



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO ACADÊMICO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

RAQUEL NOGUEIRA DE ALMEIDA BRASIL

**INFLUÊNCIA DA HIPERTENSÃO RENOVASCULAR MATERNA SOBRE A
PRESSÃO ARTERIAL E O COMPORTAMENTO INGESTIVO ESPONTÂNEO E
INDUZIDO POR PRIVAÇÃO HÍDRICA E REIDRATAÇÃO PARCIAL**

FORTALEZA

2025

RAQUEL NOGUEIRA DE ALMEIDA BRASIL

INFLUÊNCIA DA HIPERTENSÃO RENOVASCULAR MATERNA SOBRE A
PRESSÃO ARTERIAL E O COMPORTAMENTO INGESTIVO ESPONTÂNEO E
INDUZIDO POR PRIVAÇÃO HÍDRICA E REIDRATAÇÃO PARCIAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Ciências Biomédicas

Orientadora: Profa. Dra. Camila Ferreira Roncari

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B83i Brasil, Raquel Nogueira de Almeida.
Influência da hipertensão renovascular materna sobre a pressão arterial e o comportamento ingestivo espontâneo e induzido por privação hídrica e reidratação parcial / Raquel Nogueira de Almeida Brasil. – 2025.
80 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Fortaleza, 2025.
Orientação: Profa. Dra. Camila Ferreira Roncari.

1. Hipertensão renovascular. 2. Prole. 3. Comportamento . 4. Água . 5. Sódio. I. Título.

CDD 616.1

RAQUEL NOGUEIRA DE ALMEIDA BRASIL

INFLUÊNCIA DA HIPERTENSÃO RENOVASCULAR MATERNA SOBRE A
PRESSÃO ARTERIAL E O COMPORTAMENTO INGESTIVO ESPONTÂNEO E
INDUZIDO POR PRIVAÇÃO HÍDRICA E REIDRATAÇÃO PARCIAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Cardiovasculares da
Universidade Federal do Ceará, como requisito
parcial à obtenção do título de Mestre. Área de
concentração: Ciências Biomédicas

Orientadora: Profa. Dra. Camila Ferreira Roncari

Aprovado em 31/10/2025

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Camila Ferreira Roncari (Orientadora - UFC)

Prof. Dr. Wesley Lyeverton Correia Ribeiro (UFC)

Prof. Dr. Roberto Lopes de Almeida (FMABC)

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me sustentado e me guiado até aqui.

A minha mãe, Jany Nogueira, por me ensinar a ser resiliente;

Ao meu pai, Sérvulo Brasil, por me mostrar que nada vence o trabalho;

Ao meu amor, Wilton, pela parceria e por me mostrar que sou capaz de tudo aquilo que eu quiser fazer;

As minhas amigas de infância, Vitoria S., Vitoria A., Julia e Sarah por sempre me incentivarem e me apoiarem na jornada da vida;

À minha querida orientadora, Profa. Dra. Camila Roncari, que me orientou com toda paciência e doçura. Ao Prof. Dr. Richard, pela presença forte e ética que inspira;

Aos meus amigos e colegas do Laboratório de Neurofisiologia e Comportamento Ingestivo: Beatriz, Maxwell, Maitê, Glória, Rian, Ênio que estiveram presentes me auxiliando e compartilhando das batalhas que é amar pesquisa;

Aos membros do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC e do Biotério Setorial do Porangabuçu pela colaboração e ensinamentos;

A Universidade Federal do Ceará, instituição a qual eu sempre sonhei em fazer parte, e se tornou o solo fértil para a produção desse trabalho;

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) pelo apoio científico e financeiro para o desenvolvimento desse trabalho;

E, por fim, as vidas não humanas que participam diretamente da produção científica. A elas, minha profunda gratidão.

“Pela fé entendemos que o universo foi formado pela Palavra de Deus, de forma que tudo o que se vê é formado por aquilo que não é visível.”

-Hebreus 11:3

RESUMO

As doenças cardiovasculares, entre elas a hipertensão arterial (HA), estão entre as principais causas de mortalidade mundial. Em sua forma secundária, a hipertensão renovascular pode ser reproduzida experimentalmente pelo modelo 2-rins-1-clipe (2R1C), caracterizado pela ativação exacerbada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Considerando que a ativação materna desse sistema durante a gestação pode influenciar o desenvolvimento de circuitos neuroendócrinos fetais, o presente estudo teve como objetivo investigar o efeito da hipertensão renovascular materna induzida pelo modelo 2R1C sobre o comportamento ingestivo e parâmetros cardiovasculares da prole submetida ao protocolo de privação hídrica e reidratação parcial (PH-RP). Foram utilizadas ratas Wistar submetidas à cirurgia 2R1C ou fictícia (SHAM). Após seis semanas, as matrizes foram acasaladas e a prole (machos e fêmeas) acompanhada em gaiolas metabólicas por 13 dias, avaliando-se ingestão de ração, água, NaCl 0,3 M, volume urinário e parâmetros cardiovasculares. O modelo 2R1C promoveu aumento da pressão arterial sistólica e média nas matrizes, sem alteração significativa da frequência cardíaca, além de redução no tamanho das ninhadas. A prole macho de ratas hipertensas apresentou maior peso corporal, ingestão e retenção de sódio, bem como aumento da pressão arterial média, enquanto as fêmeas provenientes de ratas 2R1CN apresentaram comportamento ingestivo semelhante, porém menor pressão arterial. Os resultados indicam que a ativação do SRAA materno durante a gestação exerce influência sobre o desenvolvimento dos mecanismos centrais de controle hidroeletrolítico e cardiovascular da prole, sugerindo um efeito de programação fetal com diferenças entre os sexos.

