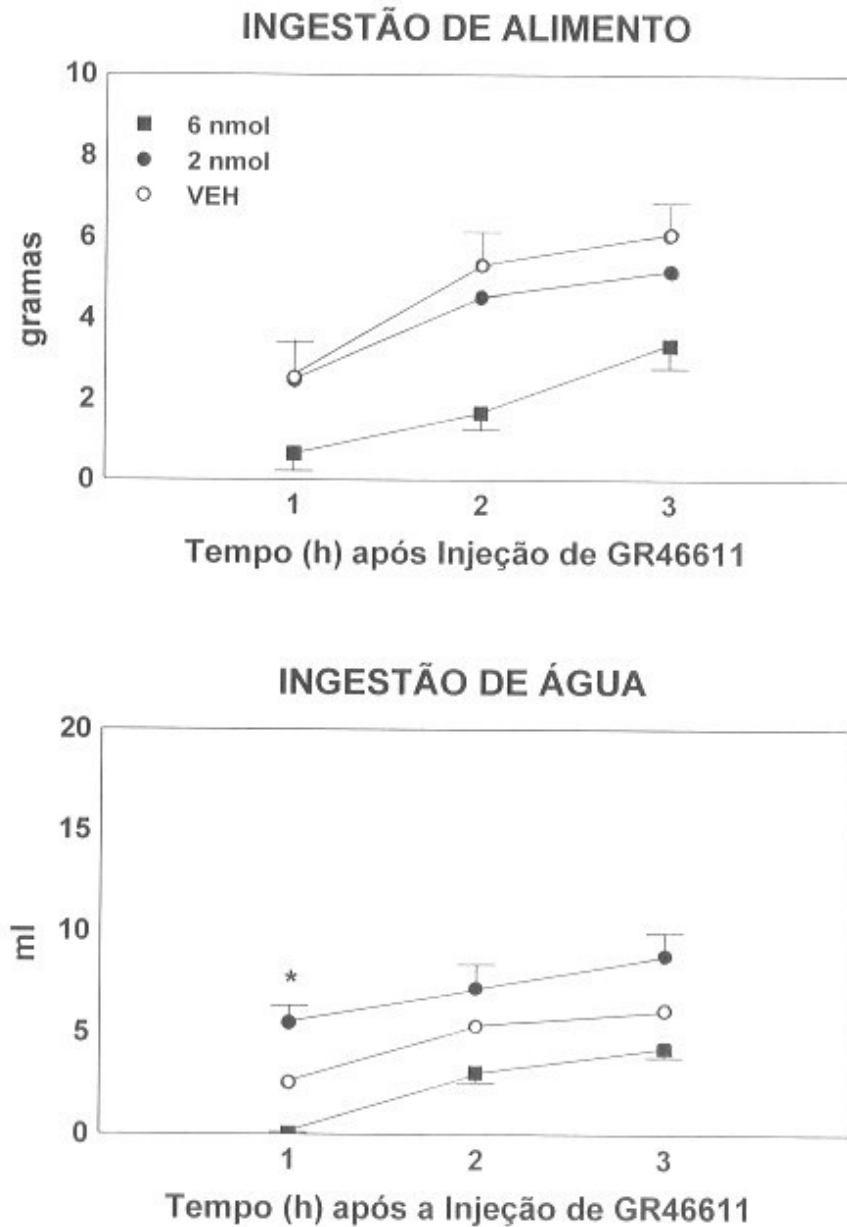


Figura 8 - Ingestão de alimento e água 1, 2 e 3 horas após a injeção de GR46611 (○: 0 nmol - VEH; ●: 2 nmol; ■: 6 nmol) no arcopálio intermédio em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veiculo (0 nmol) na mesma hora.

Arcopallium Intermedium

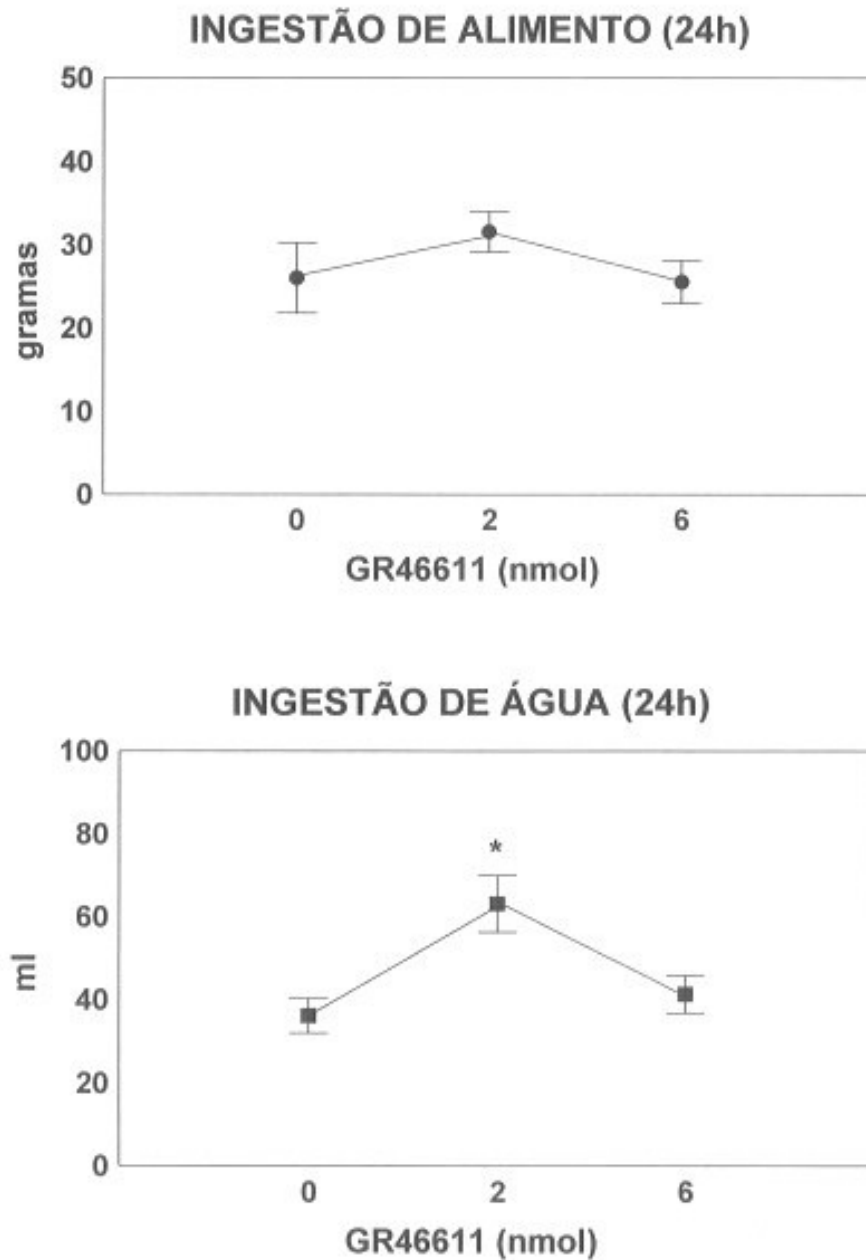


Figura 9 - Ingestão de alimento e água 24 horas após a injeção de GR46611 no arcopálio intermédio em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veiculo (0 nmol).

Tabela 4: Efeitos comportamentais observados 1 h após o injeções de GR46611 (2 ou 6 nmol) ou ácido ascórbico a 5% (0 nmol) no *Arcopopallium Intermedium* em pombos com livre acesso a água e alimento.

Dose GR46611	0 nmol (n=6)	2 nmol (n=6)	6 nmol (n=7)
Comer			
• Latência	830±564	1465±584	3022±487*
• Duração	79±28	61±29	10±7,3
• Frequência	8,5±1,5	4,1±1,6	0,8±0,5*
Beber			
• Latência	1440±689	504±225*	3218±267
• Duração	10±6,3	34±14*	0,8±0,7
• Frequência	1,1±0,6	2,6±0,7*	0,2±0,1
Autolimpeza			
• Latência	79±28	749±318*	161±49
• Duração	329±31	803±142*	385±81
• Frequência	8,5±1,5	12±4,7	8,4±1,9
Exploração ambiente			
• Latência	29±36	0,0±0,0	6,2±3,5
• Duração	1727±497	1908±413	2123±380
• Frequência	20±1,4	21±5,5	23±7,2
Locomoção			
• Latência	48±33	454±238	1240±621*
• Duração	79±24	125±42	78±28
• Frequência	10±2,1	14±2,1	10±4,3
Sonolência			
• Latência	2384±550	3600±0,0	2777±459
• Duração	541±389	0,0±0,0	427±337
• Frequência	1,0±0,5	0,0±0,0	2,1±1,2
Imobilizado alerta			
• Latência	958±391	1447±569	422±187
• Duração	1341±623	667 ± 326	574±276
• Frequência	6,6±2,5	6,1±3,6	7,5±2,1

Todos os dados são expressos em média ± erro padrão da média. Números nos parênteses se referem ao número de animais examinado em cada grupo. Os escores de latência e duração foram medidos em segundos. (*) p<0,05, quando comparado ao veículo (0 nmol).

6.5 EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE METERGOLINA (7 e 20 nmol) NA AMÍGDALA SUBPALIAL.

A ANOVA demonstrou que injeções de MET na SpA não afetaram o consumo alimentar (Figura 10 e 11) ou os escores relacionados ao comportamento ingestivo de alimento. Porém, o tratamento com MET na maior dose provocou um consumo de alimento maior que aquele observado no grupo-controle em 24 h [$F(2,15) = 5,85$; $p=0,01$] ($29,31 \pm 2,51$ g de alimento ingerido no VEI *vs.* $42,20 \pm 3,54$ g após a injeção de MET a 20 nmol) (Figura 10).

A ANOVA indicou efeito significativo na ingestão de água após injeção de MET na SpA entre tratamentos [$F(2,45) = 4,87$; $p=0,01$]. O consumo médio de água na primeira hora depois da injeção de MET (20 nmol) na SpA foi aproximadamente 8,5 vezes mais elevado do que aquele verificado após o tratamento com VEI ($1,08 \pm 0,52$ ml de água ingerida no grupo-controle *vs.* $9,16 \pm 2,35$ ml após o tratamento com MET a 20 nmol) (Figura 10). Esse efeito dipsogênico foi associado, na maior dose, com uma maior duração ($p=0,03$) do comportamento de beber (Tabela 5).

O aumento na ingestão de água após tratamento com MET a 20 nmol na SpA foi mantido no acumulado para as duas primeiras horas [$F(2,15) = 5,55$; $p=0,01$] e nas 24 h de registro [$F(2,15) = 5,58$; $p=0,01$] (Figura 11). A análise de variância dos dados comportamentais não-ingestivos demonstrou uma maior duração ($p=0,03$) no comportamento de autolimpeza após tratamento com MET a 20 nmol na SpA (Tabela 5).

Amígdala Subpalial

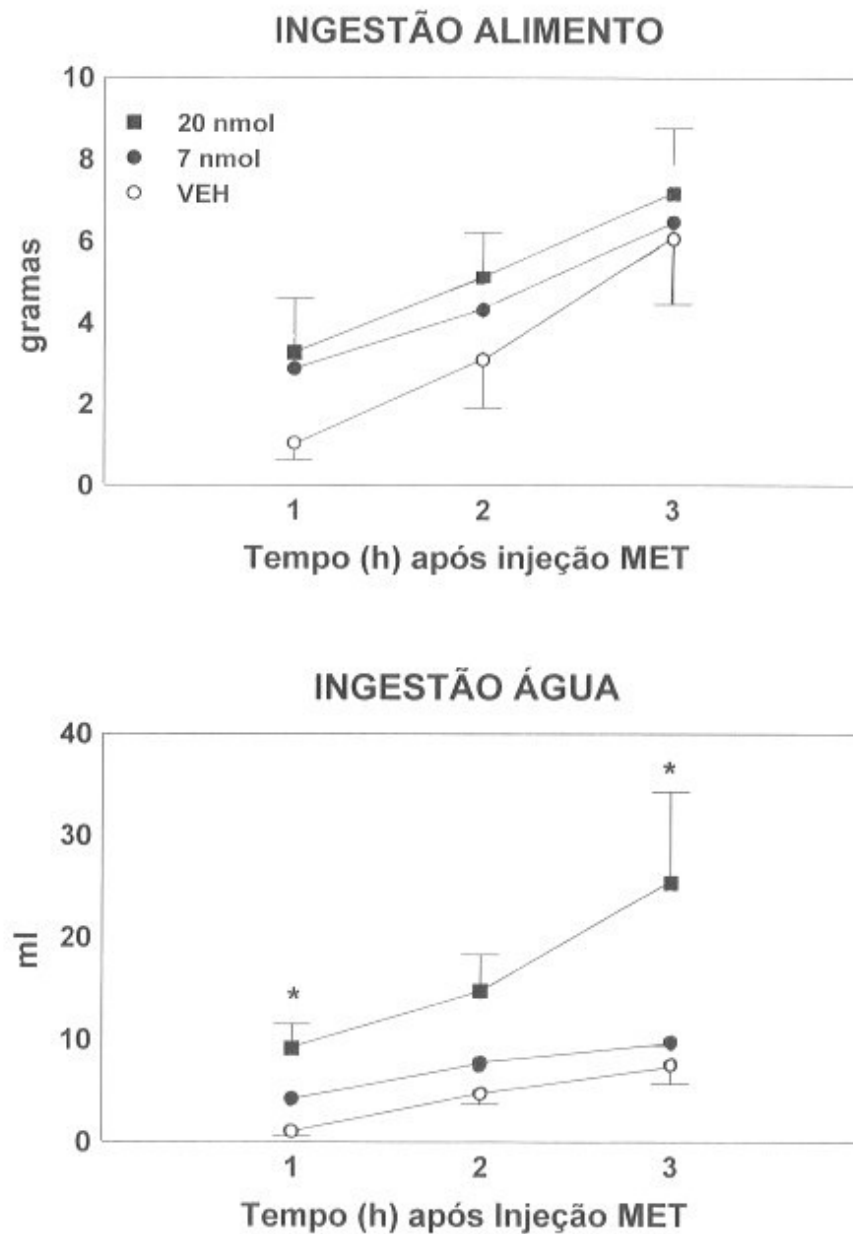


Figura 10 - Ingestão de alimento e água 1, 2 e 3 horas após a injeção de Metergolina (MET) (○: 0 nmol - VEH; ●: 7 nmol; ■: 20 nmol) na Amígdala Subpalial em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo (0 nmol) na mesma hora.

Amígdala Subpalial

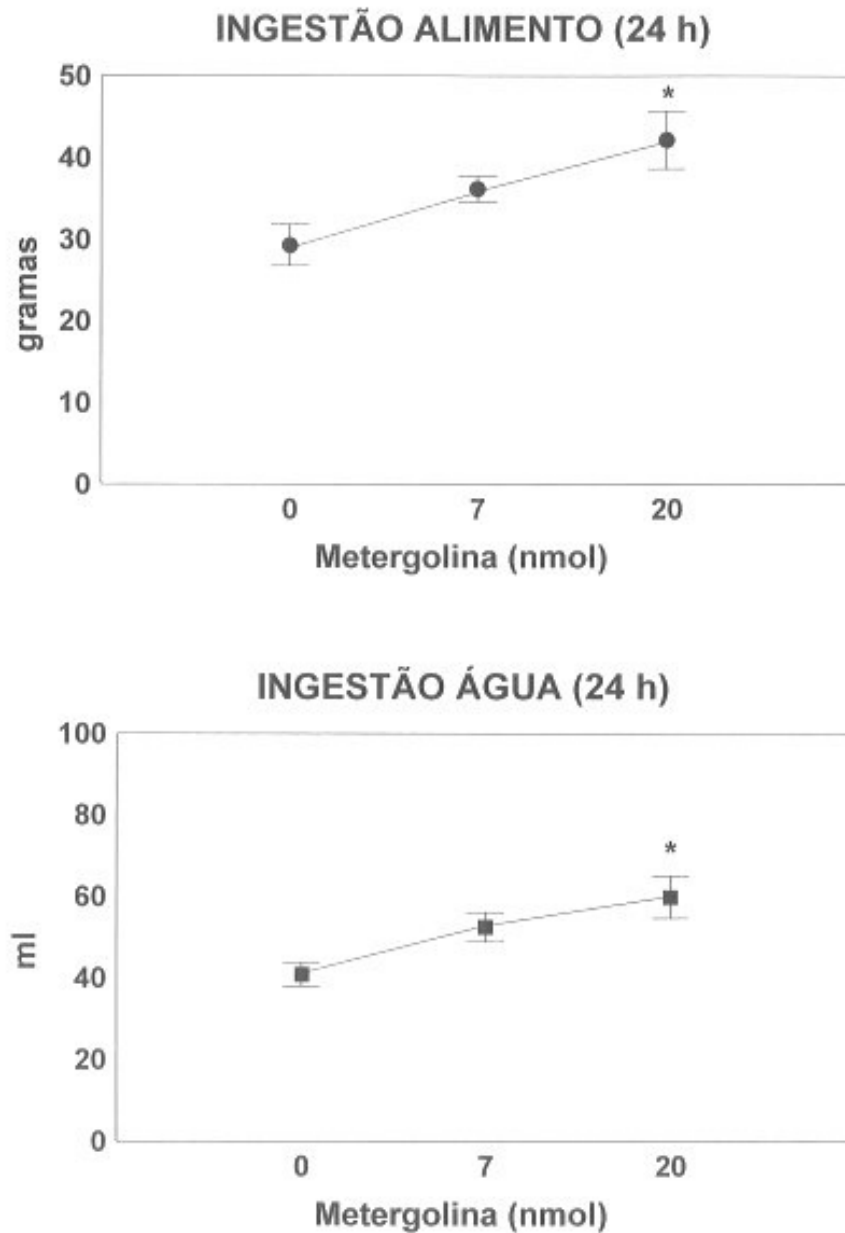


Figura 11 - Ingestão de alimento e água 24 horas após a injeção de Metergolina na Amígdala Subpalial em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo (0 nmol).

Tabela 5: Efeitos comportamentais observados durante uma hora após o injeções de Metergolina (7 ou 20 nmol) ou ácido ascórbico a 5% (0 nmol) na Amígdala Subpalial em pombos com livre acesso a água e alimento.

Dose Metergolina	0 nmol	7 nmol	20 nmol
	(n=6)	(n=7)	(n=10)
Comer			
• Latência	2022±595	1568±575	2041±598
• Duração	19±11	63±14	68±40
• Frequência	1,5±0,5	5,6±1,4	2,1±0,7
Beber			
• Latência	2766±512	1953±851	992±456
• Duração	4±1,8	14±3,4	33±17 *
• Frequência	1,5±0,7	2,1±0,79	1,6±0,3
Autolimpeza			
• Latência	130±40	119±41	92±46
• Duração	327±128	713±207	922±226 *
• Frequência	13±3,1	13±2,4	17±2,6
Exploração ambiente			
• Latência	0±0	4,5±3,0	3,1±2,0
• Duração	1406±258	1874±200	1552±405
• Frequência	35±7	31±4,7	36±148
Locomoção			
• Latência	66±27	204±117	354±238
• Duração	203±80	265±105	125±63
• Frequência	19±3,8	18±2,7	23±12
Sonolência			
• Latência	2250±770	3521±78	3254±345
• Duração	352±181	95±95	7,1±7,1
• Frequência	3,1±2,2	0,3±0,1	0,1±0,1
Imobilizado alerta			
• Latência	1136±536	1258±422	1199±510
• Duração	1219±291	573±214	888±397
• Frequência	10±3,5	9,6±3,6	7,5±3,67

Todos os dados são expressos em média ± erro padrão da média. Número nos parêntese se refere ao número de animais examinado em cada grupo. Os escores de latência e duração foram medidos em segundos. (*) p<0,05, quando comparado ao veiculo (0 nmol).

6.6 EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE GR46611 (2 e 6 nmol) NA AMÍGDALA SUBPALIAL.

O tratamento com GR (2 e 6 nmol) na SpA afetou comportamentos ingestivos. O teste ANOVA indicou diferença significativa na quantidade de alimento ingerido na primeira hora de registro entre os tratamentos [$F(2,48) = 3,47$; $p=0,03$] e na interação entre tratamentos e períodos [$F(4,48) = 2,77$; $p=0,03$]. A quantidade de alimento ingerido após injeção de GR na dose de 2 nmol na SpA foi aproximadamente quatro vezes maior que no grupo-controle ($1,05 \pm 0,41$ g de alimento ingerido no VEI vs. $4,51 \pm 1,07$ g após a injeção de GR a 2 nmol) (Figura 12). Verificou-se um marginal aumento na duração ($p=0,08$) e na frequência ($p=0,09$) do comportamento de ingestão de alimento (Tabela 6). O aumento do consumo alimentar após tratamento com GR a 2 nmol na SpA se manteve no acumulado das duas [$F(2,16) = 5,21$; $p=0,01$] e das três primeiras horas [$F(2,16) = 3,94$; $p=0,04$], mas não no acumulado das 24 h [$F(2,16) = 1,85$; $p=0,18$] (Figura 13).