Palavras-chave: Hipertensão renovascular; Prole; Comportamento; Água; Sódio

ABSTRACT

Cardiovascular diseases, including arterial hypertension (AH), are among the leading causes of death worldwide. In its secondary form, renovascular hypertension can be experimentally reproduced using the two-kidney, one-clip (2K1C) model, characterized by the exacerbated activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Considering that maternal activation of this system during pregnancy may influence the development of fetal neuroendocrine circuits, this study aimed to investigate the effects of maternal renovascular hypertension induced by the 2K1C model on offspring ingestive behavior and cardiovascular parameters after the water deprivation and partial rehydration (WD-PR) protocol. Wistar female rats underwent either 2K1C or sham surgery. After six weeks, females were mated, and the offspring (males and females) were monitored for 13 days in metabolic cages, with evaluations of food, water, and 0.3 M NaCl intake, urinary volume, and cardiovascular parameters. The 2K1C model induced increased systolic and mean arterial pressure in dams without significant changes in heart rate. Male offspring of hypertensive dams presented higher body weight, sodium intake and retention, and elevated mean arterial pressure, while female offspring of non-hypertensive 2K1C dams showed similar ingestive behavior but lower blood pressure. These findings suggest that maternal RAAS activation during pregnancy influences the development of central mechanisms controlling hydroelectrolytic and cardiovascular regulation in offspring, supporting the hypothesis of fetal programming effects with sex-specific outcomes.

Keywords: Renovascular hypertension; Offspring; Behavior; Water; Sodium

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática da hiperativação do SRAA

Figura 2- Isolamento da artéria femoral esquerda. Procedimento realizado nas matrizes e prole.

Figura 3- Esquema representando a linha do tempo do protocolo experimental realizado nas matrizes dos grupos SHAM, 2R1CH e 2R1CN.

Figura 4- Esquema representando a linha do tempo do protocolo experimental realizado na prole oriunda do acasalamento das matrizes.

Figura 5. Peso corporal das matrizes no decorrer de 6 semanas após a cirurgia

Figura 6- Registro semanal PAS por pletismografia de cauda

Figura 7- Pressão arterial média das matrizes

Figura 8- Frequência cardíaca das matrizes.

Figura 9- Relação renal nas matrizes.

Figura 10- Peso corporal ao desmame da prole macho

Figura 11- Peso corporal ao desmame da prole fêmea

Figura 12- Peso corporal diário da prole macho

Figura 13- Peso corporal diário da prole fêmea

Figura 14- Ingestão diária de ração da prole macho

Figura 15- Ingestão diária de ração da prole fêmea

Figura 16. Ingestão diária de água da prole macho.

Figura 17- Ingestão diária de água da prole fêmea

Figura 18- Ingestão diária de NaCl 0,3M da prole macho

Figura 19 - Ingestão diária de NaCl 0,3M da prole fêmea

Figura 20- Volume urinário excretado diariamente pela prole macho

Figura 21- Volume urinário excretado diariamente pela prole fêmea

Figura 22- Teste de ingestão de água induzida por privação hídrica da prole macho

Figura 23- Teste de apetite ao sódio da prole macho

Figura 24- Teste de ingestão de água após reidratação parcial da prole macho

Figura 25- Teste de ingestão de água induzido por privação hídrica da prole fêmea

Figura 26- Teste de apetite ao sódio da prole fêmea.

Figura 27- Ingestão de água após reidratação parcial da prole fêmea

Figura 28- Pressão arterial média (A) e frequência cardíaca (B) da prole macho

Figura 29- Pressão arterial média (A) e frequência cardíaca (B) da prole fêmea

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

♀	Fêmea
♂	Macho
2R1C	2 -rins -1- clipe
2R1CH	2 rins 1 clipe hipertensa
2R1CN	2 rins 1 clipe normotensa
ANG I	Angiotensina 1
ANG II	Angiotensina 2
ARP	Atividade de renina plasmática
AT1	Receptor do Tipo 1 de Angiotensina
DCV	Doenças cardiovasculares
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
EPM	Erro padrão da média
FC	Frequência cardíaca
HA	Hipertensão Arterial
HARV	Hipertensão Arterial Renovascular
LEC	Líquido Extracelular
LIC	Líquido Intracelular
MIN	Minuto
OVLT	Órgão vascular da lâmina terminal
PAM	Pressão arterial média
PAP	Pressão arterial pulsátil
PAS	Pressão arterial sistólica
PH-RP	Privação Hídrica e Reidratação Parcial
PR-2R1C	Prole de rata 2-Rins-1-Clipe hipertensa
PR-2R1C NORMO	Prole de rata 2-Rins-1-Clipe hipertensa normohidratado
PR-2R1C PVD	Prole de rata 2-Rins-1-Clipe hipertensa privado
PR-SHAM	Prole de rata SHAM
PR-SHAM NORMO	Prole de rata SHAM normohidratado
PR-SHAM PVD	Prole de rata SHAM privado
PRNH	Prole de rata não hipertensa
PRNH NORMO	Prole de rata não hipertensa normohidratado

PRNH PVD	Prole de rata não hipertensa privado
PVN	Núcleo paraventricular do hipotálamo
SFO	Órgão subfornical
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Hipertensão Arterial.....	13
1.2 Sede e apetite ao sódio.....	14
1.3 Modelo de hipertensão renovascular 2-rins-1-clipe e a ativação crônica do SRAA: consequências sobre a natriofilia	14
1.4 Diferenças entre os sexos na regulação do comportamento ingestivo e pressão arterial	15
1.5 Influência do desafio metabólico na gestação e a consequência sobre a prole	17
1.6 Privação hídrica como modelo experimental para induzir o apetite ao sódio (PH-RP).....	17
2. OBJETIVO	19
2.1 Objetivo geral	19
2.2 Objetivos específicos	19
3. MATERIAL E MÉTODO	20
3.1 Animais	20
3.2 Cirurgia para desenvolvimento da hipertensão renovascular 2R1C nas matrizes	20
3.3 Pletismografia de cauda para registro indireto da pressão arterial sistólica (PAS)	21
3.4 Divisão dos grupos experimentais	21
3.5 Acasalamento e obtenção da prole.....	23
3.6 Canulação da artéria femoral e medida dos parâmetros cardiovasculares.....	23
3.7 Mensuração da ingestão de água, NaCl 0,3 M e volume urinário	24
3.8 Teste de privação hídrica e reidratação parcial (PH-RP).....	25
3.9 Eutanásia e análise dos rins	25
3.10 Desenho experimental	26

3.11 Análise estatística e apresentação dos resultados.....	27
4. Resultados.....	28
4.1 Peso corporal das matrizes 2R1CH, 2R1CN e SHAM durante o período de 6 semanas de desenvolvimento da hipertensão renovascular 2R1C.....	28
4.2 Pressão arterial sistólica (PAS) das matrizes 2R1C e SHAM durante o período de 6 semanas de desenvolvimento da hipertensão renovascular 2R1C.....	29
4.4 Pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) das matrizes 2R1C e SHAM.....	30
4.5 Relação renal (peso rim esquerdo/rim direito) das matrizes 2R1C e SHAM.....	32
4.6 Peso corporal da prole ao desmame.....	33
4.7 Peso corporal da prole macho e fêmea	35
4.8 Ingestão diária de ração da prole macho e fêmea	39
4.9 Ingestão diária de água da prole macho e fêmea	43
4.10 Ingestão diária de NaCl 0,3 M da prole macho e fêmea.....	47
4.11 Excreção urinária diária da prole macho e fêmea	51
4.12 Teste de privação hídrica e reidratação parcial (PH-RP).....	55
4.18 Pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) da prole macho e fêmea	68
5. Discussão	70
6. Conclusão	74
Referências	75

1. INTRODUÇÃO

1.1 Hipertensão Arterial

A Hipertensão Arterial (HA) é uma doença cardiovascular caracterizada pela elevação da pressão arterial sistólica maior ou igual a 120 mmHg, e pressão arterial diastólica maior ou igual a 80 mmHg. Seu desenvolvimento tem causa multifatorial, tendo relação com fatores genéticos, ambientais e sociais, tais como etnia, sexo, comportamentos alimentares, sedentarismo, doenças metabólicas, etilismo e tabagismo (BRANDÃO et al., 2025; BARROSO, 2021).

A HA é uma condição crônica que, quando não controlada, pode levar a desfechos graves. Entre suas principais complicações estão alterações funcionais e estruturais em órgãos-alvo, como coração, rins, vasos sanguíneos e cérebro, além de contribuir para disfunções metabólicas que agravam o risco cardiovascular. Devido ao seu impacto sistêmico e silencioso, a HA representa um dos principais desafios de saúde pública global, sendo 4 a cada 5 pessoas não tratada da forma adequada (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2023).

Além disso, as doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as maiores causas de mortes de adultos no mundo (SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017). No Brasil, aproximadamente 38% dos óbitos em pessoas em faixa etária produtiva são decorrentes das DCV (SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017). Dentre as DCV, a HA é considerada um problema de saúde pública em mundial, constituindo o principal fator de risco para morte no mundo (LIM et al., 2012).

Quanto a sua etiologia, a HA pode ser classificada como primária ou secundária. Em sua forma primária, é uma doença idiopática, de componente genético e taxas de herdabilidade que giram em torno de 30% a 50%, onde há contribuição de genes que aumentam a chance de desenvolvimento do fenótipo hipertensivo. Já em sua forma secundária, que possui causas identificáveis, pode-se destacar a hipertensão arterial renovascular (HARV), caracterizada pela estenose da artéria renal, geralmente acima de 70%, consequente redução da perfusão renal e ativação persistente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Essa condição pode ocorrer de forma uni ou bilateral e evolui silenciosamente, com repercussões hemodinâmicas, que contribuem para a elevação sustentada da PA e risco aumentado de lesões cardiovasculares e renais. Embora seja reversível em alguns casos clínicos por revascularização, no contexto experimental a HARV é reproduzida pelo modelo 2-rins-1-clipe (2R1C) (GOLDBLATT et al.,

1934) que permite o estudo controlado dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipertensão secundária de origem não endócrina.

1.2 Sede e apetite ao sódio

A água corresponde a cerca de 60% do peso corporal de um adulto jovem, valor que pode variar conforme sexo, idade e composição corporal. Desse volume, dois terços estão presentes no líquido intracelular (LIC), enquanto um terço compõe o líquido extracelular (LEC). Esses compartimentos são separados pela membrana plasmática, que é seletiva para íons, mas permeável à água. O deslocamento de água entre LIC e LEC ocorre por osmose, em resposta a diferenças na concentração de solutos (JOHNSON; THUNHORST, 1997).

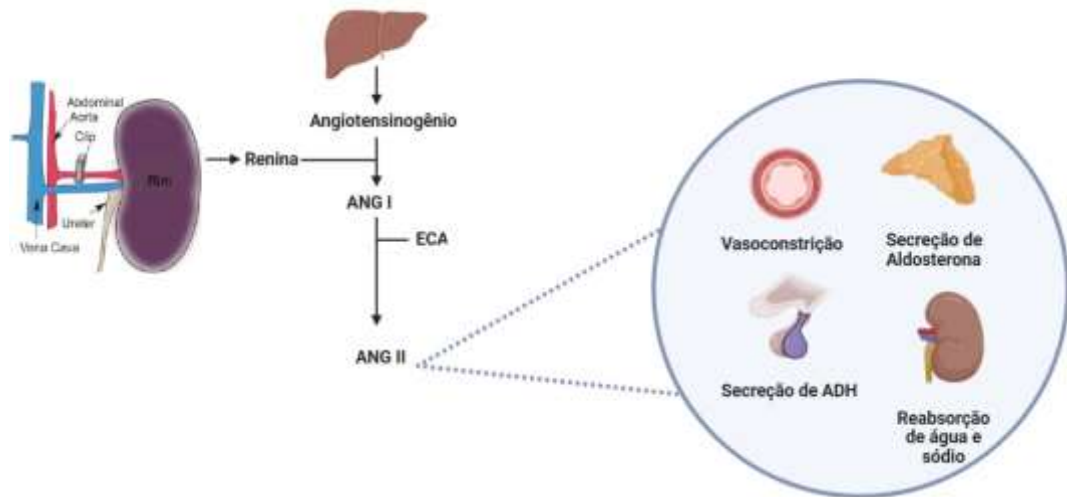
A partir do funcionamento do organismo e de suas funções básicas ocorrem perdas de água e íons, e para que a homeostase seja mantida, há a ativação de estados motivacionais da busca por água e/ou sódio. A sede é definida como a sensação subjetiva decorrente da deficiência de água, à qual está associado o desejo de ingerir água (ROLLS; ROLLS, 1982), e que ocorre quando há hiperosmolaridade plasmática. O outro estado motivacional é o apetite ao sódio, que resulta na motivação do animal a buscar, obter e consumir o sódio (EPSTEIN, 1990), ou experimentalmente, como a ingestão voluntária de solução contendo sódio em concentração aversiva aos animais hidratados, geralmente soluções hipertônicas de NaCl (JOHNSON, 2007). Entretanto, a não ser por intervenções clínicas, a forma mais natural e eficiente do organismo recuperar o equilíbrio após a desidratação é pela ingestão de água e sódio, em que sua reposição corrige tanto a osmolaridade quanto o volume circulante.