De maneira semelhante, a ANOVA indicou efeito significativo na ingestão de água após injeção de GR na SpA entre tratamentos [$F(2,48) = 5,5157$; $p=0,006$]. O consumo médio de água, na primeira hora de experimento depois da injeção de GR (2 nmol), foi aproximadamente seis vezes maior ($6,01 \pm 1,39$ ml) que daquele verificado após o tratamento com VEI ($1,08 \pm 0,52$ ml) (Figura 12), apesar desse efeito não vir acompanhado de significativa mudança nos escores comportamentais avaliados. O tratamento com do GR (2 nmol) na SpA afetou também a ingestão de líquido no acumulado das duas [$F(2,16) = 7,99$; $p=0,003$], três [$F(2,16) = 8,94$; $p=0,002$] e 24 h [$F(2,16) = 3,72$; $p=0,04$] (Figura 13). Observou-se nas 24 h de registro um maior consumo de água após o tratamento do GR em ambas as dose de tratamento. O tratamento com GR na SpA não afetou significativamente outras categorias de comportamentos aqui analisados (Tabela 6).

Amígdala Subpalial

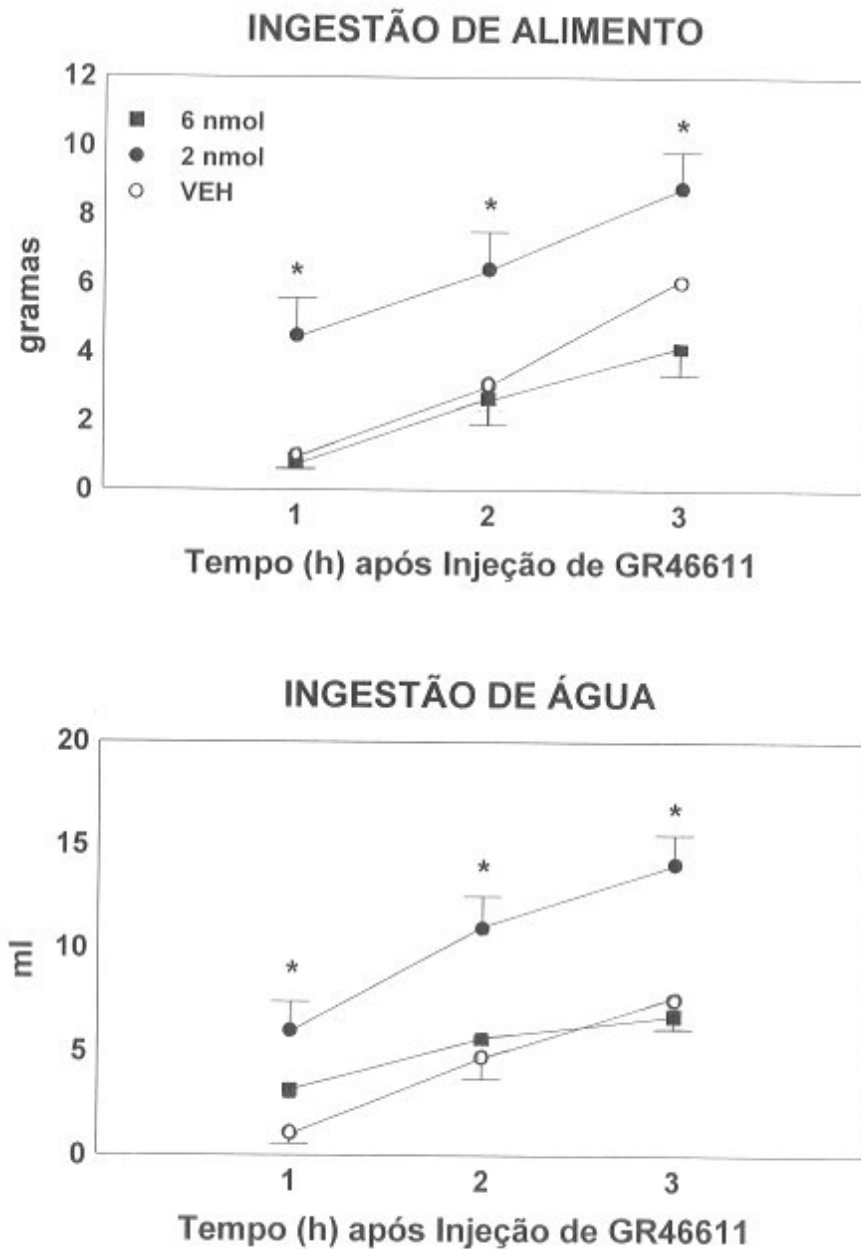


Figura 12 - Ingestão de alimento e água 1, 2 e 3 horas após a injeção de GR46611 (○: 0 nmol - VEH; ●: 2 nmol; ■: 6 nmol) na Amígdala Subpalial em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veiculo (0 nmol) na mesma hora.

Amígdala Subpalial

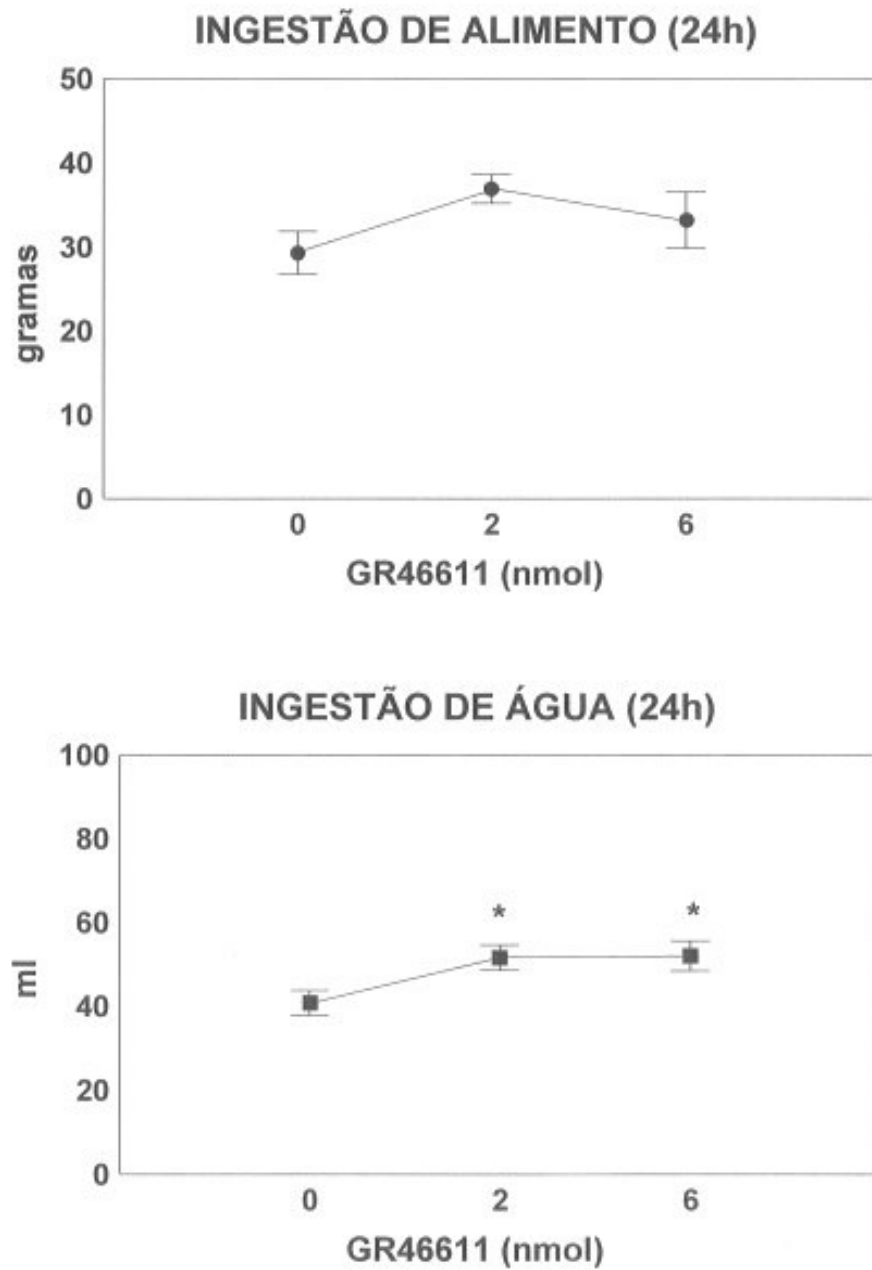


Figura 13 - Ingestão de alimento e água 24 horas após a injeção de GR46611 na Amígdala Subpalial em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo (0 nmol).

Tabela 6: Efeitos comportamentais observados 1 h após o injeções de GR46611 (2 ou 6 nmol) ou ácido ascórbico a 5% (0 nmol) na Amígdala Subpalial em pombos com livre acesso a água e alimento.

Dose GR46611	0 nmol (n=6)	2 nmol (n=6)	6 nmol (n=7)
Comer			
• Latência	2022±595	1051±590	821±488
• Duração	19±11	94±31	62±31
• Frequência	1,5±0,5	6,8±2,0	4,5±1,4
Beber			
• Latência	2766±512	1228±516	1734±738
• Duração	4±1,8	25±10	11±4,7
• Frequência	1,5±0,7	4,0±1,7	2,5±1,1
Autolimpeza			
• Latência	130±40	111±65	67±33
• Duração	327±128	522±100	557±115
• Frequência	13±3,1	20±3,1	12±2,4
Exploração ambiente			
• Latência	0±0	5,3±5,3	0±0
• Duração	1406±258	984±210	1254±293
• Frequência	35±7	48±8,3	31±5,2
Locomoção			
• Latência	66±27	83±39	103±37
• Duração	203±80	212±80	174±52
• Frequência	19±3,8	30±5,7	22±5,0
Sonolência			
• Latência	2250±770	2569±508	2585±463
• Duração	352±181	525±457	853±467
• Frequência	3,1±2,2	0,6±0,3	0,8±0,3
Imobilizado alerta			
• Latência	1136±536	457±224	1203±308
• Duração	1219±291	1235±337	668±244
• Frequência	10±3,5	8,8±1,2	4,2±0,7

Todos os dados são expressos em média ± erro padrão da média. Números nos parênteses se referem ao número de animais examinado em cada grupo. Os escores de latência e duração foram medidos em segundos.

6.7 EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE METERGOLINA (7 e 20 nmol) NO BSTL.

O tratamento com MET (7 e 20 nmol) no BSTL não provocou mudança na quantidade de alimento consumido ou nos escores relacionados ao comportamento ingestivo de alimento. Da mesma maneira, como apresentado nas Figuras 14 e 15, injeções de MET (ambas as doses) no BSTL não afetaram a ingestão de água nos períodos de registro. Não foram observadas diferenças significantes na frequência, duração e latência para iniciar a resposta dispsogênica após esses tratamentos (Tabela 1).

A análise de variância dos dados comportamentais não-ingestivos demonstrou uma maior duração ($p=0,03$) e frequência ($p=0,01$) e menor latência ($p=0,01$) no comportamento de autolimpeza após tratamento com GR a 20 nmol no BSTL (Tabela 7).

BSTL

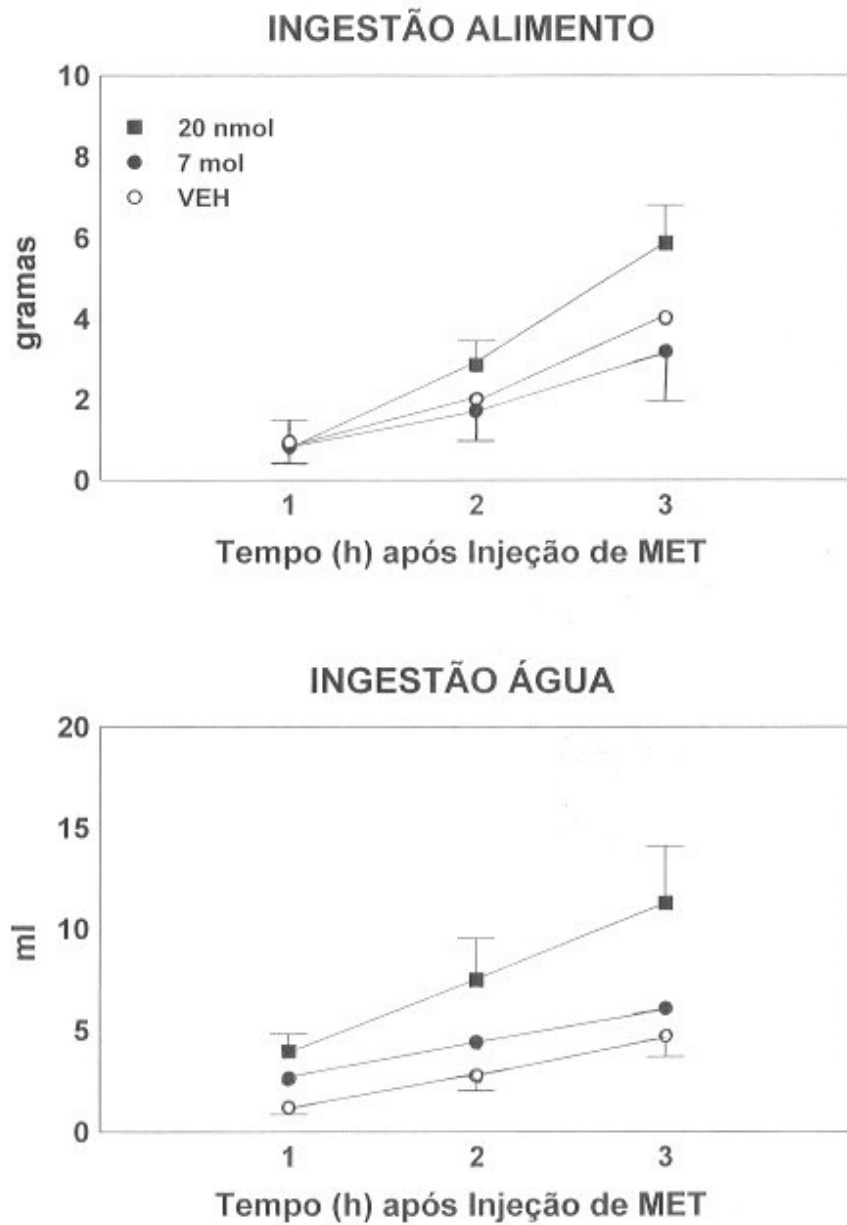


Figura 14 - Ingestão de alimento e água 1, 2 e 3 horas após a injeção de Metergolina (MET) (○: 0 nmol - VEH; ●: 7 nmol; ■: 20 nmol) na parte lateral do Núcleo Intersticial da Estria Terminal (BSTL) em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média.

BSTL

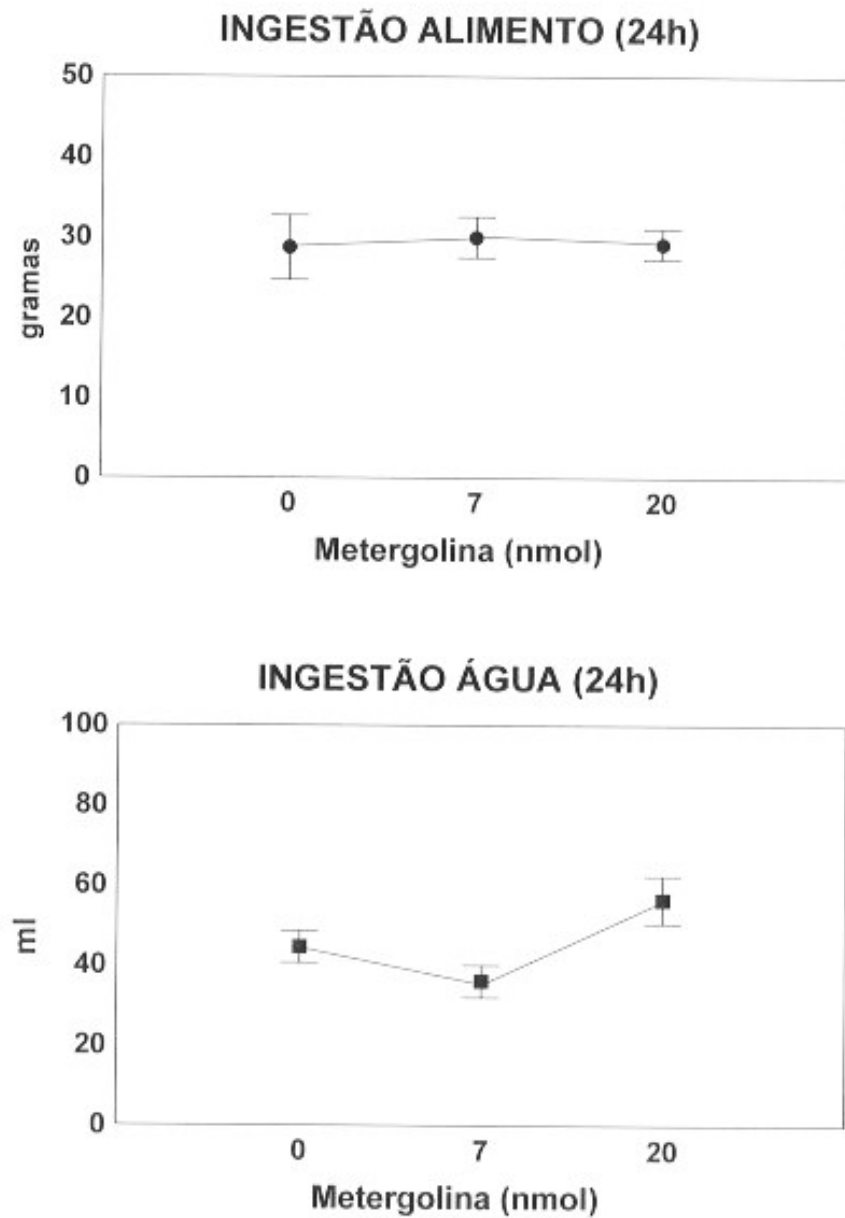


Figura 15 - Ingestão de alimento e água 24 horas após a injeção de Metergolina na parte lateral do Núcleo Intersticial da Estria Terminal (BSTL) em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média.

Tabela 7: Efeitos comportamentais observados durante uma hora após o injeções de Metergolina (7 ou 20 nmol) ou ácido ascórbico a 5% (0 nmol) na parte lateral do Núcleo Intersticial da Estria Terminal (BSTL) em pombos com livre acesso a água e alimento.

Dose Metergolina	0 nmol	7 nmol	20 nmol
	(n=6)	(n=7)	(n=10)
Comer			
• Latência	1971±726	2629±620	2460±458
• Duração	21±9,1	15±13	16±7,6
• Frequência	1,1±0,4	1,0±0,7	4,6±1,1
Beber			
• Latência	847±552	2673±504	1381±621
• Duração	8±2,5	11±7,4	12±3,1
• Frequência	1,8±0,6	1,5±1,1	4,8±1,9
Autolimpeza			
• Latência	774±412	1128±638	43±24 *
• Duração	691±215	232±161	851±227*
• Frequência	4,3±1,8	6,1±2,3	19±5,7*
Exploração ambiente			
• Latência	0±0	2,4±2,46	602±599
• Duração	1536±308	1713±295	1390±376
• Frequência	16±3,7	16±4,7	50±14
Locomoção			
• Latência	159±54	620±498	52±27
• Duração	235±85	301±247	415±139
• Frequência	12±3,2	9,2±3,4	9,3±8,9
Sonolência			
• Latência	3173±427	3134±466	2938±391
• Duração	287±287	204±204	74±46
• Frequência	0,3 ±0,3	0,7±0,7	0,5±0,2
Imobilizado alerta			
• Latência	1221±516	1034±458	2041±447
• Duração	987±387	1034±143	681±340
• Frequência	3,5±0,8	5,0±1,6	3,3±1,2

Todos os dados são expressos em média ± erro padrão da média. Número nos parêntese se refere ao número de animais examinado em cada grupo. Os escores de latência e duração foram medidos em segundos. (*) p<0,05, quando comparado ao veiculo (0 nmol).

6.8 EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE GR46611 (2 e 6 nmol) NO BSTL.

O tratamento com GR (2 e 6 nmol) no BSTL não provocou mudança nas quantidades de alimento ou de água consumidas ou nos escores relacionados a esses comportamentos ingestivos (Figuras 16 e 17). Da mesma maneira, a análise de variância dos dados comportamentais não-ingestivos não demonstrou diferenças após tratamento com GR no BSTL (Tabela 7).

BSTL

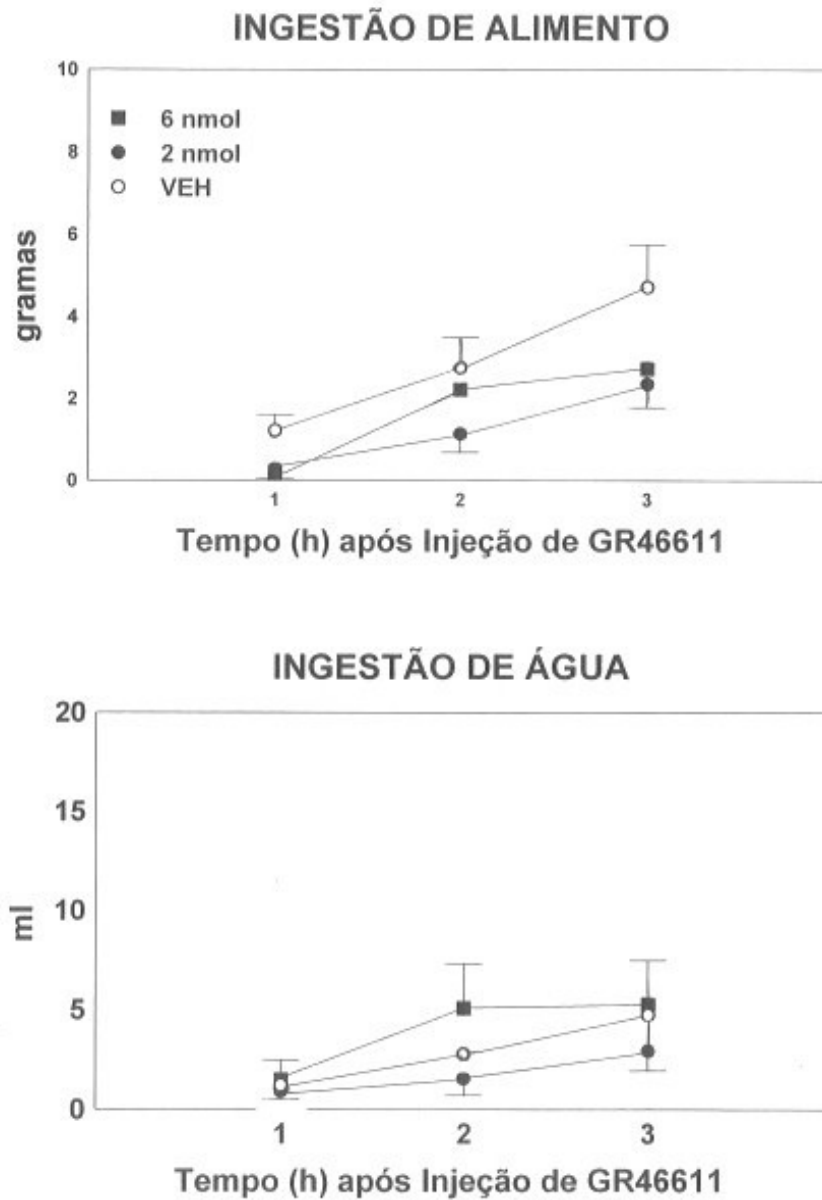


Figura 16 - Ingestão de alimento e água 1, 2 e 3 horas após a injeção de GR46611 (○: 0 nmol - VEH; ●: 2 nmol; ■: 6 nmol) na parte lateral do Núcleo Intersticial da Estria Terminal (BSTL) em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média.

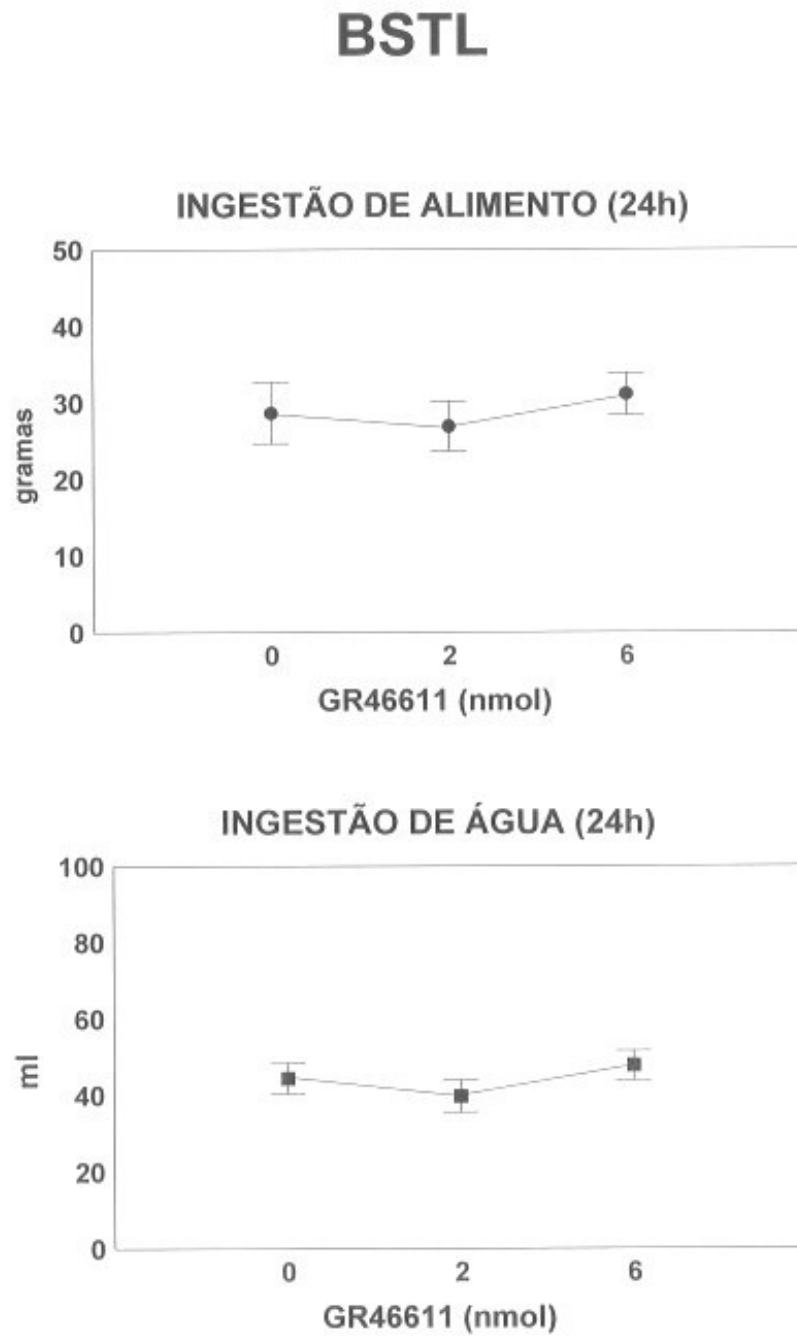


Figura 17 - Ingestão de alimento e água 24 horas após a injeção de GR46611 na parte lateral do Núcleo Intersticial da Estria Terminal (BSTL) em pombos livremente alimentados. Todos os dados são expressos em média \pm erro padrão da média.

Tabela 8: Efeitos comportamentais observados 1 h após o injeções de GR46611 (2 ou 6 nmol) ou ácido ascórbico a 5% (0 nmol) na parte lateral do Núcleo Intersticial da Estria Terminal (BSTL) em pombos com livre acesso a água e alimento.

Dose GR46611	0 nmol	2 nmol	6 nmol
	(n=6)	(n=6)	(n=7)
Comer			
• Latência	2217±654	3430±146	2217±654
• Duração	4,1±2,5	3,7±2,9	4,1±2,5
• Frequência	0,5±0,2	0,2±0,1	0,5±0,2
Beber			
• Latência	2191±665	2112±701	2191±665
• Duração	3,5±1,9	3,5±2,0	3,5±1,9
• Frequência	0,4±0,2	0,7±0,4	0,4±0,2
Autolimpeza			
• Latência	169±55	333±270	169±55
• Duração	485±105	404±270	485±105
• Frequência	10±3,9	16±5,1	10±3,9
Exploração ambiente			
• Latência	8,7±6,6	602±599	8,7±6,6
• Duração	1471±409	1390±376	1471±409
• Frequência	17±2,9	5,0±1,4	17±2,9
Locomoção			
• Latência	103±53	32±12	103±53
• Duração	128±41	104±33	128±41
• Frequência	9±1,9	21±8,2	9±1,9
Sonolência			
• Latência	2771±535	2353±589	2771±535
• Duração	159±152	532±345	159±152
• Frequência	1,1±0,9	2,1±1,0	1,1±0,9
Imobilizado alerta			
• Latência	1353±544	749±262	1353±544
• Duração	1348±428	1260±314	1348±428
• Frequência	5,8±2,5	9,1±2,3	5,8±2,5

Todos os dados são expressos em média ± erro padrão da média. Números nos parênteses se referem ao número de animais examinado em cada grupo. Os escores de latência e duração foram medidos em segundos. (*) p<0,05, quando comparado ao veículo (0 nmol).

7 DISCUSSÃO

No Quadro 2 demonstra-se de forma resumida e esquemática os principais resultados deste trabalho.

DROGA	NÚCLEO	ALIMENTO	ÁGUA
Metergolina	TnA	20 nmol ↑ 1 e 2 h ↓ Latência	na
	AI	na	7 nmol ↑ 1, 3 e 24 h ↑ Frequência
	SpA	na	20 nmol ↑ 1, 2 e 24 h ↑ Duração
	BNST	na	na
GR46611	TnA	6 nmol ↑ 1, 2, 3 e 24 h ↑ Duração	6 nmol ↑ 1, 2 e 3 h ↑ Duração
	AI	na	2 nmol ↑ 1 e 24 h ↑ Duração e Frequência ↓ Latência
	SpA	2 nmol ↑ 1, 2, 3 e 24 h ↑ Duração e Frequência	2 nmol ↑ 1, 2, 3 e 24 h
	BNST	na	na

Quadro 2: Resumo esquemático dos principais resultados encontrados após administração de Metergolina e GR46611 nos sítios de interesse, núcleo taeneai da amígdala (TnA), arcopálio intermédio (AI), amígdala subpalial (SpA) e núcleo intersticial da estria terminal (BNST), onde “na” significa nenhum efeito, ↑: aumento e ↓: redução.

Os resultados encontrados indicam que injeções de MET no TnA provocaram consistentemente resposta hiperfágica de curta duração (na dose mais alta, somente) acompanhada de menor latência para iniciar este comportamento e maiores frequência e

duração do comportamento de ingestão alimentar, sem gerar efeitos nos comportamentos não-ingestivos e na ingestão de água. O mesmo tratamento, em áreas adjacentes, induziu aumento seletivo e de longa duração na ingestão de água (com a dose mais baixa na região do AI e com a dose mais alta na SpA, mantendo alimentação e a maioria dos comportamentos não-ingestivos sem mudanças). Esses efeitos parecem ser regionalmente específicos, uma vez que injeções de MET em áreas situadas em regiões dorsais ao TnA (por exemplo, arcopálio e nidopálio medial) ou ao AI (arcopálio dorsal ou nidopálio caudolateral) e no BSTL não afetaram esses comportamentos.

Esses efeitos não parecem ser decorrentes da difusão da droga para o ventrículo lateral adjacente, uma vez que injeções de MET no ventrículo lateral de pombos alimentados livremente nas doses de 10 e 30 nmol (Da SILVA et al., 2007) não induziram significantes mudanças na resposta ingestiva uma hora após o tratamento. Além disso, as respostas hiperfágicas (no TnA) ou dipsogênicas (no AI e na SpA) observadas após injeções de MET não são decorrentes de alterações inespecíficas na atividade geral dos animais, uma vez que, neste trabalho, o tratamento com MET no TnA, no AI e na SpA não provocou mudanças consideráveis nos comportamentos espontâneos não-ingestivos aqui analisados, pelo menos durante a primeira hora após a injeção da droga (período experimental de observação).

Ressalta-se que a resposta hiperfágica à injeção de MET a 20 nmol no TnA foi de curta duração (por aproximadamente duas horas) e caracterizada principalmente por uma redução na latência para iniciar esse comportamento, além de uma tendência a uma maior duração do tempo total gasto para se alimentar e frequência de ida do animal ao comedouro. Segundo Morton e colaboradores (2006), a maioria dos onívoros consome alimentos por meio de pequenas refeições que se repetem várias vezes ao dia. Ajustes homeostáticos do consumo de alimentos podem envolver mudanças no tamanho e/ou na frequência das refeições, monitoradas por sistemas de controle da homeostase energética que se integram a fim de regular a ingestão de alimentos em cada refeição. A latência para iniciar a alimentação e a duração/frequência dos episódios de alimentação estão relacionadas a diferentes facetas do sistema de controle da alimentação (ver BLUNDELL, 1986). Modificações na duração dos episódios de ingestão de alimentos têm sido relacionadas à saciação ou mecanismos ativados por aferências relacionadas à presença de nutrientes do tubo digestório ou a outros sinais (por exemplo, liberação de sinais originados no tubo gastrointestinal, incluindo as incretinas) que inibem o comportamento ingestivo entre os episódios de alimentação. Ao contrário, mudanças na latência para iniciar o ato de se alimentar estão associadas possivelmente com mudanças

em mecanismos de saciedade (tais como os sinais de adiposidade) ou no processamento daqueles sinais que inibem a alimentação entre os episódios desta (entre as refeições) (SMITH-FERNANDEZ et al., 1998; VALASSI; SCACCHI; CAVAGNINI, 2007).

Nossos dados sugerem que o efeito hiperfágico da injeção de MET no TnA foi devido principalmente a mudanças no tempo para iniciar o comportamento de ingestão (antes deste comportamento ter sido iniciado), e que aferências de 5-HT no TnA, relacionadas à alimentação, estariam relacionadas ao processo de saciedade. Como referido na introdução, injeções intra-amigdalóide, ICV ou sistêmica de MET, um antagonista não específico de receptores 5HT₁, 5-HT₂ e 5-HT₇ (BARNES; SHARP, 1999), causam efeito hiperfágico em animais com água e alimentos *ad libitum* (COSCINA et al., 1994; CURRIE; COSCINA, 1996; FLETCHER, 1988; LEIBOWITZ et al., 1993; PARKER et al., 2001; PARKER; COSCINA, 2001; ZITTEL et al., 2002).

Os resultados encontrados indicam a existência de uma atividade serotoninérgica tônica que controla o comportamento alimentar e que a hiperfagia induzida pela injeção *in situ* de MET seria consequência do bloqueio dessa inibição. Dessa forma, se aceita que a resposta ingestiva provocada pela injeção de MET no presente estudo seja decorrente da supressão de um controle inibitório tônico exercido por aferências serotoninérgicas em circuitos no TnA relacionados à alimentação que regulam mecanismos de saciedade. De fato, o comportamento alimentar de pombos, durante o período diurno, momento em que estes experimentos foram conduzidos, é caracterizado por uma invariável ingestão de pequenas quantidades de alimentos distribuídas em episódios breves e intermitentes de alimentação (ZEIGLER; GREEN; SIEGEL, 1972). Acredita-se que o TnA esteja envolvido com a manutenção desse perfil de ingestão por meio do recebimento de projeções serotoninérgicas tônicas e inibitórias.

O TnA de aves, baseado em seus atributos funcionais, de conexões e neuroquímicos, tem sido comparado à MeA de mamíferos. Cita-se que o TnA recebe projeções do lobo olfatório, envia aferências para as áreas hipocámpica e hipotalâmica, apresenta receptores de estrógenos e andrógenos (BALTHAZART et al., 1992, 1998; LANUZA et al., 2000; MARTINEZ-GARCIA; MARTINEZ-MARCOS; LANUZA, 2002; PUELLES et al., 2000; YAMAMOTO et al., 2005; REINER et al., 2004) e está envolvido no controle de comportamentos sociais em diferentes espécies de aves (ABSIL et al., 2002; CHENG et al., 1999; THOMPSON et al., 1998)

As estruturas arcopaliais são subdivididas em uma área subpalial medial, “visceral-límbica”, semelhante às áreas amigdaloides medial (incluindo o TnA) e posterior, e um grupo de áreas arcopaliais, anterior, intermédia e medial (que inclui a AI) que tem principalmente atributos funcionais e hodológicos somático sensorio-motor (possivelmente homóloga a algumas características amigdaloides de mamíferos, mas estruturalmente diferenciadas por suas divergentes características na evolução; ver REINER et al., 2004). Em pombos, estudos com marcadores anterógrados e retrógrados sugerem que, similar à MeA de mamíferos (CANTERAS; SIMERLY; SWANSON, 1995), o TnA recebe aferências do hipocampo dorsomedial e do núcleo septal medial (ATOJI; WILD, 2004) e também de núcleos olfatórios (REINER; KARTEN, 1985). Esse envia axônios para o hipocampo (CASINI; BINGMAN, 1986), para o núcleo septal lateral (ATOJI; WILD, 2004), para áreas víscero/límbicas dos núcleos da base (ventral e medial) (VEENMAN; WILD; REINER, 1995) e para múltiplos núcleos hipotalâmicos mediais (ZEIER; KARTEN, 1971). Na rolinha (*Streptopelia risoria*), outra espécie de Columbiforme, injeções intra-TnA de marcador anterógrado (PHA-L) apontaram a presença de fibras na área septal medial, no estriato medial rostral (antes conhecido como lobo paraolfatório e parte de áreas viscero-límbicas do gânglio basal) e, mais caudalmente, no núcleo hipotalâmico periventricular e núcleo lateral do hipotálamo medial (CHENG et al., 1999). Depósitos de *fluorogold* no TnA resultaram em corpos celulares marcados retrogradamente no bulbo olfatório, no mesopálio (antes denominado de hiperestriato), na área anterior contralateral do arcopálio, nas áreas hipocampal e parahipocampal, no BNST, na área septal, na região pré-óptica, na borda do núcleo ovoidalis, na região subrotundal e no locus coeruleus.

O efeito ingestivo depois da injeção de MET no TnA parcialmente relembra aqueles observados após injeções da mesma droga e dose no PVN ou no núcleo magnocelular pre-óptico (PPM, na região pré-óptica caudal) de pombos com livre acesso à alimentação (Da SILVA et al., 2007). O tratamento com MET nesses núcleos hipotalâmicos provocou significativa resposta hiperfágica associada a um aumento na duração do tempo de alimentação, sem afetar a latência do primeiro episódio de consumo alimentar e sem interferir na ingestão hídrica. Em pombos, além dos núcleos hipotalâmicos rostrais (PVN e PPM), efeitos hiperfágicos foram também observados após a injeção de MET (e também de GR, ver mais adiante) em outras áreas hipotalâmicas mediais, localizadas mais caudalmente: nos núcleos hipotalâmicos medial e caudolateral posteriores (o complexo PMH/PLH, no hipotálamo caudolateral). Entretanto, o perfil comportamental associado a essas respostas

hiperfágicas foi núcleo específico: no PMH/PLH, a alimentação induzida pelo tratamento com MET foi acompanhada pelo aumento na duração do tempo total da alimentação, além da redução na latência para iniciar este comportamento, enquanto que a resposta ingestiva provocada pela injeção de MET no PPM foi similar à observada com os experimentos realizados no PVN, associada somente com aumento na duração da alimentação (Da SILVA et al., 2007).

Ao se considerar a estreita conexão entre as regiões arcopaliais medial e posterior e o VMH, é possível inferir que a hiperfagia induzida pela injeção de MET no TnA seja, de fato, resultado de complexas interações recíprocas entre estes sítios no circuito amígdala-hipotálamo. Os resultados aqui apresentados também sugerem que aferências relacionadas à alimentação no circuito TnA-PVN-PPM devam ser diferentes daquelas que têm como alvo os núcleos hipotalâmicos posteriores PMH/PLH, permitindo moldar o padrão de alimentação de acordo com as demandas ou as circunstâncias. Acredita-se que a resposta mais “completa” do hipotálamo posterior ao tratamento com MET (aumento na duração do tempo total de alimentação e diminuição na latência para iniciar o primeiro episódio de ingestão alimentar) assim como do TnA aqui descrito, seja pelo envolvimento dessas regiões no processamento de sinais relacionados à alimentação. Logo, nossos dados sugerem que, em pombos com livre acesso ao alimento, influências tônicas no comportamento alimentar mediadas pela 5-HT devam operar por meio de estruturas, como: TnA, VMH e Arc.