1.3 Modelo de hipertensão renovascular 2-rins-1-clipe e a ativação crônica do SRAA: consequências sobre a natriofilia

O modelo experimental 2-rins-1-clipe (2R1C) caracteriza-se, principalmente, por uma ativação exacerbada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), em consequência da redução do fluxo sanguíneo renal, devido a constrição parcial da artéria renal esquerda a partir da implantação de um clipe de prata, com abertura de 0,2 milímetros. A diminuição da perfusão sanguínea, ocasionada pela oclusão parcial da artéria renal clipada, é detectada pelas células da mácula densa, que sinalizam às células justaglomerulares para liberar renina. A renina então hidrolisa o angiotensinogênio em angiotensina 1 (ANG I). Por conseguinte, a ANG I circulante sofre a perda de dois aminoácidos terminais, se convertendo em um octapeptídeo

fisiologicamente ativo Angiotensina II (ANG II), sendo essa reação é mediada pela Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), por fim aumentando os níveis de ANG II circulante (figura 1)(GOLDBLATT, H. et al., 1934.MARTINEZ-MALDONADO, 1991).

Figura 1. Representação esquemática da hiperativação do SRAA.



Fonte: acervo pessoal.

Com a progressão da hipertensão nesse modelo, pode-se observar uma participação do sistema nervoso simpático (SNS), que sustenta os níveis pressóricos mesmo quando a atividade de ANG II diminui. Essa atuação ocorre por meio da inervação renal, regulando a absorção de sódio, taxa de filtração glomerular e a liberação de renina (DIBONA, 2005). Evidências experimentais sugerem que os animais 2R1C apresentam maior sensibilidade a estímulos natriorexigênicos, exibindo fases diferentes no padrão de ingestão de sal. Outros estudos demonstram um aumento espontâneo na ingestão de NaCl nas primeiras semanas pós estenose, seguido por uma redução desse consumo, mesmo que a atividade de renina plasmática permaneça elevada (FORMAN; FALK, 1979; RONCARI et al., 2018). Esses achados reforçam a importância de considerar a ativação neuro-hormonal e a sua influência no comportamento ingestivo ao longo da evolução da doença.

1.4 Diferenças entre os sexos na regulação do comportamento ingestivo e pressão arterial

Evidências experimentais sugerem que os androgênios possam estar envolvidos no aumento da PA (RECKELHOFF, 2001). Além disso, estudos indicam que os hormônios sexuais

femininos, por sua vez, parecem atenuar o desenvolvimento da hipertensão arterial (HA), como ocorre, por exemplo, com as ratas Dahl (linhagem sensível ao sal) quando expostas cronicamente à dieta hiperssódica (DAHL et al., 1975). Este “efeito protetor” observado nas fêmeas contrasta com a maior tendência de ingestão de sódio em comparação aos machos de suas espécies, o que pode representar um mecanismo adaptativo para suprir a alta demanda de sódio durante o período gestacional (A PECHÈRE-BERTSCHI; BURNIER, 2004).

Estudos com o modelo 2R1C reforçam essas distinções, demonstrando que fêmeas controle (SHAM) apresentam menor pressão arterial, menor dano renal e menor ativação do eixo clássico do SRAA quando comparadas a machos ou a fêmeas ovariectomizadas. Tais efeitos parecem estar associados à maior expressão de ACE2 e do receptor Mas nas fêmeas, o que favorece a conversão de ANG II em angiotensina (1–7) peptídeos com ações vasodilatadoras, anti-inflamatórias e antifibróticas. Em contrapartida, a ausência de estrógenos leva à perda desse perfil mais responsivo, com elevação da ECA e do receptor AT1, intensificando o quadro hipertensivo e a sensibilidade renal frente à ação da ANG II. Esses achados sustentam a hipótese de que os hormônios sexuais modulam tanto a reatividade vascular, como também o comportamento ingestivo e a resposta a mudança de balanço hidroeletrolíticos, como a privação hídrica, podendo contribuir para fenótipos diferentes entre machos e fêmeas da prole hipertensa (LEE et al., 2019).

Sobre o comportamento ingestivo, evidências sugerem que os hormônios sexuais femininos, em especial o estradiol (E2), exercem um papel modulador sobre o apetite ao sódio e a percepção sensorial do paladar. Em ratas SHR, o tratamento com E2 foi capaz de reduzir significativamente a ingestão voluntária de NaCl 0,3 M, efeito este associado a uma regulação negativa (downregulation) do mRNA para o receptor AT1 de ANG II no hipotálamo (PEREIRA JR. et al., 2022). Além dessa interferência nos mecanismos centrais do SRAA, o estradiol parece atuar na esfera hedônica do animal, diminuindo a palatabilidade de soluções salinas concentradas e aumentando as respostas de aversão ao sódio (PEREIRA JR. et al., 2023). Os achados reforçam que a proteção observada nas fêmeas contra o desenvolvimento da hipertensão pode estar ligada à capacidade do estrogênio de atenuar a busca por sal, tanto pela modulação de receptores centrais quanto pela alteração da percepção do prazer associado ao consumo de sódio.