Populações de neurônios peptidérgicos encontrados em núcleos hipotalâmicos mediais (Arc, VMH e PVN) e em áreas do LH formam um circuito de controle da alimentação e iniciam respostas neuroendócrinas e comportamentais que induzem a ingestão de alimentos (GARFIELD; HEISLER, 2009). Administração sistêmica de compostos serotoninérgicos altera a expressão de efetores peptidérgicos no hipotálamo, ou seja, um aumento no mRNA do anorexígeno pro-opiomelanocortina (POMC) e diminuição no mRNA do orexígeno neuropeptídeo Y (NPY) (CHOI et al. 2006). Recentemente, foi demonstrado que a manipulação desses neurônios de primeira ordem no núcleo Arc do hipotálamo (POMC e reguladores da transcrição de cocaína e anfetamina - CART) e proteína relacionada ao agouti (AgRP) / neurônios NPY) é um mecanismo através do qual compostos serotoninérgicos reduzem a ingestão de alimentos (GARFIELD; HEISLER, 2009). O sistema serotoninérgico regula concomitantemente funções antagônicas de neurônios POMC / CART e neurônios AgRP / NPY através de ligação a distintos subtipos de receptores acoplados à proteína G:

despolarizante em neurônios (Gq) POMC / CART (HEISLER et al. 2002) e hiperpolarizante em neurônios (Gi) AgRP / NPY (LUCAS et al. 1998).

Em mamíferos, conexões recíprocas entre a PDA (incluindo MeA e BNST) e áreas do encéfalo, tais como hipotálamo, tronco cerebral foram identificadas (CANTERAS; SIMERLY; SWANSON, 1995; KING et al., 2003). Estudos sobre comportamento em roedores revelaram que a amígdala está relacionada ao hipotálamo no controle da ingestão alimentar e a PDA e o VMH são, provavelmente, uma via inibitória da alimentação (KING et al., 2003).

Os efeitos dipsogênicos da injeção de MET no AI e na SpA podem ser interpretados da mesma maneira, como reflexo de uma interrupção da influência serotoninérgica tônica e inibitória no circuito, agora, relacionado à ingestão de água. Entretanto, a natureza de longa duração do efeito da MET no AI e na SpA (comparado ao breve efeito na ingestão de alimentos no TnA) e seu caráter altamente seletivo (no sentido de beber, mas não de se alimentar) sugerem que diferentes mecanismos e circuitos envolvem ambas as respostas. Uma indicação para esses distintos mecanismos poderia ser a diferença anatômica entre TnA, SpA e AI. A SpA, assim como o TnA, é identificada como um dos núcleos do arcopálio amigdalares de aves (REINER et al, 2004), mas se localiza em posição ventral ao globo pálido, sendo comparada à parte sublenticular da amígdala estendida de mamíferos (YAMAMOTO et al., 2005), e o AI, ao contrário do TnA, é considerado parte do arcopálio “somático”, e seus neurônios inervam ambas as áreas somática (dorsal) e visceral/limbica (ventral) dos núcleos da base de pombos (LANUZA, 2002; MARTINEZ-GARCIA; MARTINEZ-MARCOS; VEENMAN; WILD; REINER, 1995), o núcleo mesencefálico intercolicular e o tecto óptico, a formação reticular do tronco encefálico lateral, que alcançam a medula oblonga e a medula espinhal em nível cervical; uma densa região de terminais nervosos originados possivelmente nas regiões arcopaliais lateral e dorsal é o locus coeruleus e núcleo subcoeruleus dorsal (ZEIER; KARTEN, 1971). Estudos em galinhas (DAVIES et al., 1997) demonstram como aspecto comum das células dos núcleos das estruturas arcopaliais (incluindo AI), uma ampla inervação para regiões telencefálicas, como o nidopálio, o mesopálio e o hiperpálio, que podem assim modular mecanismos associativos, sensoriais e motores do telencéfalo de aves.

Resposta dipsogêncica intensa e resposta hiperfágica moderada em pombos (em jejum de 24 h ou com livre acesso aos alimentos) foram observadas após injeções ICV de 8-OH-DPAT (Da SILVA et al., 2004; STEFFENS et al., 1997), mas não após injeções sistêmicas

(Dos SANTOS et al., 2009). De maneira semelhante, o aumento na ingestão de água, e em menor extensão o de alimento, foi verificado após microinjeções de 8-OH-DPAT diretamente em uma população de neurônios imunorreativos para 5-HT no núcleo da rafe pontomesencefálica de pombos com água e alimentos *ad libitum* (HACKL et al., 2005). O 8-OH-DPAT, um agonista seletivo com alta afinidade para o subtipo de receptor 5-HT_{1A}, quando injetado sistemicamente em pombos, diminui a quantidade de líquido cerebrospinal do principal metabólito de 5-HT (ácido 5-hidroxiindoleacético - 5-HIAA) (GLEESON et al., 1992; MANSBACH et al., 1988), um efeito consistente com a supressão da atividade neuronal de 5-HT. Parece que uma redução na atividade de aferências de 5-HT para componentes do circuito encefálico relacionados à ingestão hídrica deve estimular o aumento na ingestão de água; o presente resultado sugere que neurônios na SpA e no AI devam ser alvos dessas influências serotoninérgicas.

Como citado na introdução, em mamíferos, uma complexa rede de fatores inibitórios e estimulatórios, envolvendo neurotransmissores de diferentes áreas encefálicas, interagem no controle de ingestão de água e sal (JOHNSON; THUNHORST, 1997). Os CVOs, núcleo pré-óptico medial, e o tecido AV3V fornecem o substrato neuroanatômico para a sede, o apetite por sódio e o controle cardiovascular, fazendo conexões com o hipotálamo, o sistema límbico e com núcleos do tronco cerebral. A região AV3V é bem provida de terminações nervosas angiotensinérgicas e receptores AT₁, e a ANG II, por sua vez, quando injetada diretamente em zonas sensíveis do encéfalo, provoca um aumento imediato do consumo de água (FITZSIMONS, 1998). Além disso, a ANG II estimula a síntese e liberação de 5-HT no tecido nervoso, sugerindo o possível envolvimento de mecanismos serotoninérgicos centrais na regulação da resposta de ingestão hídrica induzida pela ANG II (JOHNSON; THUNHORST, 1997). Ressalta-se que a sensibilidade para ação dipsogênica da ANG II ocorre em vários grupos de vertebrados, inclusive em aves. O pombo, *Columba livia*, após injeção intracraniana de ANG II expressa aumento na ingestão de água e menor latência para este comportamento (EVERED; FITZSIMONS, 1981).

O complexo amigdalóide, uma região em que coexistem vários subtipos de receptores de 5-HT (HOYER; HANNON; MARTIN, 2002), recebe muitas projeções de outras regiões prosencefálicas envolvidas na regulação da ingestão de água e no apetite para o sódio, como: SFO e a região AV3V, principalmente através de vias angiotensinérgicas (JOHNSON et al., 1999). Diversos subtipos de receptores de 5-HT participam da monitorização da ingestão de água e cloreto de sódio em ratos, tais como: os receptores centrais 5-HT_{1D}, 3, 4 e 2B/2C. (De

CASTRO e SILVA et al., 1997; CASTRO et al., 2000, 2002a, 2002b, 2003). Logo, sugere-se que receptores serotoninérgicos em áreas arcopaliais (SpA e AI) apresentem atividade inibitória tônica no comportamento de ingestão de água, protegendo o organismo contra a hipotonicidade do fluido extracelular.

Dessa forma, é possível propor que uma ligação entre rafe-TnA e rafe-hipotálamo estaria envolvida no controle do comportamento alimentar, enquanto um circuito rafe-arcopálio (neste trabalho indicado pelo AI e pela SpA) no pombo estaria principalmente envolvido com a ingestão de água. Surpreendentemente, a injeção ICV de MET nas doses de 10, 20, 30 ou 300 nmol (Da SILVA et al., 2007) falhou em afetar a ingestão de água, indicando que ambos os núcleos (SpA e AI) são inacessíveis à injeção de MET por esta via. A partir desses resultados, sugere-se um envolvimento de aferências serotoninérgicas para o AI e para a SpA, uma parte somática e uma viscero/límbica do arcopálio, respectivamente, no controle tônico do comportamento de ingestão de líquidos, apesar do mecanismo envolvido neste controle ainda ser desconhecido.

Semelhante aos resultados citados neste trabalho, estudos com pombos e outras aves da função de estruturas arcopaliais, por meio de lesões, já haviam referido o envolvimento da região telencefálica no comportamento ingestivo. A interrupção bilateral do trato occitomesencefálico (o principal trato aferente do arcopálio para o hipotálamo e tronco encefálico) em patos reduziu o tempo de latência para iniciar o ato de beber seguido de privação de água na presença de um observador. Esse procedimento também aumentou os níveis de corticóides no plasma de marrecos e frangos neonatais, e estes níveis foram negativamente correlacionados com a latência para começar a beber (MARTIN; DELANEROLLE; PHILLIPS, 1979). A administração ICV de CRF diminui a ingestão de alimentos em galinhas neonatais do tipo corte e do tipo poedeira, sem afetar a ingestão de água (DENBOW; SNAPIR; FURUSE, 1999; FURUSE et al., 1997; TACHIBANA et al., 2004; ZHANG et al., 2001, 2003, 2004). Cita-se também que CRF e 5-HT aumentam os níveis plasmáticos de corticóides, possivelmente por meio de um efeito sinérgico de ambas as substâncias (ZHANG et al., 2004). Dessa forma, suspeita-se que o aumento da ingestão alimentar induzido pela injeção de MET no TnA deva ser mediado, no mínimo em parte, pela redução da funcionalidade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal.

Inversamente, constatou-se, em pombos, modesta e transitória hipofagia após extensa destruição do arcopálio (RAMIREZ, 1979), um resultado similar ao observado depois de

lesões eletrolíticas bilaterais confinadas ao arcopálio límbico medial (abrangendo o TnA e a SpA) ou ao arcopálio “somato-motor” (que inclui o AI) (ZEIER, 1971). Entretanto, após lesões no AI, os pombos apresentam distúrbios motores com prejudicado desempenho para se alimentar (déficit no mecanismo de prensão de alimento) (ZEIER, 1971, p.331) e tinham que ser alimentados com auxílio. Esses experimentos também indicaram que núcleos arcopaliais podem controlar aspectos motivacionais do comportamento ingestivo; neles, os animais foram submetidos a um esquema de reforços com alimento em intervalos variados (VI) e a um esquema de reforços diferenciais com baixo ritmo de resposta (DRL), caracterizado por uma inibição tônica de resposta comportamental (ZEIER, 1971). Lesão no arcopálio límbico medial afetou modestamente a realização do VI e do DRL. Já, uma lesão no arcopálio “somato-motor” aumentou o ritmo de respostas durante a realização do VI e melhorou a desempenho do DRL, pela indução de um menor número de bicadas. Essas evidências foram interpretadas como resultado de uma desinibição comportamental (semelhante àquela resposta observada após tratamento com MET), no qual o arcopálio “somato-motor” inibiu o comportamento de bicar e produziu respostas motivacionais, enquanto que o arcopálio límbico facilitou o de bicar.

Mais recentemente, registros eletrofisiológicos de neurônios arcopaliais de galinhas com trabalho de motivação/desempenho (*Gallus domesticus*; AOKI et al., 2003) mostraram correlação com reforço alimentar antecipatório, enquanto que estudos de danos induzidos pelo ácido ibotênico (também em galinhas) indicaram maior participação do AI no complexo controle do comportamento relacionado ao processamento cognitivo da relação custo/benefício (AOKI; CSILLAG; MATSUSHIMA, 2006). Os autores citam que é possível que a escolha pela proximidade da recompensa alimentar esteja envolvida com o núcleo *accumbens* (conhecido anteriormente à revisão de REINER et al, 2004, como estriato ventral) e a escolha da recompensa pela quantidade de alimento oferecido seja envolvida com outras regiões encefálicas, tais como, o AI.

Neste trabalho, foi também verificado aumento da resposta ingestiva após injeções de GR nas mesmas regiões arcopaliais (TnA, SpA e AI) que demonstraram respostas ao tratamento com MET, porém, os resultados foram apenas parcialmente comparáveis. A injeção de GR no AI reproduziu o efeito dipsogênico de longa duração verificado após tratamento com MET, e também falhou em afetar a ingestão de alimentos. Entretanto, esses efeitos foram observados somente após o tratamento com a menor dose de GR e foram associados a um aumento na frequência (além de uma redução na latência para começar a

beber e um aumento na duração deste comportamento ingestivo). Similar aos resultados observados com MET, a injeção de GR na maior dose no TnA aumentou a ingestão alimentar, associada a uma maior duração do comportamento ingestivo. Além disso, e diferente dos efeitos da injeção de MET no TnA, o aumento na ingestão de alimentos após tratamento com GR foi de longa duração (pelo menos ao longo de 24 h) e acompanhado também de um aumento na ingestão de água. De maneira semelhante ao TnA, a injeção de GR na SpA provocou resposta hiperfágica e dipsogênica, porém, com algumas particularidades. Na SpA o tratamento com GR causou aumento na ingestão de alimentos e água, mas somente na dose mais baixa e durante as três primeiras horas de registro para ingestão de alimentos e 24 h para ingestão de água (sem alterar frequência, latência ou duração destes comportamentos ingestivos).

O GR 46611 é um agonista de receptor 5-HT_{1B/1D} (MILLAN et al., 2002). Receptores 5-HT_{1B} de mamíferos são receptores acoplados à proteína G, negativamente associados à adenilato ciclase, que controlam a liberação de 5-HT no NRD e regulam a neurotransmissão de sítios pós e pré-sinápticos; a ativação de receptores 5-HT_{1B} pré-sinápticos reduz a liberação de 5-HT (PAUWELS, 1997; SKINGLE; SLEIGHT; FENIUK, 1995; STARKEY; SKINGLE, 1994). O encéfalo de pombos é dotado de receptores 5-HT_{1B/1D}, similares àqueles observados na maioria dos vertebrados (incluindo humanos), mas diferentes daqueles encontrados em roedores (HARTIG et al., 1996, MITCHELL; GREENSLADE; COOPER, 2001; WAEBER et al., 1989, 1990). A similaridade (parcial) entre os resultados, na alimentação no TnA e na ingestão de água no AI e na SpA, após o tratamento com MET e GR, favorece a especulação de que ambos (MET e GR) devam causar seus efeitos por meio de uma redução na influência serotoninérgica nestes núcleos.

Entretanto, acredita-se que os efeitos hiperfágicos induzidos pelo tratamento com GR no TnA e na SpA devam envolver mecanismos adicionais, responsáveis por resultados ingestivos mais duradouros e pelo aumento na duração do tempo de ingestão alimentar (principalmente no TnA) sem alterar outros parâmetros do comportamento ingestivo aqui avaliados. Uma possibilidade seria a do envolvimento desses núcleos da amígdala de pombos no comportamento orientado pela sensação gustativa por meio de conexões bilaterais desses núcleos com regiões sensíveis ao paladar (por exemplo, PBN, NTS ou núcleos hipotalâmicos).

Como anteriormente citado, o complexo amigdalóide de aves, semelhante ao de mamíferos, mantém intensa conexão com o hipotálamo e com núcleos do tronco encefálico (YAMAMOTO et al., 2005); em especial a SpA com o PBN e o NTS (ALDEN; BESSON; BERNARD, 1994; BERK, 1987; WILD; ARENDS; ZEIGLER, 1990). Em roedores, O PBN é o segundo sítio de retransmissão do paladar. Ele envia fibras ao LH, ao complexo amigdalóide (verificado na CeA e no BNST), ao córtex gustativo IC (via tálamo) e, por sua vez, recebe a informação sobre o paladar dessas regiões (SUN; YI; CASSELL, 1994). Lundy e Norgren (2001) têm sugerido que a atividade pontina relacionada ao paladar é alterada pela estimulação da amígdala e Sun, Yi e Cassell (1994) relataram inibição tônica intrínseca intensa de neurônios GABAérgicos da CeA que se projetam e modulam a atividade de neurônios envolvidos com a sensação do paladar do tronco encefálico. Além disso, cita-se, na literatura, que a lesão por estimulação elétrica da amígdala suprime a inibição tônica mediada por fibras GABAérgicas às regiões sensíveis ao paladar, facilitando, no animal, o aumento da ingestão alimentar (SUN; YI; CASSELL, 1994; HUANG; YAN; KANG, 2003).

Corroborando esses achados foi constatado que, após a injeção de bicuculina, um antagonista seletivo do receptor GABAA, na CeA, houve aumento na sensibilidade (excitabilidade elétrica) dos neurônios do paladar do PBN. Esses resultados não só apóiam a participação da CeA na modulação da resposta gustativa do PBN, mas também a participação de receptores GABAA nessa modulação. Por outro lado, em termos de magnitude e número de neurônios influenciados, o efeito da injeção de bicuculina foi diferente dos resultados da estimulação ou lesão da CeA, sugerindo que possa haver outros neurotransmissores envolvidos na modulação do PBN pela CeA (KANG; YAN; HUANG, 2004), talvez por receptores serotoninérgicos de localização pré-sináptica em neurônios GABAérgicos da amígdala que se projetam para essas regiões.

Além disso, é possível que os efeitos dipsogênicos induzidos pela injeção de GR no TnA devam envolver circuitos e receptores (do tipo 5-HT_{1B/1D}) diferentes daqueles afetados pela injeção de MET (receptores 5-HT_{1/2/7}), uma vez que a MET não aumentou a ingestão de água quando injetada nesse núcleo. Portanto, sugere-se que o TnA também possua circuitos relacionados ao ato de beber. Reforçando essa idéia, recentemente foi demonstrado que injeção de MK-801 (um antagonista de receptor glutamatérgico NMDA) intra-TnA em pombos, recebendo alimento e água livremente, produziu um breve aumento na ingestão de água (Da SILVA et al., 2009), indicando que receptores glutamatérgicos do tipo NMDA no TnA contribuem do mesmo modo para mediar influência inibitória tônica na ingestão de água

de pombos. Parece que o GR afeta a ingestão de água e de alimento em pombos, por outros mecanismos neuronais diferentes daqueles mediados por receptores pré-sinápticos 5-HT_{1B/1D}, cuja ativação reduziria o efluxo de 5-HT. A possibilidade de que essas influências nos comportamentos ingestivos (comer e beber) exclusivas do tratamento com GR seja mediada pela ação dessa droga em receptores pós-sinápticos de circuito inibitório local, justifica uma investigação mais profunda.

Recentemente foi demonstrado, em nosso laboratório (Da SILVA et al., 2004; 2007), que injeções ICV de GR (na dose de 30 nmol) em pombos livremente alimentados provocaram aumento na ingestão alimentar (mas não na de água) em similar magnitude àquela encontrada aqui com injeções de GR no TnA e na SpA. Injeções de GR em áreas hipotalâmicas mediais (PVN, PMH-PLH e PPM), que responderam ao tratamento com MET, também resultaram em aumento do consumo alimentar sem modificar a ingestão hídrica, sugerindo um provável envolvimento de receptores 5-HT_{1B/1D} mediados por aferências serotoninérgicas do circuito rafe (grupo mesopontino)-TnA-hipotálamo acima mencionado. A resposta hiperfágica à injeção ICV de GR em pombos alimentados livremente (Da SILVA et al., 2004) esteve também associada com um aumento na mobilização plasmática de fontes energéticas (glicose e ácidos graxos livres) e na duração do tempo gasto para o animal se alimentar, indicando que esses mecanismos devam ser relevantes no controle integral da homeostase de energia.

É também interessante citar que o arcopálcio parece enviar projeções para regiões do locus coeruleus e do subcoeruleus (DAVIES et al., 1997), e esta região por sua vez projeta neurônios para o arcopálcio dorsal e o TnA (KITZ; BRAUTH, 1986). No atlas estereotáxico de pombos de Karten e Hodos (1967), o locus coeruleus é uma grande região do tronco encefálico, estendendo-se caudalmente do tegmento mesencefálico até níveis pontinos mais rostrais, conhecidos por apresentar no mínimo duas populações de neurônios catecolaminérgicos; uma mais caudal, situada no locus coeruleus (na região A6), que possui neurônios contendo noradrenalina, e outra na região dorsal A8, possuindo neurônios dopaminérgicos (REINER et al., 2004).

Além de já identificado em aves uma densa população de neurônios imunorreativos para 5-HT em áreas mesopontinas, comparáveis aos núcleos da rafe mesencefálica de mamíferos (CHALLET et al., 1996; COZZI et al., 1991; HACKL et al., 2005; YAMADA; SANO, 1985), recentemente, com o objetivo de identificar corpos celulares e processos

neurônios contendo triptofano hidroxilase no diencéfalo e tronco encefálico de pombos, verificou-se uma densa população de neurônios que sintetizam 5-HT no locus coeruleus e na área A8 (MENEGHELLI et al., 2009). Acredita-se que essas populações de neurônios serotoninérgicos devam representar prováveis fontes de aferências serotoninérgicas com atividade tônica para regiões do complexo arcopallial, por exemplo, o TnA, a SpA e o AI.