As diferenças sexuais também são observadas no eixo SRAA. Em ratos, a atividade de renina plasmática (ARP) é diretamente proporcional à concentração plasmática de testosterona (RECKELHOFF, 2001). Em mulheres após a menopausa, a ARP é maior em comparação com o período pré-menopausa (KANG; MILLER, 2003). Assim, alterações na programação fetal da

prole, em especial sobre os mecanismos relacionados ao SRAA, podem aumentar a sensibilidade dos sistemas de regulação homeostática à ANG II e à aldosterona, o que poderia resultar, em princípio, em maior propensão ao desenvolvimento da HA em ratos e menor resistência aos estímulos pressores em ratas.

1.5 Influência do desafio metabólico na gestação e a consequência sobre a prole

Estudos epidemiológicos e experimentais demonstram que condições adversas durante o desenvolvimento intrauterino podem induzir alterações permanentes na estrutura e função de diversos sistemas fisiológicos, impactando no que é conhecido como programação fetal (FOWDEN, GIUSSANI E FORHEAD, 2006).

Isso ocorre como resposta adaptativa do feto aos estímulos como hipóxia, restrição nutricional, estresse materno e desequilíbrios hormonais, que tem como consequência a alteração da disponibilidade de nutrientes essenciais para o desenvolvimento saudável do feto. Essas modificações, embora adaptativas em curto prazo, podem expor o indivíduo a doenças metabólicas e cardiovasculares na vida adulta, incluindo HA e resistência à insulina, mesmo naqueles que apresentem peso corporal normal ao nascimento (MCMILLEN E ROBINSON, 2005; DA SILVA, 2022).

Ainda, estudos indicam que a restrição proteica materna (LANGLEY-EVANS; JACKSON, 1995) e a exposição intrauterina à angiotensina II (XUE et al., 2017) aumentam a sensibilidade pressora da prole, este último reforçando um papel da ANG II como modulador da programação fetal. Assim, fatores endócrinos e hemodinâmicos durante a gestação podem redefinir o controle homeostáticos, influenciando permanentemente o controle da pressão arterial e do balanço hidroeletrólítico ao longo da vida do indivíduo.

1.6 Privação hídrica como modelo experimental para induzir o apetite ao sódio (PH-RP)

A privação hídrica, quando associada à reidratação parcial (PH-RP), é amplamente utilizada como modelo experimental para induzir o apetite ao sódio. Durante o período de privação, o organismo responde à desidratação intracelular e extracelular com aumento da osmolalidade plasmática, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e

liberação de vasopressina. Após a reidratação com água, ocorre normalização da osmolalidade intracelular, mas a hipovolemia e a deficiência de sódio persistem. Esse estado estimula a ingestão específica de sal, já sem a presença de sede, permitindo investigar os mecanismos que controlam o apetite ao sódio (DE LUCA JR. et al., 2010).

Além disso, o protocolo PH-RP favorece o surgimento de um apetite ao sódio que se evidencia pelo consumo seletivo de soluções salinas e por uma mudança hedônica que torna concentrações, normalmente aversivas, de NaCl em altamente palatáveis. Tais respostas são sustentadas por circuitos encefálicos sensíveis à ANG II, especialmente por meio da ativação dos receptores AT1 e do aumento da expressão de c-Fos em áreas como o órgão subfornical e o núcleo da amígdala central. Com isso, o PH-RP se mostra um modelo eficaz para compreender como o sistema nervoso central integra sinais hormonais e hidroeletrolíticos na regulação do comportamento ingestivo (DE LUCA JR. et al., 2010).

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

O objetivo do presente estudo foi investigar o efeito da ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona materno, induzida pelo modelo 2-Rins-1-Clipe, sobre o comportamento ingestivo e parâmetros cardiovasculares da prole submetida ao teste de privação hídrica e reidratação parcial.

2.2 Objetivos específicos

- Acompanhar e classificar o desenvolvimento da hipertensão renovascular 2-Rins-1-Clipe nas matrizes
- Avaliar a ingestão de água e de NaCl 0,3 M em condições basais e após o protocolo PH-RP;

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 Animais

Foram utilizados ratos e ratas Wistar totalizando 5 machos e 8 fêmeas (matrizes) provenientes do Biotério Central da UFC, bem como a prole oriunda do acasalamento desses animais, 80 filhotes: 34 fêmeas e 46 machos, para a execução do presente estudo. Os animais foram mantidos no Laboratório de Neurofisiologia e Comportamento Ingestivo (LANCI-UFC) em caixas coletivas com cama de maravalha e/ou gaiolas metabólicas de aço inoxidável, com livre acesso à ração padrão para roedores (Nuvilab®, Quimtia, Brasil) e bebedouros contendo água e NaCl 0,3 M e permaneceram em ambiente climatizado (temperatura e umidade controlados), com ciclo claro-escuro de doze horas (luzes acesas às 7 h). Para acasalamento, as matrizes foram transferidas para o Biotério do Porangabuçu Prof. Eduardo Torres, após a confirmação da prenhez, as mesmas foram separadas em caixas individuais onde permaneceram até o desmame da prole. Os protocolos experimentais propostos foram aprovados pelo Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Ceará (CEUA – UFC), sob o protocolo 979670824.