CONSIDERAÇÕES COMPARATIVAS

Como apontado na introdução, ações semelhantes, relacionadas à alimentação, após injeções *in situ* de 5-HT foram observadas na amígdala medial posterior (CURRIE; COSCINA, 1996), mas não no PVN (COSCINA et al., 1994) ou no LH e núcleo Arc de ratos (STEFFENS et al., 2008), sugerindo que aferências serotoninérgicas para estes núcleos hipotalâmicos não devam modular tonicamente funções relacionadas à alimentação de ratos (STEFFENS et al., 2008; FLETCHER; COSCINA, 1993). Os resultados encontrados neste trabalho sustentam a proposta de homologia entre o TnA de aves e a MeA de mamíferos, considerando que o TnA seja uma importante região no circuito central que controla o comportamento alimentar, além da SpA (identificada da mesma forma como um dos sítios pertencentes ao complexo amigdalóide, uma das estruturas que compõem o prosencéfalo "visceral" de aves). Além disso, os achados também indicam que a existência de uma influencia serotoninérgica inibitória tônica deva ser um atributo funcional compartilhado por aves e espécies de mamíferos, apesar dessa ação ser exercida mais fortemente em aves do que em mamíferos, uma vez que nas aves, acontecem coordenados mecanismos motivacionais em núcleos prosencefálicos e hipotalâmicos.

Os dados aqui apresentados referentes ao papel dos receptores 5-HT_{1B/1D} no controle da alimentação se opuseram àqueles observados em ratos, camundongos e coelhos. Nesses animais, o tratamento com agonistas de receptores 5-HT_{1B} resulta em efeito hipofágico, mediados por receptores pós-sinápticos (BOVETTO; RICHARDS, 1995; CLIFTON et al., 2003; De VRY; SCHREIBER, 2000; DOURISH; HUTSON; CURZON, 1985; GRIGNASCHI; SIRONI; SAMANIN, 1995; HALFORD; BLUNDELL, 1996, 2000; HEISLER et al., 2006; SIMANSKY et al., 2004). Cita-se, na literatura, que o tratamento ICV com um agonista de receptor 5-HT_{1B} (CP-94,253) antecipa a sequência de saciedade de ratos

(HALFORD; BLUNDELL, 1996) e reduz o tamanho da refeição sem afetar a frequência ou o intervalo entre as refeições (LEE et al., 2002). Doses dessa droga que induziram hipofagia também aumentaram a expressão de FOS em múltiplos núcleos relacionados com alimentação, incluindo os núcleos hipotalâmicos, PVN e VMH, e também o núcleo CeA (LEE et al., 2004). A natureza da ativação tônica dos receptores 5-HT_{1B} foi sugerida pelo efeito hiperfágico após administração de seletivo antagonista de receptor 5-HT_{1B} (SB224289) em camundongos (LEE et al., 2004) e ratos (VICKERS; DOURISH; KENNETT, 2001). Portanto, parece que ação inibitória tônica mediada pelo receptor 5-HT_{1B/1D} no comportamento alimentar existe em roedores e em pombos, mas, provavelmente, por meio de diferentes mecanismos sinápticos, em diferentes estruturas encefálicas.

Essas diferenças parecem se estender para o controle serotoninérgico da ingestão de líquidos. Em ratos, a hipofagia induzida pelo tratamento com CP-94,253 foi associada a uma importante redução na ingestão de água (LEE et al., 2002). O efeito de redução da ingestão de água foi mais intenso que o hipofágico, uma vez que a relação entre comer e beber foi significativamente maior quando administradas doses mais elevadas deste agonista. Também em ratos, a ingestão de água induzida pela hidratação ou pela ativação de mecanismos colinérgicos, β -adrenérgico e angiotensinérgico foi inibida pela ativação de receptores centrais pós-sinápticos 5-HT_{1B/1D} (De CASTRO e SILVA et al., 1997), enquanto que a ativação de receptores centrais 5-HT₄ potencializou a ingestão de líquidos induzida pela ANG II e reduziu a sede induzida pela ativação colinérgica central (CASTRO et al., 2000).

A amígdala apresenta uma importante função no controle da ingestão de sal e água de mamíferos, e os núcleos medial e central da amígdala têm se mostrado influenciar o apetite para sódio (JOHNSON et al., 1999; NA et al., 2007; NITABACH; SCHULKIN; EPSTEIN, 1989). Por exemplo, constatou-se aumento na ingestão de cloreto de sódio (soluções a 1,5%) após lesão com ácido ibotênico do núcleo corticomédial da amígdala (SAAD et al., 1994). Circuitos serotoninérgicos centrais frequentemente enviam aferências modulatórias para circuitos relacionados à homeostase hidromineral de mamíferos (JOHNSON; THUNHORST, 1997; MARGATHO et al., 2002). Entretanto, projeções de neurônios serotoninérgicos para a amígdala de mamíferos parecem afetar a ingestão de sal, mas não de água. Microinjeções de m-CPBG (um agonista de receptor 5-HT₃) no núcleo medial (LUZ et al., 2006) ou central da amígdala (LUZ et al., 2007) reduziram a ingestão de sal em ratos depletados de sódio. Embora o pré-tratamento com um antagonista seletivo de receptor 5-HT₃ (ondansetron) tenha bloqueado o efeito do m-CPBG, a injeção de ondansetron sozinha na amígdala medial ou

central não provocou efeito na ingestão de sódio em ratos normonatremicos ou depletados de sódio, sugerindo a ausência de uma ação inibitória tônica dessas aferências de 5-HT para a amígdala. Inversamente, nenhum desses tratamentos significativamente afetou a ingestão de água. Porém, recentemente foi verificada em ratos, em um modelo experimental de transtorno obsessivo compulsivo, diminuição do comportamento compulsivo e redução na ingestão de água (VAN KUYCK et al., 2008). Vale destacar que, em ratos, circuitos amigdaloides de controle tônico da ingestão de água existem e são mediados por receptores de neuropeptídeo Y (NPY), uma vez que injeções de um antagonista de receptor Y1 (BIBO 3304), administrados no núcleo basolateral da amígdala de ratos com livre acesso a água e alimento, provocaram aumento intenso e de longa duração na ingestão hídrica, porém, sem efeito no consumo alimentar (WIERONSKA et al., 2004).

Similaridades entre os dados aqui encontrados e aqueles observados no núcleo centromedial da amígdala de roedores indicam a existência de um controle serotoninérgico tônico e inibitório do comportamento ingestivo, mediado por receptores 5-HT₁₋₂ e exercido na região amigdalóide medial (visceral), ou seja, parece representar um atributo funcional conservado no encéfalo de amniotas. Tal preservação durante a trajetória evolutiva taxonômica (desviado da raiz dos ancestrais há quase 300 milhões de anos) deve ser crucial como mecanismo do SNC que coordena ações envolvidas no consumo e gasto energético, no balanço hidromineral e na expressão de emoção desses vertebrados. A conservação na evolução das espécies de aspectos relacionados à organização funcional do complexo circuito encefálico que controla, por exemplo, a expressão de comportamento social tem sido descrita (GOODSON, 2005; NEWMAN, 1999) e incluem circuitos entre o complexo amigdalóide e a área hipotálamo/pré-óptica. Entretanto, parece haver importantes “variações” em mecanismos de controle da ingestão aqui examinado, tais como: a presença ou não de controle serotoninérgico tônico no hipotálamo, circuito relacionado à ingestão em mamíferos e a interferência de diferentes receptores e seus mecanismos de ação mediando esse fenômeno.

8 CONCLUSÃO

Em resumo, ao nos reportarmos às hipóteses citadas a princípio neste trabalho, pode-se afirmar que **o arcopálio de pombos apresenta regiões (TnA, SpA e AI) envolvidas no controle do comportamento de ingestão alimentar, através de mecanismos de saciação e saciedade, e de ingestão de água.** Em aves, com alimento e a água *ad libitum*, aferências de neurônios serotoninérgicos devem agir nesses sítios, possivelmente para manter o padrão fragmentado de ingestão de pequenas quantidades de alimentos.

Sugere-se que corpos de neurônios serotoninérgicos situados nos núcleos mediano e dorsal da rafe mesencefálica enviem axônios que alcançam regiões prosencefálicas (por exemplo, TnA, SpA e AI) e que esses exerçam disparos tônicos para manutenção do comportamento alimentar fragmentado, característico desta espécie de aves. No TnA e na SpA essas influências tônicas, reduzindo a ingestão de alimentos e água, agiriam em receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1,2,7}, suprimindo a taxa de disparo de neurônios dessas áreas, que por sua vez enviam eferências para regiões hipotalâmicas (através de múltiplas vias, como: estria terminal, circuito hipotalâmico hipocampal ventral ou septal lateral hipocampal ventral, via relé pelo BNST, ou projeções hipotalâmicas pré-frontal) ou outras regiões telencefálicas envolvidas no controle da ingestão alimentar. Por outro lado, no AI, influências serotoninérgicas tônicas no controle da ingestão de água, possivelmente, seriam mediadas por auto-receptores 5-HT_{1B/1D} presentes nos terminais axonais de neurônios serotoninérgicos da rafe mesencefálica, suprimindo a taxa de disparo de 5-HT nesta região.

Sugere-se que os resultados obtidos aqui, devam de ser expandidos e confirmados por:

1. métodos complementares, como pela detecção morfológica de neurônios ativos em seletivos comportamentos ingestivos;
2. marcação anterógrada e retrógrada axonal destinada a identificar conexões neurais envolvidas nesses comportamentos.
3. injeções de antagonistas mais seletivos nos sítios que demonstraram estar envolvidos no controle do comportamento ingestivo.

REFERENCIAS

- ABOITIZA, F.; MONTIELA, J.; MORALESB, D.; CONCHA, M. Evolutionary divergence of the reptilian and the mammalian brains: considerations on connectivity and development. **Brain Res Rev**, v.39, p.141-153, 2002.
- ABSIL, P.; BRAQUENIER, J.B.; BALTHAZART, J.; BALL, G.F. Effects of lesions of nucleus taeniae on appetitive and consummatory aspects of male sexual behavior in Japanese quail. **Brain Behav Evol**, v.60, p.13-35, 2002.
- AGGLETON, J.P.; BURTON, M.J.; PASSINGHAM, R.E. Cortical and subcortical afferents to the amygdala of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). **Brain Res**, v.190, p.347-386, 1980.
- ALDEN, M.; BESSON, J.M.; BERNARD, J.F. Organization of the efferent projections from the pontine parabrachial area to the bed nucleus of the stria terminalis and neighboring regions: a PHA-L study in the rat. **J Comp Neurol**, v.341, p.289-314, 1994.
- ALHEID, G. F.; De OLMOS, J. S.; BELTRAMINO, C. A. Amygdala and extended amygdala. In: PAXINOS, G. **The rat nervous system**, 2 ed., San Diego: Academic Press, 1995, p.495-578.
- ANTUNES-RODRIGUES, J.; DE CASTRO, M.; ELIAS, L.L.; VALENÇA, M.M.; MCCANN, S.M. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. **Physiol Rev**, v.84, p.169-208, 2004.
- AOKI, N.; CSILLAG, A.; MATSUSHIMA, T. Localized lesions of ARCOPÁLIO INTERMÉDIO of the lateral forebrain caused a handling-cost aversion in the domestic chick performing a binary choice task. **Eur J Neuros**, v.24, p.2314-2326, 2006.
- AOKI, N.; IZAWA, E.I.; YANAGIHARA, S.; MATSUSHIMA, T. Neural correlates of memorized and cued movements in archistriatum of domestic chick. **Eur J Neuros** v.17, p.1935-46, 2003.
- ATOJI, Y .; SAITO, S.; WILD, J.M. Fiber Connections of the Compact Division of the Posterior Pallial Amygdala and lateral Part of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis in the Pigeon (*Columba livia*). **J Comp Neurol**, v.499, p.161-182, 2006.
- ATOJI, Y.; WILD, J.M. Fiber connections of the hippocampal formation and septum and subdivisions of the hippocampal formation in the pigeon as revealed by tract tracing and kainic acid lesions. **J Comp Neurol**, v.475, p.426-461, 2004.
- BALTHAZART, J.; FOIDART, A.; HOUBART, M.; PRINS, G.S.; BALL, G.F. Distribution of androgen receptor-immunoreactive cells in the quail forebrain and their relationship with aromatase immunoreactivity. **J Neurobiol**, v.35, p.323-340, 1998.
- BALTHAZART, J.; FOIDART, A.; WILSON, E.M.; BALL, G.F. Immunocytochemical localization of androgen receptors in the male songbird and quail brain. **J Comp Neurol**, v.317, p.407-420, 1992.

- BANKS, W.A.; KING, B.M.; ROSSITER, K.N.; OLSON, R.D.; OLSON, G.A.; KASTIN, A.J. Obesity-inducing lesions of the central nervous system alter leptin uptake by the blood-brain barrier. **Life Sci**, v.69, n.2765-2773, 2001.
- BARNES, N.M.; SHARP, T. A review of central 5-HT receptors and their function. **Neuropharmacol**, v.38, p.1083-1152, 1999.
- BENDOTTI, C.; SAMANIN, R. 8-hydroxy-2(di-n-propylamino) tetralin (8-OHDPAT) elicits eating in free feeding rats by acting in central serotonin neurons. **Eur J Pharmacol**, v.121, p.147-50, 1986.
- BERK, M.L. Projections of the lateral hypothalamus and bed nucleus of the stria terminalis to the dorsal vagal complex in the pigeon. **J Comp Neurol**, v.260, p.140-156, 1987.
- BERNAD, F.; CICHELERO, C.; VITOLO, M.R. Comportamento de restrição alimentar e obesidade. **Rev Nutr**, v.18, n.1, p.85-93, 2005.
- BLUNDELL, J.E. Is there a role for serotonin (5-hydroxytryptamine) in feeding? **Int J Obesity**, v.1, p.15-42, 1977.
- BLUNDELL, J.E. Serotonin and appetite. **Neuropharmacol**, v.23, p.1537-1551, 1984.
- BLUNDELL, J.E. Serotonin manipulations and the structure of feeding behaviour. **Appetite**, v.7, p.39-56, 1986.
- BLUNDELL, J.E.; HILL A.J. Nutrition, serotonin and appetite: case study in the evolution of a scientific idea. **Appetite**, v.8, p.183-194, 1987.
- BOURGEAIS, L.; GAURIAU, C.; BERNARD, J.F. Projections from the nociceptive area of the central nucleus of the amygdala to the forebrain: a PHA-L study in the rat. **Eur J Neurosci**, v.14, p.229-255, 2001.
- BOVETTO, S.; RICHARD, D. Functional assessment of the 5-HT_{1A}, 1B, 2A/2C, and 3-receptor subtypes on food intake and metabolic rate in rats. **Am J Physiol**, v.268, p.R14-R20, 1995.
- BOX, B.M.; MOGENSEN, G.J. Alterations in ingestive behaviors after bilateral lesions of the amygdala in the rat. **Physiol Behav**, v.15, p.679-688, 1975.
- BROCA, P. Anatomie comparee des circonvolutions cerebrales: Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la serie des mammiferes. **Rev Anthropol**, v.1, p.385-498, 1878.
- BRUN, S.R.M.; LUZ, V.; FERNANDEZ, M.F.; PASCHOALINI, M.A.; MARINO-NETO, J. Atypical angiotensin receptors may mediate water intake induced by central injections of angiotensin II and of serotonin in pigeons. **Regul Pept**, v.98, p.127-35, 2001.
- BUCY, P.C.; KLUVER, H. An anatomical investigation of the temporal lobe in the monkey (*Macacca mulatta*). **J Comp Neurol**, v.103, p.151-251, 1955.
- CANTERAS, N.S.; SIMERLY, R.B.; SWANSON, L.W. Organization of projections from the medial nucleus of the amygdala: a PHAL study in the rat. **J Comp Neurol**, v.360, p.213-245, 1995.

CARDINAL, R.N.; PARKINSON, J.A.; HALL, J.; EVERITT, B.J. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. **Neurosci Biobehav Rev**, v.26, p.321-352, 2002.

CARLINI, V.P.; VARAS, M.M.; CRAGNOLINI, A.B.; SCHIOTH, H.B.; SCIMONELLI, T.N.; DE BARIOGLIO, S.R. Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v.313, n.635-641, 2004.

CASINI, G.V.P.; BINGMAN, P.B. Connections of the pigeon dorsomedial forebrain studied with WGA-HRP and 3H-proline. **J Comp Neurol**, v.245, p.454-470, 1986.

CASSELL, M.D.; FREEDMAN, L.J.; SHI, C. The intrinsic organization of the central extended amygdala. **Ann N Y Acad Sci**, v.877, p.217-241, 1999.

CASSELL, M.D.; GRAY, T.S.; KISS, J.Z. Neuronal architecture in the rat central nucleus of the amygdala: a cytological, hodological, and immunocytochemical study. **J Comp Neurol**, v.246, p. 478-499, 1986.

CASTRO, L.; ATHANAZIO, R.; BARBETTA, M.; RAMOS, A.C.; ÂNGELO, A.L.; CAMPOS, I.; VARJÃO, B.; FERREIRA, H.S.; FREGONEZE, J.B.; DE CASTRO E SILVA, E. Central 5-HT_{2B/2C} and 5-HT₃ receptor stimulation decreases salt intake in sodium-depleted rats. **Brain Res**, v.981, p.151-159, 2003.

CASTRO, L.; DE CASTRO E SILVA, E.; LIMA, A.K.S.; SOUZA, F.S.; MALDONADO, I.; MACEDO, D.F.; FERREIRA, M.G.; SANTAMARÍA, G.F.; BANDEIRA, I.P.V.; AMOR, A.L.M.; CARVALHO, F.L.Q.; ROCHA JR, M.A.; OLIVEIRA, I.R.; FREGONEZE, J.B. Central 5-HT₄ receptors and drinking behavior. **Pharmacol Biochem Behav**, v.66, p.443-8, 2000.

CASTRO, L.; MALDONADO, I.; CAMPOS, I.; VARJÃO, B.; ÂNGELO, A.L.; ATHANAZIO, R.A.; BARBETTA, M.C.; RAMOS, A.C.; FREGONEZE, J.B.; DE CASTRO E SILVA, E. Central administration of m-CPP, a serotonin 5-HT_{2B/2C} agonist, decreases water intake in rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v.72, p.891-8, 2002a.

CASTRO, L.; VARJÃO, B.; MALDONADO, I.; CAMPOS, I.; DUQUE, B.; FREGONEZE, J.B.; OLIVEIRA, I.R.; DE CASTRO E SILVA, E. Central 5-HT₃ receptors and water intake in rats. **Physiol Behav**, v.77, p.349-59, 2002b.

CAVALCANTE-LIMA, H.R.; BADAUÊ-PASSOS, D.; DE LUCCA, W.; LIMA H.R.C.; COSTA E SOUZA, R.H.; OLIVARES, E.L.; CEDRAZ-MERCEZ, P.L.; , R.O.; MEDEIROS, M.A.; CÔRTEZ, W.S.; REIS, L.C. Dipsogenic stimulation in ibotenic DRN-lesioned rats induces concomitant sodium appetite. **Neurosci Lett**, v.374, p.5-10, 2005a.

CAVALCANTE-LIMA, H.R.; LIMA, H.R.C.; COSTA E SOUZA, R.H.; OLIVARES, E.L.; CEDRAZ-MERCEZ, P.L.; REIS, R.O.; BADAUÊ-PASSOS, D.; DE LUCCA W.; MEDEIROS, M.A.; CÔRTEZ, W.S.; REIS, L.C. Chronic excitotoxic lesion of the dorsal raphe nucleus induces sodium appetite. **Braz J Med Biol Res**, v.38, p.1669-75, 2005b.

CEDRAZ-MERCEZ, P.L.; ALMEIDA, A.C.; THOMAZ, C.M.; COSTA-E-SOUSA, R.H.; OLIVARES, E.L.; CÔRTEZ, W.S.; MEDEIROS, M.A.; REIS, L.C. Effect of L-5-Hydroxytryptophan on drinking behavior in *Coturnix japonica* (Temminck and Schlegel,

1849) (Galliformes: Aves): Involvement of renin-angiotensin system. **Braz. J. Biol.**, v.67, n.4, p.771-776, 2007.

CHALLET, E. ; MICELI, D. ; PIERRE, J. ; REPERANT, J.; MASICOTTE, G. ; HERBIN M. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the brain of the pigeon (*Columba livia*). **Anat Embryol**, (Berl) v.193, n. 3, p.9 -227, 1996.

CHENG, M.; CHAIKEN, M.; ZUO, M.; MILLER, H. Nucleus taenia of the amygdala of birds: anatomical and functional studies in ring doves (*Streptopelia risoria*) and European starlings (*Sturnus vulgaris*). **Brain Behav**, v.53, p.243-270, 1999.

CHOI, S.; BLAKE, V.; COLE, S.; FERNSTROM, J.D. Effects of chronic fenfluramine administration on hypothalamic neuropeptide mRNA expression. **Brain Res**, v.1087, p.83-86, 2006.

CLIFTON, P.G.; LEE, M.D.; SOMERVILLE, E.M.; KENNETT, G.A.; DOURISH, C.T. 5-HT_{1B} receptor knockout mice show a compensatory reduction in 5-HT_{2C} receptor function. **Eur J Neurosci**, v.17, p.185-190, 2003.

COLL, A.P.; FAROOQI, I.S.; O'RAHILLY, S. The hormonal control of food intake. **Cell**, v.129, n.251-262, 2007.

COLOMBARI, D.S.; MENANI, J.V.; JOHNSON, A.K. Forebrain angiotensin type 1 receptors and parabrachial serotonin in the control of NaCl and water intake. **Am J Physiol**, v.271, p.R1470-R1476, 1996.

COOPER, S.J.; BARBER, D.J. Effects of d-fenfluramine, MK-212, and ondansetron on saline drinking in two-choice tests in the rehydrating rat. **Pharmacol Biochem Behav**, v.45, p.593-596, 1993.

COOPER, S.J.; CICCOCIOPPO, R. Effects of selective 5-HT_{1C} agonist in water-deprived rats on salt intake in two-choice tests. **Pharmacol Biochem Behav**, v.45, p.513-518, 1993.

COOPER, S.J.; DESA, A. Benzodiazepines and putative 5-HT_{1A} agonists increase hypertonic saline consumption in rehydrating rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v.28, p.187-191, 1987.

COOPER, S.J.; FRYER, M.J.; NEILL, J.C. Specific effect of putative 5-HT_{1A} agonists, 8-OH-DPAT and gepirone, to increase hypertonic saline consumption in the rat: evidence against a general hyperdipsic action. **Physiol Behav**, v.43, p.533-537, 1988.

COSCINA, D.V.; CURRIE, P.J.; BISHOP, C.; PARKER, G.C.; ROLLINS, B.L.; KING, B.M. Posterodorsal amygdala lesions reduce feeding stimulated by 8-OH-DPAT. **Brain Res**, v.883, p.243-9, 2000.

COSCINA, D.V.; FEIFEL, D.; NOBREGA, J.N.; CURRIE, P.J. Intraventricular but not intraparaventricular nucleus metergoline elicits feeding in satiated rats. **Am J Physiol**, v.266, p.R1562-7, 1994.

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.**, v.263, p.271-84, 1991.

CUMMINGS, D.E.; OVERDUIN, J. Gastrointestinal regulation of food intake. **J Clin Invest**, v.117, n.1, p.13-23, 2007.

CUNNINGHAM JR., E.T., MISELIS, R.R., SAWCHENKO, P.E., The relationship of efferent projections from the area postrema to vagal motor and brain stem catecholamine-containing cell groups: an axonal transport and immunohistochemical study in the rat. **Neurosci.**, v.58, n.635-648, 1994.

CURRIE, P.J.; COCINA, D.V. Metergoline potentiates natural feeding and antagonizes the anorectic action of medial hypothalamic 5-hydroxytryptamine. **Pharmacol Biochem Behav**, v.53, p.1023-8, 1996.

CURRIE, P.J.; COSCINA, D.V. Diurnal variations in the feeding response to 8-OHDPAT injected into dorsal or median raphe. **NeuroReport**, v.4, p.1105-7, 1993.

Da SILVA, A.A.; AZEVEDO, L.C.; RAMOS, M.C., PARREIRA, C.; FARIA, M.S.; MARINO-NETO, J.; PASCHOALINI, M.A. NMDA receptors and ingestive behaviors: arcopallium and taeniae nucleus of pigeons. **Physiol Beh**, v.98, p.594-601, 2009.

Da SILVA, E.S.; Dos SANTOS, T.V.; HOELLER, A.A.; Dos SANTOS, T.S.; PEREIRA, G.V.; MENEGHELLI, C.; PEZLIN, A.I.; DOS SANTOS, M.M.; FARIA, M.S.; PASCHOALINI, M.A.; MARINO-NETO, J. Behavioral and metabolic effects of central injections of orexins/hypocretins in pigeons (*Columba livia*). **Regul Pept**, v.147, p. 9-18, 2008.

Da SILVA, R.A.; Da SILVA, A.S.S.; POFFO, M.J.; RIBAS, D.C.; FARIA, M.S.; MARINO-NETO, J.; PASCHOALINI, M.A. Feeding behavior after metergoline or GR-46611 injections into the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the pigeon. **Behav Brain Res**, v.179, p.248-257, 2007.

Da SILVA, R.A.; De OLIVEIRA, S.T.; HACKL, L.P.N.; SPILERE, C.I.; FARIA, M.S.; MARINO-NETO, J.; PASCHOALINI, M.A. Ingestive behaviors and metabolic fuels after central injections of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1D/1B} receptors agonists in the pigeon. **Brain Res**, v.1026, p.275-283, 2004.

DALTON, G.L.; LEE, M.D.; KENNETT, G.A.; DOURISH, C.T.; CLIFTON, P.G. Serotonin 1B and 2C receptor interactions in the modulation of feeding behaviour in the mouse. **Psychopharmacol**, v.185, p.45-57, 2006.

DANIELS, D.; FLUHARTY, S.J. Salt appetite: a neurohormonal viewpoint. **Physiol Behav**, v.81, n.319-337, 2004.

DAVIES, D.C.; CSILLAG, A.; SZE'KELY, A.D.; KABAI, P. Efferent connections of the domestic chick archistriatum: A *Phaseolus* lectin anterograde tracing study. **J Comp Neurol**, v. 389, p. 679-693, 1997.

DAVIS, M.; WHALEN, P.J. The amygdala: vigilance and emotion. **Mol Psychiatry**, v.6, p.13-34, 2001.

DE CASTRO E SILVA, E.; SARMENTO, C.; NASCIMENTO, T.A.; LUZ, C.P.; SOARES, T.; MARINHO, C.; CUNHA, M.; BULCÃO, C.; DE OLIVEIRA, I.R.; FREGONEZE, J.B.

Effect of third ventricle administration of L-694-247, a selective 5-HT_{1D} receptor agonist, on water intake in rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v.57, p.749-54, 1997.

DE GOBBI, J.I.; BARBOSA, S.P.; DE LUCA, L.A.; THUNHORST, R.L.; JOHNSON, A.K.; MENANI, J.V. Activation of serotonergic 5-HT_{1A} receptors in the lateral parabrachial nucleus increases NaCl intake. **Brain Res**, v.1066, n.1-2, p.1-9, 2005.

DE GOBBI, J.I.F.; DE LUCA, L.A.; MENANI, J.V. Serotonergic mechanisms of the lateral parabrachial nucleus on DOCA-induced sodium intake. **Brain Res**, v.880, p.131-138, 2000.

DE LUCA, L.A.; BARBOSA, S.P.; MENANI, J.V. Brain serotonin blockade and paradoxical salt intake in rats. **Neurosc**, v.121, p.1055-1061, 2003.

De VRY, J.; SCHREIBER, R. Effects of selected serotonin 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. **Neurosc Biobehav Rev**, v.24, p.341-353, 2000.

DENBOW, D.M. Body temperature and food intake of turkeys following ICV injections of serotonin. **Nutr Behav**, v.1, p.301-4, 1984.

DENBOW, D.M.; SNAPIR, N.; FURUSE, M. Inhibition of food intake by CRF in chickens. **Physiol Behav**, v.66, p.645-649, 1999.

DENBOW, D.M.; VAN KREY, H.P.; CHERRY, J.A. Feeding and drinking response of young chicks to injections of serotonin into the lateral ventricle of the brain. **Poultry Sci**, v.61, p.150-5, 1982.

DENBOW, D.M.; VAN KREY, H.P.; LACY, M.P.; DIETRICK, T.J. Feeding, drinking and body temperature of Leghorn chicks: effects of ICV injections of biogenic amines. **Physiol Behav**, v.31, p.85-90, 1983.

DONG, H.W.; PETROVICH, G.D.; SWANSON, L.W. Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis. **Brain Res**, v.38, p.192-246, 2001.

DONG, H.W.; SWANSON, L.W. Projections from bed nuclei of the stria terminalis, posterior division: implications for cerebral hemisphere regulation of defensive and reproductive behaviors. **J Comp Neurol**, v.471, p.396-433, 2004.

DONG, H.W.; SWANSON, L.W. Projections from the rhomboid nucleus of the bed nuclei of the stria terminalis: implications for cerebral hemisphere regulation of ingestive behaviors. **J Comp Neurol**, v.463, p.434-72, 2003.

Dos SANTOS, M.M.; HOELLER, A.A.; Dos SANTOS, T.S.; FELISBINO, M.B.; HERDT, M.A.; Da SILVA, E.S.; PASCHOALINI, M.A.; MARINO-NETO, J. Behavioural and electroencephalographic effects of systemic injections of 8-OH-DPAT in the pigeon (*Columba livia*). **Behav Brain Res**, 2009 (in press, available at doi:10.1016/j.bbr.2009.02.017)

DOURISH, C.T. Multiple serotonin receptors: opportunities for new treatments for obesity? **Obesity Res**, v.3, p.449S-62S, 1995.

- DOURISH, C.T.; HUTSON, P.H.; CURZON, G. Characteristics of feeding induced by the serotonin agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin (8-OHDPAT). **Brain Res Bull**, v.15, p.377-84, 1985.
- DOURISH, C.T.; HUTSON, P.H.; KENNETT, G.A.; CURZON, G. 8-OH-DPAT induced hyperphagia: Its neural basis and possible therapeutic relevance. **Appetite**, v.7, p.127-140, 1986.
- DUBBELDAM, J.L.; DEN BOER-VISSER, A.M.; BOUT, R.G. Organization and efferent connections of the archistriatum of the mallard, *Anas platyrhynchos* L.: An anterograde and retrograde tracing study. **J Comp Neurol**, v. 388, p. 632-657, 1997.
- EHRlich, I.; HUMEAU, Y.; GREINER, F.; CIOCCHI, S.; HERRY, C.; LÜTHI, A. Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. **Neuron**, v.62, n.25, p.757-771, 2009.
- ELMQUIST, J.K.; BJØRBAEK, C.; AHIMA, R.S.; FLIER, J.S.; SAPER, C.B. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. **J. Comp. Neurol.**, v.395, p.535-547, 1998.
- EVERED, M.D.; FITZSIMONS, J.T. Drinking and changes in and. blood pressure in response to angiotensin II in the pigeon *Columba livia*. **J Physiol**, v.310, p.337-352, 1981.
- FITZGERALD, R.E.; BURTON, M.J. Effects of small basolateral amygdala lesions on ingestion in the rat. **Physiol Behav**, v.27, p.431-437, 1981.
- FITZSIMONS, J.T. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. **Physiol Rev**, v.78, n.583-686, 1998.
- FLETCHER, P.J. Increased food intake in satiated rats by the 5-HT antagonists methysergide, metergoline and ritanserin. **Psychopharmacol**, v.96, p.237-42, 1988.
- FLETCHER, P.J.; COSCINA, D.V. Injecting 5-HT into the PVN does not prevent feeding induced by injecting 8-OH-DPAT into the raphe. **Pharmacol Biochem Behav**, v.46, p.487-91, 1993.
- FONBERG, E. Hyperphagia produced by lateral amygdalar lesions in dogs. **Acta Neurobil Exp (Warsz)**, v.31, p.19-32, 1971.
- FONBERG, E. Improvement produced by lateral amygdala lesions on the instrumental alimentary performance impaired by dorsomedial amygdale lesions in dogs. **Physiol Behav**, v.14, p.711-717, 1975.
- FONBERG, E.; SYCHOWA, B. Effects of partial lesions of the amygdala in dogs. I. Aphagia. **Acta Biol Exp (Warsz)**, v.28, p.35-46, 1968.
- FREEDMAN, L.J., SHI, C. Monoaminergic innervation of the macaque extended amygdala. **Neurosci**, v. 104, p.1067–1084, 2001.
- FURUSE, M.; MATSUMOTO, M.; SAITO, N.; SUGAHARA, K.; HASEGAWA, S. The central corticotropin-releasing factor and glucagon-like peptide-1 in food intake of the neonatal chick. **Eur J Pharmacol**, v.339, n.2-3, p.211-214, 1997.

- GANARAJ, B.; JEGANATHAN, P.S. Involvement of basolateral nucleus and central nucleus of amygdala in the regulation of ingestive behaviour in rat. **Indian J Med Res**, v.108, n.98-103, 1998.
- GAOA, Q.; HORVATH, T. L. Neuronal control of energy homeostasis. **FEBS Letters**, v.582, p.132-141, 2008.
- GARFIELD, A.S.; HEISLER, L.K. Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity. **J. Physiol.**, v.587, n.1, p.49-60, 2009.
- GHASHGHAEI, H.T.; BARBAS, H. Pathways for emotion: interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey. **Neurosci**, v.115, p.1261-1279, 2002.
- GLEESON, S.; WEISSMAN, B.A.; SEGCEL, M.R.; BARRETT, J.E. Neurochemical effects of 5-HT₁ receptor ligands in pigeons. **Eur J Pharmacol**, v.229, p.109-115, 1992.
- GOMEZ, D.M.; NEWNAN, N.S. Differential projections of the anterior and posterior regions of the medial amygdaloid nucleus in the Syrian hamster. **J Comp Neurol**, v.317, p.195-218, 1992.
- GOODSON, J.L. The vertebrate social behavior network: Evolutionary themes and variations **Hormon Behav**, v.48, p.11-22, 2005.
- GRIGNASCHI, G.; SIRONI, F.; SAMANIN, R. The 5-HT_{1B} receptor mediates the effect of d-fenfluramine on eating caused by intra-hypothalamic injection of neuropeptide Y. **Eur J Pharmacol**, v.274, p.221-224, 1995.
- GROSSMAN, S.P.; GROSSMAN, L. Food and water intake following lesions or electrical stimulation of the amygdala. **Am J Physiol**, v. 205, p.761-765, 1963.
- GÜNTÜRKÜM, O. Avian and mammalian “prefrontal cortices”: Limited degrees of freedom in the evolution of the neural mechanisms of goal-state maintenance. **Brain Res Bull**, v.66, p.311-316, 2005.
- HACKL, L.P.N.; RICHTER, G.O.; FARIA, M.S.; PASCHOALINI, M.A.; MARINO-NETO, J. Behavioral effects of 8-OH-DPAT injections into pontine and mesencephalic areas containing 5-HT-immunoreactive perikarya in the pigeon. **Brain Res**, v.1035, p.154-67, 2005.
- HAGEMANN, L.F.; COSTA, C.V.; ZENI, L.Z.R.; FREITAS, C.G.; MARINO-NETO, J.; PASCHOALINI, M.A. Food intake after adrenaline and noradrenaline injections into the hypothalamic paraventricular nucleus in pigeons. **Physiol Behav**, v.64, p.645-52, 1998.
- HAJNAL, A.; TAKENOUCI, K.; NORGREN, R. Effect of intraduodenal lipid on parabrachial gustatory coding in awake rats. **J Neurosci**, v.19, n.7182-7190, 1999.
- HALFORD, J.C.G.; BLUNDELL, J.E. Separate system for serotonin and leptin in appetite control. **Ann Med**, v.32, p.222-32, 2000.
- HALFORD, J.C.G.; BLUNDELL, J.E. The 5-HT_{1B} receptor agonist CP-94,253 reduces food intake and preserves the behavioural satiety sequence. **Physiol Behav**, v.60, p.933-9, 1996.

HALFORD, J.C.G.; WANNINAYAKE, S.C.D.; BLUNDELL, J.E. Behavioral satiety sequence (BBS) for the diagnosis of drug action on food intake. **Pharmacol Biochem Behav**, v.61, p.159-68, 1998.

HALSELL, C.B. Organization of parabrachial nucleus efferents to the thalamus and amygdala in the golden hamster. **J Comp Neurol**, v.317, n.57-78, 1992.

HARTIG, P.R.; HOYER, D.; HUMPHREY, P.P.A; MARTIN, G. Alignment of receptor nomenclature with the human genome: classification of 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor subtypes. **Trend Pharmacol Sci**, v.17, p.103-5, 1996.

HEISLER, L.K.; COWLEY, M.A.; TECOTT, L.H.; FAN, W.; LOW, M.J.; SMART, J.L.; RUBINSTEIN, M.; TATRO, J.B.; MARCUS, J.N.; HOLSTEGE, H.; LEE, C.E.; CONE, R.D.; ELMQUIST, J.K. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. **Science**, v.297, p.609-611, 2002.

HEISLER, L.K.; JOBST, E.E.; SUTTON, G.M.; ZHOU, L.; BOROK, E.; THORNTON-JONES, Z.; LIU, H.Y.; ZIGMAN, J.M.; BALTHASAR, N.; KISHI, T.; LEE, C.E.; ASCHKENASI, C.J.; ZHANG, C.Y.; YU, J.; BOSS, O.; MOUNTJOY, K.G.; CLIFTON, P.G.; LOWELL, B.B.; FRIEDMAN, J.M.; HORVATH, T.; BUTLER, A.A.; ELMQUIST, J.K.; COWLEY, M.A. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. **Neuron**, v.51, n.239-249, 2006.

HERBERT, H.; MOGA, M.M.; SAPER, C.B. Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat. **J. Comp Neurol**, v.293, n.540-580, 1990.

HERZOG, A.G.; VAN HOESEN, G.W. Temporal neocortical afferent connections to the amygdala in the rhesus monkey. **Brain Res**, v.115, p.57-69, 1976.

HOYER, D.; HANNON, J.P.; MARTIN, G.R. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. **Pharmacol Biochem Behav**, v.71, p.533-554, 2002.

HUANG, T.; YAN, J.; KANG, Y. Role of the central amygdaloid nucleus in shaping the discharge of gustatory neurons in the rat parabrachial nucleus. **Brain Res Bull**, v.61, p.443-452, 2003.

HUTSON, P.H.; DOURISH, C.T.; CURZON, G. Neurochemical and behavioural evidence for mediation of the hyperphagic action of 8-OH-DPAT by 5-HT cell body autoreceptors. **Eur J Pharmacol**, v.129, p.347-52, 1986.

JIA, H.G.; ZHANG, G.Y.; WAN, Q. A GABAergic projection from the central nucleus of the amygdala to the parabrachial nucleus: an ultrastructural study of anterograde tracing in combination with post-embedding immunocytochemistry in the rat. **Neurosci Lett**, v.382, p.153-157, 2005.

JOHNSON, A. K.; THUNHORST, R.L. The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: visceralsensory signals and mechanisms of central integration. **Front Neuroendocrinol**, v.18, p.292-353, 1997.

JOHNSON, A.K.; DE OLMOS, J.; PASTUSKOVAS, C.V.; ZARDETTO-SMITH, A.M.; VIVAS, L. The extended amygdala and salt appetite. **Ann N Y Acad Sci**, v.877, n.258-280, 1999.

KANG, Y.; YAN, J.; HUANG, T. Microinjection of bicuculline into the central nucleus of the amygdala alters gustatory responses of the rat parabrachial nucleus. **Brain Res**, v.1028, p.39-47, 2004.

KARTEN, H.J.; HODOS, W.A. **A stereotaxic atlas of the brain of the pigeon (*Columba livia*)**. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1967.193p.

KENNETT, G.A. 5-HT drugs and eating disorders. **Drugs**, v.1, p.456-70, 1998.

KENNETT, G.A.; CURZON, G. Evidence that hypophagia induced by mCPP and TFMPP requires 5-HT_{1C} and 5-HT_{1B} receptors; hypophagia induced by RU 24969 only requires 5-HT_{1B} receptors. **Psychopharmacol (Berl)**, v. 96, p. 93-100, 1988.

KING, B.M. Amygdaloid lesion-induced obesity: relation to sexual behavior, olfaction, and the ventromedial hypothalamus. **Am J Physiol Regulatory Integrat Comp Physiol.**, v.291, p.1201-1214, 2006.

KING, B.M.; COOK, J.T.; DALLMAN, M.F. Hyperinsulinemia in rats with obesity inducing amygdaloid lesions. **Am J Physiol**, v.271, p.R1156-9, 1996a.