3.2 Cirurgia para desenvolvimento da hipertensão renovascular 2R1C nas matrizes

As matrizes (150–180 g) foram anestesiadas com injeção intraperitoneal de cetamina (80 mg/kg; Dechra Brasil, Londrina, PR, Brasil) combinada com xilazina (5 mg/kg; Syntec do Brasil Ltda., Santana de Parnaíba, SP, Brasil), posicionadas em uma mesa cirúrgica e foi feita uma laparotomia objetivando a exposição do rim esquerdo. A artéria renal esquerda foi cuidadosamente isolada para a colocação de um clipe de prata (espessura de 0,25 mm e diâmetro interno de 0,2 mm) que ocasionou uma estenose parcial da artéria. Nas ratas com cirurgia fictícia (SHAM), o mesmo procedimento cirúrgico foi realizado, com exceção da inserção do clipe de prata. A incisão foi suturada e logo as ratas receberam uma injeção intramuscular de antibiótico (penicilinas – 24.000 UIs e estreptomicina/diidroestreptomicina – 10 mg; Pentabiótico veterinário – Zoetis, Campinas, SP, Brasil) e uma injeção subcutânea de analgésico/anti-inflamatório (cetoprofeno – 5 mg/kg; Agener União Saúde Animal, Embu-

Guaçu, SP, Brasil). Após a cirurgia, os animais foram colocados em caixas individuais com ração e água, onde permaneceram por cerca de três dias para recuperação do procedimento cirúrgico. No quarto dia, os animais retornaram para as suas devidas caixas coletivas.

3.3 Pletismografia de cauda para registro indireto da pressão arterial sistólica (PAS)

Após a cirurgia de 2R1C, ou da cirurgia fictícia no grupo SHAM, as matrizes foram alocadas em caixas coletivas e receberam água e ração *ad libitum* durante o período de 6 semanas (S), período definido para a evolução e estabelecimento da hipertensão. Durante esse tempo, as ratas tiveram a pressão arterial sistólica (PAS) monitorada semanalmente por meio do método indireto de pletismografia de cauda, utilizando o equipamento MRBP System (IITC Life Science).

A fim de reduzir o estresse, elas passaram por um período de 3 dias de adaptação antes do início dos registros, sendo expostas diariamente ao contensor por cerca de 15 minutos. No dia reservado para a realização da pletismografia, as ratas eram colocadas dentro da caixa térmica e aquecidas a 37° C, por 10 minutos, a fim de otimizar a detecção do pulso caudal pelo equipamento. Em seguida, o animal era colocado no contensor e posicionado na plataforma, onde o manguito de borracha era acoplado na porção proximal da cauda do animal e conectado ao esfigmomanômetro e programado para inflar e desinflar a cada 50 segundos. Um transdutor acoplado ao manguito registrava sinais e considerava como PAS a primeira pulsação detectada durante a desinflação. Cada animal foi submetido a quatro aferições consecutivas e a média desses valores foi adotada como medida final da PAS.

3.4 Divisão dos grupos experimentais

A classificação dos grupos experimentais das matrizes 2R1C foi determinado a partir de 3 critérios: acompanhamento da evolução da pressão arterial sistólica no decorrer de 6 semanas ≥ 170 mmHg, aferição direta da pressão arterial média ≥ 130 mmHg, medida realizada no dia da canulação da artéria femoral e relação do peso dos rins. $\geq 0,3$ e $\leq 0,8$. Aquela matriz que passou pela cirurgia 2R1C e foi registrado discreto aumento da pressão arterial por pletismografia, mas não satisfaz o critério determinado de valores de PAM e relação renal, foi

considerada 2R1CN e por fim este grupo deu origem a prole de rata não hipertensa (PRNH).
(Tabela 1)

Tabela 1 - Classificação das matrizes e grupos experimentais da prole

Grupos	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	Relação renal
SHAM (3)	≤150	<130	Entre 0,8 e 1
21RCH (2)	Entre 160 a 190	≥130	Entre 0,3 e 0,8
2R1CN (3)	Entre 150 e 170	<130	Entre 0,8 e 1

Fonte: autoria própria. Número de animais está descrito entre parênteses. A equação da relação renal está descrita no item 3.9. Legenda: 2R1CH – 2-rins-1-clipe hipertensa; 2R1CN – 2-rins-1-clipe normotensa.

3.5 Acasalamento e obtenção da prole

Ao final da 6ª semana de acompanhamento em que era realizado a pletismografia, as matrizes foram alocadas juntamente com os machos para acasalamento. Após a confirmação da prenhez, elas foram transferidas para caixas individuais até o final do período de gestação (21 dias) e de lactação (21 dias).

A partir dos acasalamentos, foram obtidos 87 animais, sendo eles:

- 11 machos e 7 fêmeas prole de matriz 2R1CH (PR-2R1C ♂ e ♀);
- 11 machos e 18 fêmeas prole de matriz 2R1CN (PRNH ♂ e ♀);
- 24 machos e 16 fêmeas prole de matriz SHAM (PR-SHAM ♂ e ♀).

Ao final do período de lactação, os filhotes foram separados das matrizes e passaram pelo procedimento de sexagem, onde foi observada a papila genital e distância anogenital, onde nos machos essa medida é maior quando em comparação com as fêmeas. Após sexagem, a prole separada em caixas coletivas (3 animais por caixa) com água e ração *ad libitum* até atingirem o peso indicado, entre 240-250 gramas, para o início do protocolo experimental.

3.6 Canulação da artéria femoral e medida dos parâmetros cardiovasculares

Os ratos foram anestesiados, como descrito acima, para a realização da canulação da artéria femoral para o registro direto da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC). A cânula consiste em um tubo de polietileno PE-10 soldado a um tubo de polietileno PE-50. A cânula foi preenchida com solução fisiológica estéril e, ao final da canulação, foi

exteriorizada e suturada na pele do dorso do animal. Após a cirurgia, os animais receberam uma injeção subcutânea de analgésico/anti-inflamatório (cetoprofeno 5mg/kg). No dia seguinte, a cânula inserida na artéria femoral foi conectada a um transdutor de pressão descartável (Stathan Gould) e acoplado através de cabo adaptador a um amplificador (Bridge Amp, ADInstruments) e a um sistema de aquisição de análise de dados (PowerLab ADInstruments). A PAM foi calculada a partir do sinal de pressão arterial pulsátil (PAP). A FC foi calculada como a frequência instantânea do sinal de PAP. As matrizes foram submetidas à canulação logo após o desmame dos filhotes, enquanto a prole passou pelo mesmo procedimento cirúrgico ao término dos protocolos experimentais (figura 2).

Figura 2 - Isolamento da artéria femoral esquerda. Procedimento realizado nas matrizes e prole



Fonte: acervo pessoal.

3.7 Mensuração da ingestão de água, NaCl 0,3 M e volume urinário

Após atingir o peso de 250g, a prole foi alocada em gaiolas metabólicas para adaptação por 5 dias. Em seguida, a ingestão de água, NaCl 0,3 M, ração, volume urinário e peso corporal foram mensurados pelo período de 13 dias, com exceção dos dias 8 e 11, em que deu-se início ao teste de privação hídrica e reidratação parcial. A ingestão diária foi calculada utilizando o delta dos valores de volume ou peso obtidos antes e após 24 horas.

$$\Delta = \text{Valor final} - \text{Valor inicial}$$

Os valores de peso corporal, ingestão de água, sódio, ração e excreção urinária foram representados como média da ingestão diária.

3.8 Teste de privação hídrica e reidratação parcial (PH-RP).

No 8º dia experimental, os animais foram divididos em dois grupos, sendo metade dos animais foram privados de líquidos (água e NaCl 0,3 M) por 24 h, enquanto a outra metade permaneceu com acesso aos líquidos. No 9º dia experimental, todos tiveram a ração removida e um bebedouro graduado contendo água foi ofertado aos animais por 2 h, para a reidratação parcial e indução do apetite ao sódio (protocolo PH-RP). Então, um bebedouro graduado adicional, contendo NaCl 0,3 M foi ofertado aos animais por 2 h, e a ingestão de NaCl 0,3 M e água foram medidas (teste da ingestão hidromineral). No 11º dia experimental, realizou-se o contrabalanceamento, em que os animais privados de líquidos no 8º dia tiveram acesso normal aos líquidos e vice-versa.

3.9 Eutanásia e análise dos rins

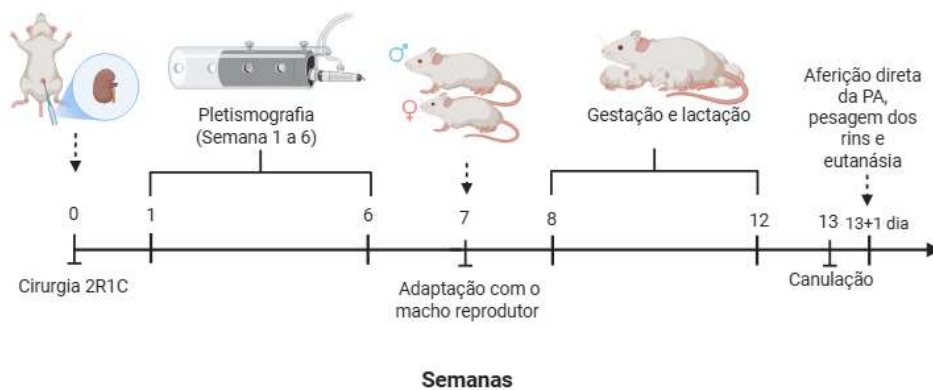
Terminados os experimentos, os animais foram anestesiados com cetamina e xilazina como descrito acima e eutanasiados por exsanguinação a partir de uma secção atrial. As matrizes 2R1C tiveram os rins removidos para o procedimento de confirmação da atrofia do rim clipado e a hipertrofia do rim contralateral e cálculo da relação renal em que é feita a divisão do peso do rim esquerdo sobre o peso do rim direito (Smith and Bishop, 1986)

$$Relação\ renal = \frac{RE}{RD}$$

3.10 Desenho experimental

Na figura 3 está representado o protocolo experimental desenvolvido com as matrizes.

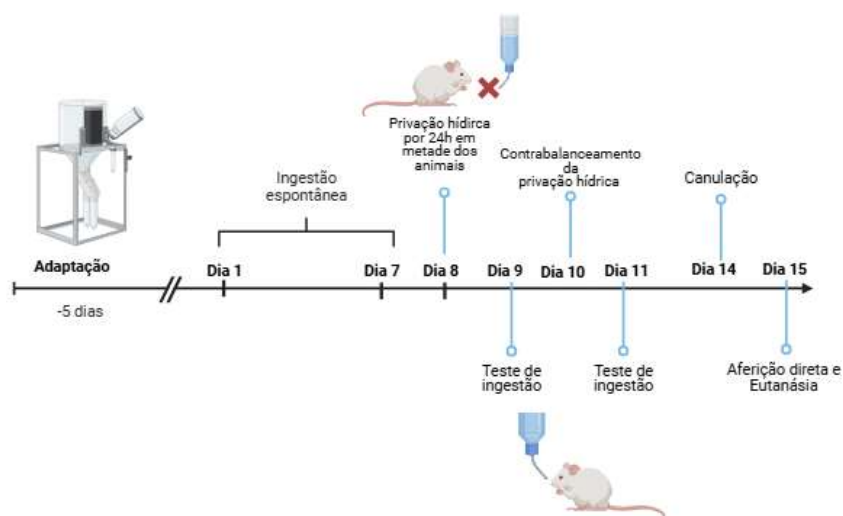
Figura 3 - Esquema representando a linha do tempo do protocolo experimental realizado nas matrizes dos grupos SHAM, 2R1CH e 2R1CN



Fonte: Autoria própria

Na figura está representado o protocolo experimental desenvolvido com a prole.

Figura 4 - Esquema representando a linha do tempo do protocolo experimental realizado na prole oriunda do acasalamento das matrizes



Fonte: Autoria própria.