KING, B.M.; COOK, J.T.; ROSSITER, K.N.; ROLLINS, B.L. Obesity-inducing amygdala lesions: examination of anterograde degeneration and retrograde transport. **Am J Physiol**, v.284, p.R965-82, 2003.

KING, B.M.; COOK, J.T.; ROSSITER, K.N.; THEOBOLD, L.M.; SAM, H.M. Posterodorsal amygdaloid lesions in rats: long-term effects on body weight. **Physiol Behav**, v.60, p.1569-1571, 1996b.

KING, B.M.; ROSSITER, K.N.; COOK, J.T.; SAM, H.M. Amygdaloid lesion-induced obesity in rats in absence of finickiness. **Physiol Behav**, v.62, p.935-938, 1997.

KING, B.M.; ROSSITER, K.N.; STINES, S.G.; ZAHARAN, G.M.; COOK, J.T.; HUMPHRIES, M.D.; YORK, D.A. Amygdaloid-lesion hyperphagia: impaired response to caloric challenges and altered macronutrient selection. **Am J Physiol Regul Integrat Comp Physiol**, v.275, p.R485–R493, 1998.

KING, B.M.; SAM, H.; ARCENEUX, E.R.; KASS, J.M. Effect on food intake and body weight of lesions in and adjacent to the posterodorsal amygdala in rats. **Physiol Behav**, v.55, p.963-966, 1994.

KITT, C.A.; BRAUTH, S.E. Telencephalic projections from midbrain and isthmal cell groups in the pigeon. I. Locus coeruleus and subcoeruleus. **J Comp Neurol**, v.247, p.69-91, 1986.

KLÜVER, H.; BUCY, P.C. ‘‘Psychic blindness’’ and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in *Rhesus* monkeys. **Am J Physiol**, v.119, n.2, p.352-353, 1937.

- KLÜVER, H.; BUCY, P.C. An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkey, with special reference to “psychic blindness”. **J Physiol** (Lond.), v.5, p.33-54, 1938.
- KLÜVER, H.; BUCY, P.C. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. **Arch Neurol Psychiat**, v.42, p.979-1000, 1939.
- KRETTEK, J.E.; PRICE, J.L. Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat. **J Comp Neurol**, v.78, p. 225-54, 1978.
- LANUZA, E.; DAVIES, D.C.; LANDETE, J.M.; NOVEJARQUE, A.; MARTINEZ-GARCIA F. Distribution of CGRP-like immunoreactivity in the chick and quail brain. **J Comp Neurol**, v.421, p.515-532, 2000.
- LEDOUX, J.E. The amygdala. **Curr Biol**, v.17, p.R868-874, 2007.
- LEDOUX, J.E. Emotion circuits in the brain. **Ann Rev Neurosci**, v.23, p.155-184, 2000.
- LEE, H.S.; YUN J.E.; SEUNG M.J.; WATERHOUSE, B.D. Projection patterns from the amygdaloid nuclear complex to subdivisions of the dorsal raphe nucleus in the rat. **Brain Res**, v.143, p.116-125, 2007.
- LEE, M.D.; KENNETT, G.A.; DOURISH, C.T.; CLIFTON, P.G. 5-HT_{1B} receptors modulate components of satiety in the rat: behavioural and pharmacological analyses of the selective serotonin_{1B} agonist CP-94,253. **Psychopharmacology** (Berl.), v.164, p.49-60, 2002.
- LEE, M.D.; SIMANSKY, K.J. CP-94,253: a selective serotonin_{1B} (5-HT_{1B}) agonist that promotes satiety. **Psychopharmacol**, v.131, p.264-70, 1997.
- LEE, M.D.; SOMERVILLE, E.M.; KENNETT, G.A.; DOURISH, C.T.; CLIFTON, P.G. Tonic regulation of satiety by 5-HT_{1B} receptors in the mouse: converging evidence from behavioural and c-fos immunoreactivity studies? **Eur J Neurosci**, v.19, p.3017-3025, 2004.
- LEIBOWITZ, S.F.; ALEXANDER, J.T. Hypothalamic Serotonin in Control of Eating Behavior, Meal Size, and Body Weight. **Biol Psychiatry**, v.44, p.851-864, 1998.
- LEIBOWITZ, S.F.; ALEXANDER, J.T.; CHEUNG, W.K.; WEISS, G.F. Effects of serotonin and the serotonin blocker metergoline on meal patterns and macronutrient selection. **Pharmacol Biochem Behav**, v.45, p.185-94, 1993.
- LORENZINI, C.A.; BALDI, E.; BUCHERELLI, C.; GIACHETTI, A.; TASSONI, G. Effects of nucleus basolateralis amygdalae neurotoxic lesions on some spontaneous activities in the rat. **Physiol Behav**, v.50, p.1215-1219, 1991.
- LOWNDES, M.; DAVIES, D.C. The effect of archistriatal lesions on “open field” and fear/avoidance behavior in the domestic chick. **Behav Brain Res**, v.72, p.25-32, 1996.
- LOWRY, C.A.; RODDA, J.E.; LIGHTMAN, S.L.; INGRAM, C.D. Corticotropin-releasing factor increases in vitro firing rates of serotonergic neurons in the rat dorsal raphe nucleus: evidence for activation of a topographically organized mesolimbocortical serotonergic system. **J. Neurosci.**, v.20, p.7728-7736, 2000.

- LUCAS, J.J.; YAMAMOTO, A.; SCEARCE-LEVIE, K.; SAUDOU, F.; HEN, R. Absence of fenfluramine-induced anorexia and reduced c-Fos induction in the hypothalamus and central amygdaloid complex of serotonin 1B receptor knock-out mice. **J Neurosci**, v.18, p.5537-5544, 1998.
- LUNDY JR., R.F.; NORGRÉN, R. Pontine gustatory activity is altered by electrical stimulation in the central nucleus of the amygdala. **J Neurophysiol**, v.85, p.770-783, 2001.
- LUZ, C.; SOUZA, A.; REIS, R.; FREGONEZE, J.B.; De CASTRO E SILVA, E. Role of 5-HT₃ and 5-HT_{2C} receptors located within the medial amygdala in the control of salt intake in sodium-depleted rats. **Brain Res**, v.1099, p.121-32, 2006.
- LUZ, C.; SOUZA, A.; REIS, R.; MINEIRO, P.; FERREIRA, H.S.; FREGONEZE, J.B.; De CASTRO E SILVA, E. The central amygdala regulates sodium intake in sodium-depleted rats: role of 5-HT₃ and 5-HT_{2C} receptors. **Brain Res**, v.1139, p.178-94, 2007.
- MACLEAN, P.D. **The Triune Brain in Evolution: Role in Paleocerebral Functions**. New York: Plenum Press, 1990.
- MANSBACH, R.S.; HARROD, C.; HOFFMANN, S.M.; NADER, M.A.; LEI, Z.; WITKIN, J.M.; BARRET, J.E. Behavioral studies with anxiolytic drugs. V. Behavioral and in vivo neurochemical analyses in pigeons of drugs that increase punished responding. **J Pharmacol Exp Ther**, v.246, n.1, p. 114-120, 1988.
- MARGATHO, L.O.; BARBOSA, S.P.; DE LUCA JR, L.A.; MENANI, J.V. Central serotonergic and adrenergic/imidazoline inhibitory mechanisms on sodium and water intake. **Brain Res**, v.956, n.1, p.103-9, 2002.
- MARLOWE, W.B.; MANCALL, E.L.; THOMAS, J.J. Complete Kluver-Bucy syndrome in man. **Cortex**, v.11, p.53-59, 1975.
- MARTIN, J.T.; DELANEROLLE, N.; PHILLIPS, R.E. Avian archistriatal control of fear-motivated behavior and adrenocortical function. **Behav Proc**, v.4, p.283-293, 1979.
- MARTINEZ-GARCIA, F.; MARTINEZ-MARCOS, A.; LANUZA, E. The pallial amygdala of amniote vertebrates: Evolution of the concept, evolution of the structure. **Brain Res Bull**, v. 57, n.3/4, p.463-469, 2002.
- MARTINEZ-VARGAS, M.C.; STUMPF, W.E.; SAR, M. Anatomical distribution of estrogen target cells in the avian CNS: a comparison with the mammalian CNS. **J Comp Neurol**, v. 167, p. 83-103, 1976.
- MCDONALD, A.J. Cortical pathways to the mammalian amygdala. **Prog Brain Res**, v. 55, p. 257-332, 1998.
- MCDONALD, A.J. Cytoarchitecture of the central amygdaloid nucleus of the rat. **J Comp Neurol**, v.208, p.401-418, 1982.
- MENANI, J.V.; BARBOSA, S.P.; DE LUCA, L.A.; DE GOBBI, J.I.F.; JOHNSON, A.K. Serotonergic mechanisms of the lateral parabrachial nucleus and cholinergic-induced sodium appetite. **Am J Physiol**, v.282, p.R837-R841, 2002.

MENANI, J.V.; COLOMBARI, D.S.A.; BELTZ, T.G.; THUNHORST, R.L.; JOHNSON, A.K. Salt appetite: interaction of forebrain angiotensinergic and hindbrain serotonergic mechanisms. **Brain Res**, v.801, p.29-35, 1998.

MENANI, J.V.; DE LUCA, L.A.; JOHNSON, A.K. Lateral parabrachial nucleus serotonergic mechanisms and salt appetite induced by sodium depletion. **Am J Physiol**, v.274, p.R555-R560, 1998.

MENANI, J.V.; DE LUCA, L.A.; THUNHORST, R.L.; JOHNSON, A.K. Hindbrain serotonin and the rapid induction of sodium appetite. **Am J Physiol**, v.279, p.R126-R131, 2000.

MENANI, J.V.; THUNHORST, R.L.; JOHNSON, A.K. Lateral parabrachial nucleus and serotonergic mechanisms in the control of salt appetite in rats. **Am J Physiol**, v.270, n.R162-R168, 1996.

MENEGHELLI, C; ROCHA, NH; MENGATTO, V; HOELLER, AA; SANTOS, TS; LINO-DE-OLIVEIRA, C; MARINO-NETO, J. Distribution of tryptophan hydroxylase-immunoreactive neurons in the brainstem and diencephalon of the pigeon (*Columba livia*). **J Chem Neuroanat**, v. 38, n. 34-46, 2009.

METZGER ,M.; TOLEDO, C.; BRAUN, K. Serotonergic innervation of the telencephalon in the domestic chick. **Brain Res Bull**, v. 57, n. 2001 3/4, p. 547-51, 2002.

MICHEL, S.; BECSKEI, C.; ERGUVEN, E.; LUTZ, T.A.; RIEDIGER, T. Diet-derived nutrients modulate the effects of amylin on c-Fos expression in the area postrema and on food intake. **Neuroendocrinol.**, v.86, n.124-135, 2007.

MICHELSSEN, K.A.; SCHMITZ, C.; STEINBUSCH, H.W. The dorsal raphe nucleus- From silver stainings to a role in depression. **Brain Res Rev**, v. 55, p. 329-342, 2007.

MILLAN, M.J., NEWMAN-TANCREDI, A.S.; LOCHON, M.; TOUZARD, S.; AUBRY, V. Specific labelling of serotonin 5-HT_{1B} receptors in rat frontal cortex with the novel, phenylpiperazine derivative, [3H]GR125,743. A pharmacological characterization. **Pharmacol Biochem Behav**, v.71, p.589-598, 2002.

MILLHOUSE, O.E. The intercalated cells of the amygdala. **J Comp Neurol**, v.247, p.246-271, 1986.

MITCHELL, S.N.; GREENSLADE, R.G.; COOPER, J. L. Y393558, a 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitor and 5-HT_{1B/1D} receptor antagonist: effects on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine in the guinea-pig and rat. **Eur J Pharmacol**, v.432, p.19-27, 2001.

MOGA, M.M.; HERBERT, H.; HURLEY, K.M.; YASUI, Y.; GRAY, T.S.; SAPER, C.B. Organization of cortical, basal forebrain, and hypothalamic afferents to the parabrachial nucleus in the rat. **J Comp Neurol**, v. 295, p. 624-661, 1990.

MORGANE, P. J.; GALLER, J. R.; MOKLER, D. J. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. **Progr Neurobiol**, v.75, p.143-160, 2005.

MORTON, G.J.; CUMMINGS, D.E.; BASKIN, D.G.; BARSH, G.S.; SCHWARTZ, M.W. Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature**, v.443, n.289-295, 2006.

MULLER, J.F.; MASCAGNI, F.; MCDONALD, A.J. Serotonin-immunoreactive axon terminals innervate pyramidal cells and interneurons in the rat basolateral amygdala. **J. Comp Neurol**, v.505, p.314-335, 2007.

MURRAY, E.A.; WISE, S.P. What, if anything, is the medial temporal lobe, and how can the amygdala be part of it if there is no such thing? **Neurobiol Learn Mem**, v. 82, p.178-198, 2004.

NA, E.S.; MORRIS, M.J.; JOHNSON, R.F.; BELTZ, T.G.; JOHNSON, A.K. The neural substrates of enhanced salt appetite after repeated sodium depletions. **Brain Res**, v.1171, p.104-110, 2007.

NAKAMURA, S.; TSUMORI, T.; YOKOTA, S.; OKA, T.; YASUI, Y. Amygdaloid axons innervate melanin-concentrating hormone and orexin-containing neurons in the mouse lateral hypothalamus. **Brain Res**, v.278, p.66-67, 2009.

NAUTA, W.J.H. Circuitous connections linking cerebral cortex, limbic system and corpus striatum. In: DOANE, B.K.; LIVINGSTON, K.E. **The Limbic System: Functional Organization and Clinical Disorders**. New York: Raven Press, 1986, p. 43–54.

NAUTA, W.J.H.; DOMESICK, V.B. Ramifications of the limbic system. In: MATTHYSSE, S. **Psychiatry and the Biology of the Human Brain**. New York: Elsevier, 1981, p.165-188.

NEILL, J.C.; COOPER, S.J. Selective reduction by serotonergic agents of hypertonic saline consumption in rats. Evidence for possible 5-HT_{1C} receptor mediation. **Psychopharmacol**, v.99, p.196-201, 1989.

NEWMAN, S.W. The medial extended amygdala in male reproductive behavior: a node in the mammalian social behavior network. **Ann N Y Acad Sci**, v.877, p.242-257, 1999.

NITABACH, M.N.; SCHULKIN, J.; EPSTEIN, A.N. The medial amygdala is part of a mineralocorticoid-sensitive circuit controlling NaCl intake in the rat. **Behav Brain Res**, v.35, n.2, p.127-34, 1989.

OHNO, K.; SAKURAI, T. Orexin neuronal circuitry: role in the regulation of sleep and wakefulness. **Front Neuroendocrinol**, v.29, p.70-87, 2008.

PARKER, G.C.; BALBOUL, R.; HOBDAV, J.A.; COSCINA, D.V. 5-HT receptor blockade in the posterior amygdala elicits feeding in female rats. **NeuroReport**, v.12, p.911-4, 2001.

PARKER, G.C.; COSCINA D.V. Lesions of the posterior basolateral amygdala block feeding induced by systemic 8-OH-DPAT. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 68, p. 729-734, 2001.

PAUWELS, P.J. 5-HT_{1B/1D} receptor antagonists. **Gen Pharmacol**, v.29, p.293-303, 1997.

PAXINOS, G.; BINDRA, D. Hypothalamic knife cuts: effects on eating, drinking, irritability, aggression, and copulation in the male rat. **J Comp Physiol Psychol**, v. 79, p. 219–229, 1972.

PETROVICH, G.D.; CANTERAS, N.S.; SWANSON, L.W. Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. **Brain Res Rev**, v. 38, p. 247-89, 2001.

PETROVICH, G.D.; GALLAGHER, M. Control of food consumption by learned cues: a forebrain-hypothalamic network. **Physiol Behav**, v.91, p.397-403, 2007.

PETROVICH, G.D.; RISOLD, P.Y.; SWANSON, L.W. Organization of projections from the basomedial nucleus of the amygdala: a PHAL study in the rat. **J Comp Neurol**, v.374, p.387-420, 1996.

PITKÄNEN A. Connectivity of the rat amygdaloid complex. In: AGGLETON, J.P. **The Amygdala: A Functional Analysis**. Oxford: Oxford Univ. Press, 2000, p. 31–115.

PITKÄNEN, A.; SAVANDER, V.; LEDOUX, J.E. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. **Trend Neurosci**, v.20, n.517-523, 1997.

POMONIS, J.D.; LEVINE, A.S.; BILLINGTON, C.J. Interaction of the hypothalamic paraventricular nucleus and central nucleus of the amygdala in naloxone blockade of neuropeptide Y-induced feeding revealed by c-fos expression. **J Neurosci**, v.17, p.5175-5182, 1997.

PUELLES, L.; KUWANA, E.; PUELLES, E.; BULFONE, A.; SHIMAMURA, K.; KELEHER, J.; SMIGA, S.; RUBENSTEIN, J. R. L. Pallial and subpallial derivatives in the embryonic chick and mouse telencephalon, traced by the expression of the genes, *Dlx-2*, *Emx-1*, *Nkx-2.1*, *Pax-6*, and *Tbr-1*. **J Comp Neurol**, v.424, p.409-438, 2000.

RAMIREZ, J.M. Forebrain lesions and food intake in pigeons. **Physiol Behav**, v.23, n.5, p.981-984, 1979.

REINER, A. A new avian brain nomenclature: Why, how and what. **Brain Res Bull**, v.66, p.317-331, 2005.

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

REINER, A.; PERKEL, D.J.; BRUCE, L.L.; BUTLER, A.B.; CSILLAG, A.; KUENZEL, W.; MEDINA, M.; PAXINOS, G.; SHIMIZU, T.; STRIEDTER, G.; WILD, M.; BALL, G.F.; DURAND, S.; GÜTÜRKÜN, O.; LEE, D.W.; MELLO, C.V.; POWERS, A.; WHITE, S.A.; HOUGH, G.; KUBIKOVA, L.; SMULDERS, T.V.; WADA, K.; DUGAS-FORD, J.; HUSBAND, S.; YAMAMOTO, K.; YU, J.; SIANG, C.; JARVIS, E.D. Revised nomenclature for avian telencephalon and some related brainstem nuclei. **J Comp Neurol**, v.473, p.377-414, 2004.

REIS, L.C. Role of the serotonergic system in the sodium appetite control. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v.79, n.2, p.261-283, 2007.

REIS, L.C.; ALMEIDA, A.C.; CEDRAZ-MERCEZ, P.L.; OLIVARES, E.L.; MARINHO JR, A.; THOMAZ, C.M. Evidence indicating participation of the serotonergic system in controlling feeding behavior in *Coturnix japonica* (Galliformes: Aves). **Braz J Biol**, v.65, n.2, p.353-361, 2005.

REIS, L.C.; MARINHO, V.R. influence of 5-HT_{1A} agonist on the feeding behavior of *Coturnix japonica* (Galliformes: Aves). **Braz J Biol**, v.65, n.4, p.675-681, 2005.

REIS, L.C.; RAMALHO, M.J.P.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Central serotonergic modulation of drinking behavior induced by water deprivation: effect of a serotonergic agonist (MK-212) administered intracerebroventricularly. **Braz J Med Biol Res**, v.23, p.1335-1338, 1990a.

REIS, L.C.; RAMALHO, M.J.P.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Central serotonergic modulation of drinking behavior induced by angiotensin II, and carbachol in normally hydrated rats: effect of intracerebroventricular injection of MK-212. **Braz J Med Biol Res**, v.23, p.1339-1342, 1990b.

RICHARD, S.; MARTÍNEZ-GARCÍA, F.; LANUZA, E.; DAVIES, D.C. Distribution of corticotrophin-releasing factor-immunoreactive neurons in the central nervous system of the domestic chicken and Japanese quail. **J Comp Neurol**, v.469, p.559-580, 2004.

RIZVI, T.A.; ENNIS, M.; BEHBEHANI, M.M.; SHIPLEY, M.T. Connections between the central nucleus of the amygdala and the midbrain periaqueductal gray: topography and reciprocity. **J Comp Neurol**, v. 303, p. 121-131, 1991.

ROLLINS, B.L.; KING, B.M. Amygdala-lesion obesity: what is the role of the various amygdaloid nuclei? **Am J Physiol Regul Integrat Comp Physiol**, v. 279, p.1348-1356, 2000.

ROLLINS, B.L.; STINES, S.G.; KING, B.M. Role of the stria terminalis in food intake and body weight in rats. **Physiol Behav**, v. 89, p. 139-145, 2006.

ROLLS, E.T.; ROLLS, B.J. Altered food preferences after lesions in the basolateral region of the amygdala in the rat. **J Comp Physiol Psychol**, v. 83, p. 248-259, 1973.

SAAD, W.A.; PAULINO, M.A.; CAMARGO, L.A.; RENZI, A.; MENANI, J.V.; ABRÃO-SAAD, W. Effect of electrolytic and chemical lesion by ibotenic acid of the amygdala on salt intake. **Braz J Med Biol Res**, v.27, n.12, p.2903-7, 1994.

SAADOUN, A.; CABRERA M.C. Effect of the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT on food and water intake in chickens. **Physiol Behav**, v.75, p.271-275, 2002.

SAH, P.; FABER, E.S.L.; LOPEZ DE ARMENTIA, M.; POWER, J. The Amygdaloid Complex: Anatomy and Physiology. **Physiol Rev**, v. 83, p.803-834, 2003.

SAPER, C.B.; LOEWY, A.D. Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. **Brain Res**, v.197, n.291-317, 1980.

SCALERA, G.; SPECTOR, A.C.; NORNGREN, R. Excitotoxic lesions of the parabrachial nuclei prevent conditioned taste aversions and sodium appetite in rats. **Behav Neurosci**, v.109, n.997-1008, 1995.

SCHOENFELD, T.A.; HAMILTON, L.W. Disruption of appetite but not hunger or satiety following small lesions in the amygdala of rats. **J Comp Physiol Psychol**, v. 95, p.565-587, 1981.

- SCHREIBER, R.; De VRY, J. Role of 5-HT_{2C} receptors in the hypophagic effect of m-CPP, ORG 37684 and CP-94,253 in the rat. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 26, p.441–449, 2002.
- SCHWARTZ N.B.; KLING A. The effect of amygdaloid lesions on feeding, grooming and reproduction in rats. **Acta Neuroveget**, v. 26, p.12-33, 1964.
- SCHWARTZ, M.W.; WOODS, S.C.; PORTE, J.R.D.; SEELEY, R.J.; BASKIN, D.G. Central nervous system control of food intake. **Nature**, v.404, p.661-671, 2000.
- SCHWARTZBAUM, J.S. Some characteristics of “amygdaloid hyperphagia” in monkeys. **Am J Physiol**, v. 74, p. 252–259, 1961.
- SIMANSKY, K.J. Serotonergic control of the organisation of feeding and satiety. **Behav Brain Res**, v.73, p.37-42, 1996.
- SIMANSKY, K.J.; DAVE, K.D.; INEMER, B.R.; NICKLOUS, D.M.; PADRON, J.M.; ALOYO, V.J. A 5-HT_{2C} agonist elicits hyperactivity and oral dyskinesia with hypophagia in rabbits. **Physiol Behav**, v.82, p.97-107, 2004.
- SKINGLE, M.; SLEIGHT, A.J.; FENIUK, W. Effects of the 5-HT_{1D} receptor antagonist GR127935 on extracellular levels of 5-HT in the guinea-pig frontal cortex as measured by microdialysis. **Neuropharmacol**, v.34, p.377-82, 1995.
- SMITH-FERNANDEZ, A.; PIEAU, C.; REPERANT, J.; BONCINELLI, E.; WASSEF, M. Expression of *Emx-1* and *Dlx-1* homeobox genes define three molecularly distinct domains in the telencephalon of mouse, chick, turtle and frog embryos: Implications for the evolution of telencephalic subdivisions in amniotes. **Development**, v.125, p.2099-2111, 1998.
- SOMERVILLE, E.M.; HORWOOD, J.M.; LEE, M.D.; KENNETT, G.A.; CLIFTON, P.G. 5-HT_{2C} receptor activation inhibits appetitive and consummatory components of feeding and increases brain c-fos immunoreactivity in mice. **Eur J Neurosci**, v. 25, p.3115-3124, 2007.
- STARKEY, S.J.; SKINGLE, M. 5-HT_{1D} as well as 5-HT_{1A} autoreceptors modulate 5-HT release in the guinea-pig dorsal raphe nucleus. **Neuropharmacol**, v.33, p.393-402, 1994.
- STEFANACCI, L.; AMARAL, D.G. Topographic organization of cortical inputs to the lateral nucleus of the macaque monkey amygdala: a retrograde tracing study. **J Comp Neurol**, v. 421, p. 52–79, 2000.
- 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**, v.44, p.681-688, 1997.
- STEFFENS, S.M.; DA CUNHA, I.C.; BECKMAN, D.; LOPES, A.P.F.; FARIA, M.S.; MARINO-NETO, J.; PASCHOALINI, M.A. The effects of metergoline and 8-OH-DPAT injections into arcuate nucleus and lateral hypothalamic area on feeding in female rats during the estrous cycle. **Physiol Behav** doi:10.1016/j.physbeh.2008.07.019
- STEINBUSCH, H.W. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals. **Neurosci**, v. 6, p.557-618, 1981.

STOLLER, W.L. Effects of septal and amygdaloid lesions on discrimination, eating and drinking. **Physiol Behav**, v. 8, p. 823–828, 1972.

STOLLER, W.L.; STOLLER, R.A.V. Eating and drinking in rats with anterior or posterior amygdaloid lesions. **Bull Psychonom Soc**, v. 11, p. 43-45, 1978.

STORLIEN, L.H.; ALBERT, D.J. The effect of VMH lesions, lateral cuts and anterior cuts on food intake, activity level, food motivation, and reactivity to taste. **Physiol Behav**, v. 9, p. 191-197, 1972.

SUN, N.; YI, H.; CASSELL, M.D. Evidence for a GABAergic interface between cortical afferents and brainstem projection neurons in the rat central extended amygdala, **J Comp Neurol**, v.340, p.43- 64, 1994.

SWANSON, L.W.; PETROVICH, G.D. What is the amygdala? **Trends Neurosci**, v. 21, p. 323-331, 1998.

TACHIBANA, T.; SAITO, E.S.; SAITO, S.; TOMONAGA, S.; DENBOW, D.M.; FURUSE, M. Comparison of brain arginine-vasotocin and corticotrophin-releasing factor for physiological responses in chicks. **Neurosci Lett**, v.360, p.165-169, 2004.

THOMPSON, R.R.; GOODSON, J.L.; RUSCIO, M.G.; ADKINS-REGAN, E. Role of the archistriatal nucleus taeniae in the sexual behavior of male Japanese quail (*Coturnix japonica*): a comparison of function with the medial nucleus of the amygdala in mammals. **Brain Behav**, v.51, p.215-229, 1998.

TSUBOUCHI, K.; TSUMORI, T.; YOKOTA, S.; OKUNISHI, H.; YASUI, Y. A disynaptic pathway from the central amygdaloid nucleus to the paraventricular hypothalamic nucleus via the parastrial nucleus in the rat. **Neurosci Res**, v.59, p.390-398, 2007.

TSUMORI, T.; YOKOTA, S.; KISHI, T.; QIN, Y.; OKA, T.; YASUI, Y. Insular cortical and amygdaloid fibers are in contact with posterolateral hypothalamic neurons projecting to the nucleus of the solitary tract in the rat. **Brain Res**, v.1070, n.139-144, 2006.

TURNER, B.H.; HERKENHAM, M. Thalamoamygdaloid projections in the rat: a test of the amygdala's role in sensory processing. **J Comp Neurol**, v.313, p.295-325, 1991.

TURNER, B.H.; MISHKIN, M.; KNAPP, M. Organization of the amygdalopetal projections from modality-specific cortical association areas in the monkey. **J Comp Neurol**, v. 191, p. 515-543, 1980.

VALASSI, E.; SCACCHI, M.; CAVAGNINI, F. Neuroendocrine control of food intake. **Nut Metabol Cardio Dis**, p.1-10, 2007.

VALENTINO, R.J.; LIOUTERMAN, L.; VAN BOCKSTAELE, E.J. Evidence for regional heterogeneity in corticotrophin-releasing factor interactions in the dorsal raphe nucleus. **J. Comp. Neurol.**, v.435, n.450-463, 2001.

VAN DEN POL, A.N. Weighing the role of hypothalamic feeding neurotransmitters. **Neuron**, v.40, n.18, p.1059-1061, 2003.

- VAN DER KOOY, D.; KODA, L.Y.; MCGINTY, J.F.; GERFEN, C.R.; BLOOM, F.E. The organization of projections from the cortex amygdala and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat. **J Comp Neurol**, v.224, p.1-24, 1984.
- VAN KUYCK, K.; BRAK, K.; DAS, J.; RIZOPOULOS, D.; NUTTIN, B. Comparative study of the effects of electrical stimulation in the nucleus accumbens, the mediodorsal thalamic nucleus and the bed nucleus of the stria terminalis in rats with schedule-induced polydipsia. **Brain Res**, v.1201, p.93-99, 2008.
- VEENING, J.G.; SWANSON, L.W.; SAWCHENKO, P.E. The organization of projections from the central nucleus of the amygdala to brainstem sites involved in central autonomic regulation: a combined retrograde transport-immunohistochemical study. **Brain Res**, v.303, p.337-357, 1984.
- VEENMAN, C.L.; WILD, J.M.; REINER, A. Organization of the avian "cortico-striatal" projection system: A retrograde and anterograde pathway tracing study in pigeons. **J Comp Neurol**, v.354, p.87-126, 1995.
- VERTES, R.P. A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. **J Comp Neurol**, v. 313, p. 643-668, 1991.
- VICKERS, S.P.; DOURISH, C.T.; KENNETT, G.A. Evidence that hypophagia induced by d-fenfluramine and d-norfenfluramine in the rat is mediated by 5-HT_{2C} receptors. **Neuropharmacol**, v.41, p.200-209, 2001.
- WADA, K. HAGIWARA, M; JARVIS, E.D. Brain evolution revealed through glutamate receptor expression profiles. **Abstr Soc Neurosci**, v.27, p.1425-1427, 2001.
- WAEBER, C.; SCHOEFFER, P.; HOYER, D.; PALACIOS, J.M. The serotonin 5-HT_{1D} receptor: a progress review. **Neurochem Res**, v.15, p.567-82, 1990.
- WAEBER, C.; SCHOEFFER, P.; PALACIOS, J.M.; HOYER, D. 5-HT_{1D} receptors in guinea-pig and pigeon brain. Radioligand binding and biochemical studies. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol**, v.340, p.479-485, 1989.
- WEISKRANTZ, L. Behavioural changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. **J Comp Physiol Pharmacol**, v. 49, p.129-158, 1956.
- WIERONSKA, J.M.; STACHOWICZ, K.; KODZINSKA, A.; OEMIAOWSKA, M.; PILC, A. Intraamygdaloid administration of BIBO 3304 increases water intake and extends anxiolytic effects. **Pol J Pharmacol**, v.56, p. 867-870, 2004.
- WILD, J.M.; ARENDS, J.J.; ZEIGLER, H.P. Projections of the parabrachial nucleus in the pigeon (*Columba livia*). **J Comp Neurol**, v.293, p.499-523, 1990.
- 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**, v.2, p.21-36, 1985.
- YAMAMOTO, K.; SUN, Z.; WANG, H.B.; REINER, A. Subpallial amygdala and nucleus taeniae in birds resemble extended amygdala and medial amygdala in mammals in their expression of markers of regional identity. **Brain Res Bull**, v.66, p.341-347, 2005.

- YAMAMOTO, T.; SAWA, K. Comparison of c-fos-like immunoreactivity in the brainstem following intraoral and intragastric infusions of chemical solutions in rats. **Brain Res**, v.866, n.144-151, 2000.
- YANG, X.; YAN, J.; LU, B.; ZHAO, X.; LEI, Q.; YANG, D.; CHEN, K.; ZHAO, S.; ZHU, G. Fos expression and hormone changes following electrical stimulation of the posterodorsal amygdala and the effects on food intake in conscious female rats. **Brain Res**, v.1273, n.83-91, 2009.
- ZARDETTO-SMITH, A.M.; BELTZ, T.G.; JOHNSON, A.K. Role of the central nucleus of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis in experimentally induced salt appetite. **Brain Res**, v.645, p.123-134, 1994.
- ZEIER, H. Archistriatal lesions and response inhibition in the pigeon. **Brain Res**, v.31, p.327-339, 1971.
- ZEIER, H.; KARTEN, H.J. The archistriatum of the pigeon: organization of afferent and efferent connections. **Brain Res**, v.31, p.313-326, 1971.
- ZEIGLER, H.P.; GREEN, H.L.; SIEGEL, J. Food and water intake and weight regulation in the pigeon. **Physiol Behav**, v.8, p.127-34, 1972.
- ZHANG, R.; NAKANISHI, T.; OHGUSHI, A.; ANDO, R.; YOSHIMATSU, T.; DENBOW, D.M.; FURUSE, M. Suppression of food intake induced by corticotropin-releasing factor family in neonatal chicks. **Eur J Pharmacol**, v.427, p.37-41, 2001.
- ZHANG, R.; TACHIBANA, T.; TAKAGI, T.; KOUTOKU, T.; DENBOW, D.M.; FURUSE, M. Centrally administered norepinephrine modifies the behavior induced by corticotropin-releasing factor in neonatal chicks. **J Neurosci Res**, v.74, p.630-636, 2003.
- ZHANG, R.; TACHIBANA, T.; TAKAGI, T.; KOUTOKU, T.; DENBOW, D.M.; FURUSE, M. Serotonin modifies corticotropin-releasing factor-induced behaviors of chicks. **Behav Brain Res**, v.151, p.47-52, 2004.
- ZIRLINGER, M.; KREIMAN, G.; ANDERSON, D.J. Amygdala-enriched genes identified by microarray technology are restricted to specific amygdaloid subnuclei. **Proc Natl Acad Sci U.S.A.**, v. 98, p.5270-5275, 2001.
- ZITTEL, T.T.; GLATZLE, T.W.; STEFFEN, K.; BECKER, H.D.; JEHLE, E.C. Serotonin Receptor Blockade Increases Food Intake and Body Weight after Total Gastrectomy in Rats. **J Surg Res**, v.106, p.273-281, 2002.

APÊNDICE A – Resultados da Administração de Metergolina (7 e 20 nmol) e de GR46611 (2 e 6 nmol) em sítios localizados em outras áreas arcopaliais ou regiões proscenófálicas adjacentes às áreas de estudo.

O tratamento com MET (7 e 20 nmol) e GR46611 (2 e 6 nmol) em sítios localizados em outras áreas arcopaliais ou regiões proscenófálicas adjacentes às áreas de estudo, analisados em conjunto, não provocaram modificações significantes na ingestão de alimento ou água no período de experimento (Tabelas 1 e 2), nem mudanças nos escores dos comportamentos ingestivos ou não-ingestivos (Tabela 3).

Tabela 1: Ingestão de alimento e água (média \pm erro-padrão da média, em gramas) observados durante 1, 2, 3 e 24 horas após a injeção de veículo (0 nmol) ou Metergolina (7 ou 20 nmol) em outras áreas arcopaliais ou regiões adjacentes proscenófálicas de pombos saciados.

Dose Metergolina (nmol)	0	7	20
Comer 1 h	0,9 \pm 0,18	0,45 \pm 0,25	1,21 \pm 0,26
Comer 1+2 h	2,52 \pm 0,17	2,65 \pm 0,68	2,83 \pm 1,01
Comer 1+2+3 h	3,92 \pm 0,39	3,62 \pm 0,67	5,15 \pm 1,16
Comer 24 h	28,02 \pm 1,32	25,75 \pm 2,45	23,45 \pm 2,90
Beber 1 h	1,56 \pm 0,53	1,64 \pm 0,49	2,16 \pm 0,47
Beber 1+2 h	4,03 \pm 0,84	3,82 \pm 1,02	4,43 \pm 0,99
Beber 1+2+3 h	5,91 \pm 1,3	6,67 \pm 1,44	6,13 \pm 1,39
Beber 24 h	40,70 \pm 2,33	38,47 \pm 2,96	37,43 \pm 2,63

Ingestão de alimentos e água mensurados em gramas e mililitro, respectivamente.

Tabela 2: Ingestão de alimento e água (média \pm erro-padrão da média, em gramas) observados durante 1, 2, 3 e 24 horas após a injeção de veículo (0 nmol) ou GR46611 (2 ou 6 nmol) em outras áreas arcopaliais ou regiões prosecretóricas adjacentes de pombos saciados

Dose GR46611	0	2	6
(nmol)			
Comer 1 h	0,94 \pm 0,20	1,2 \pm 0,20	0,88 \pm 0,2
Comer 1+2 h	2,52 \pm 0,17	2,3 \pm 0,53	2,58 \pm 0,60
Comer 1+2+3 h	3,92 \pm 0,39	4,06 \pm 0,82	4,26 \pm 0,98
Comer 24 h	28,51 \pm 1,42	32,98 \pm 1,55	28,15 \pm 1,8
Beber 1 h	1,78 \pm 0,56	0,81 \pm 0,30	1,9 \pm 0,62
Beber 1+2 h	4,03 \pm 0,84	3,51 \pm 0,72	4,71 \pm 0,96
Beber 1+2+3 h	5,91 \pm 1,3	6,33 \pm 1,2	5,58 \pm 0,99
Beber 24 h	42,70 \pm 1,40	39,76 \pm 3,73	44,38 \pm 2,52

Ingestão de alimentos e água mensurados em gramas e mililitro, respectivamente.

Tabela 3: Efeitos comportamentais observados durante uma hora após injeções de Metergolina (7 ou 20 nmol) ou ácido ascórbico a 5% (0 nmol) em outras áreas arcopaliais ou regiões proscenáficas adjacentes em pombos com livre acesso a água e alimento.

Dose Metergolina	0 nmol (n=6)	7 nmol (n=7)	20 nmol (n=10)
Comer			
• Latência	312±86	628±124	409±316
• Duração	30±8,7	14±9,7	85±48
• Frequência	3,2±0,6	2,5±1,7	4,8±1,3
Beber			
• Latência	1744±561	1477±561	1289±730
• Duração	5,6±2	5,4±2	5,5±1,8
• Frequência	1,5±0,6	1,5±0,5	1,5±0,5
Autolimpeza			
• Latência	239±95	122±57	78±34
• Duração	662±166	564±157	366±93
• Frequência	15±2,8	16±4	12,5±2,6
Exploração ambiente			
• Latência	0±0	24±24	12±7
• Duração	1226±252	1019±167	1109±278
• Frequência	39±5,4	34±8,5	41±5,6
Locomoção			
• Latência	225±100	73±21	63±26
• Duração	129±28	98±40	204±49
• Frequência	23±3,6	19±7,1	31±6,5
Sonolência			
• Latência	3295±304	2916±363	2059±610
• Duração	13±13	290±197	368±136
• Frequência	0,2 ±0,2	1±0,5	3,3±1,7
Imobilizado alerta			
• Latência	923±312	596±188	975±554
• Duração	1376±351	1604±325	935±417
• Frequência	10±3,1	8,1±1,7	11±3,6

Todos os dados são expressos em média ± erro padrão da média. Número nos parêntese se refere ao número de animais examinado em cada grupo. Os escores de latência e duração foram medidos em segundos. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo (0 nmol).

Tabela 10: Efeitos comportamentais observados 1 h após injeções de GR46611 (2 ou 6 nmol) ou ácido ascórbico a 5% (0 nmol) em outras áreas arcopaliais ou regiões proscenfálicas adjacentes em pombos com livre acesso a água e alimento.

Dose GR46611	0 nmol (n=6)	2 nmol (n=6)	6 nmol (n=7)
Comer			
• Latência	326±99	706±191	358±226
• Duração	33±9,5	5,8±2,6	65±36
• Frequência	3,5±0,6	2,0±1,2	4,1±1,4
Beber			
• Latência	1479±571	2503±569	1247±736
• Duração	6,4±2,1	5,8±2,6	16±6,2
• Frequência	1,7±0,6	3,3±0,5	2,8±1,0
Autolimpeza			
• Latência	271±103	153±79	62±35
• Duração	534±122	510±118	926±411
• Frequência	14,2±2,1	16±3,6	17±3,5
Exploração ambiente			
• Latência	0,0±0,0	4,3±3,7	6,1±6,1
• Duração	1199±289	1024±279	929±266
• Frequência	38±6,2	33±7,1	38±4,7
Locomoção			
• Latência	251±111	59±21	68±23
• Duração	131±33	108±29	142±41
• Frequência	24±4,1	34±6,8	25±3,9
Sonolência			
• Latência	3251±348	2716±481	2307±491
• Duração	15±15	424±289	919±545
• Frequência	0,2±0,2	0,5±0,2	0,8±0,3
Imobilizado alerta			
• Latência	736±289	223±93	756±209
• Duração	1502±379	1525±290	580±305
• Frequência	11,8±3,4	9,0±1,6	5,3±0,6

Todos os dados são expressos em média ± erro padrão da média. Números nos parênteses se referem ao número de animais examinado em cada grupo. Os escores de latência e duração foram medidos em segundos. (*) p<0,05, quando comparado ao veículo (0 nmol).

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)