3.11 Análise estatística e apresentação dos resultados

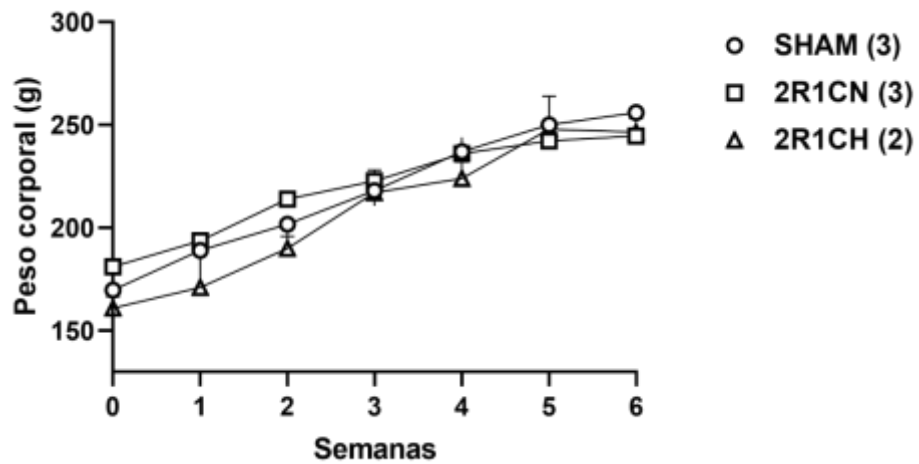
Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM) e representados em gráficos e tabelas. A normalidade de distribuição dos dados foi feita por meio do teste Shapiro-Wilk. O teste de variância ANOVA (uma ou duas vias), associado com o pós-teste de Bonferroni, Kruskal-Wallis ou teste t de Student foram utilizados quando apropriados. Para todos os testes realizados, foi considerado o nível de significância o valor de $p < 0,05$.

4. Resultados

4.1 Peso corporal das matrizes 2R1CH, 2R1CN e SHAM durante o período de 6 semanas de desenvolvimento da hipertensão renovascular 2R1C

Não foram observadas diferenças no peso corporal das matrizes entre os grupos 2R1CH, 2R1CN e SHAM ($p > 0,05$), desde a realização da cirurgia para a indução da hipertensão renovascular (2R1C) até o final do período de acompanhamento. conforme apresentado na figura 5.

Figura 5 - Peso corporal das matrizes no decorrer de 6 semanas após a cirurgia

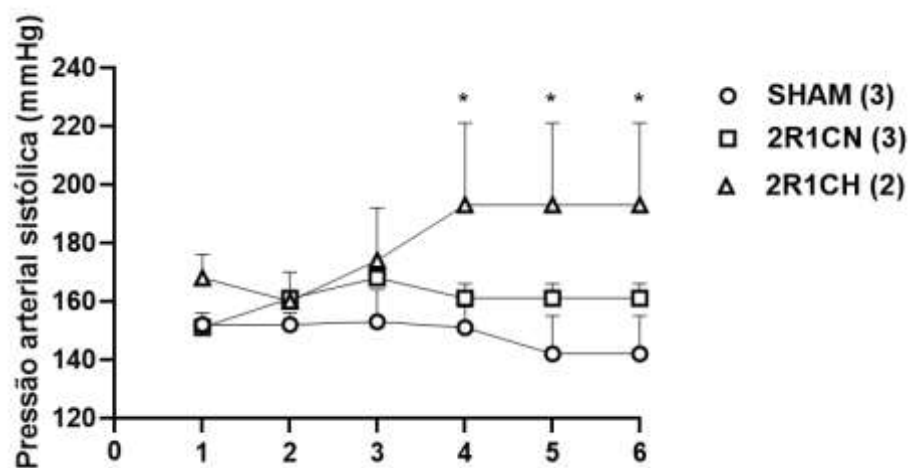


Fonte: Autoria própria. Valores são apresentados como média \pm EMP; número de animais está representado entre parênteses. Teste ANOVA de uma via seguido do pós-teste de Bonferroni; Legenda: 2R1CH – 2-rins-1-clipe hipertensa; 2R1CN – 2-rins-1-clipe normotensa. * $p < 0,05$

4.2 Pressão arterial sistólica (PAS) das matrizes 2R1C e SHAM durante o período de 6 semanas de desenvolvimento da hipertensão renovascular 2R1C

O grupo 2R1CH apresentou PAS significativamente maior a partir da 4^a semana de registro (S4: 193 ± 28 mmHg; S5: 193 ± 28 mmHg; S6: 193 ± 28 mmHg; $p < 0,05$) em comparação ao grupo SHAM (S4: 151 ± 7 mmHg; S5: 142 ± 13 mmHg; S6: 142 ± 13 mmHg). Entretanto, não houve diferença de PAS quando comparado a 2R1CN (S4: 161 ± 5 mmHg; S5: 161 ± 5 mmHg; S6: 161 ± 5 mmHg) (figura 6).

Figura 6 - Registro semanal PAS por pletismografia de cauda

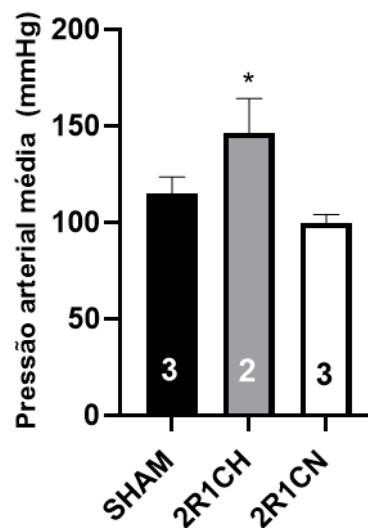


Fonte: Autoria própria. Valores são apresentados como média \pm EMP; Número de animais está representado entre parênteses. Teste ANOVA de uma via seguido do pós-teste de Bonferroni; * $p < 0,05$. Legenda: 2R1CH – 2-rins-1-clipe hipertensa; 2R1CN – 2-rins-1-clipe normotensa.

4.4 Pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) das matrizes 2R1C e SHAM

A pressão arterial média do grupo 2R1CH (146 ± 12 mmHg) estava significativamente aumentada em relação ao grupo 2R1CN (99 ± 2 mmHg; $p < 0,05$). Entretanto, não houve diferença quando comparou-se com SHAM (115 ± 5 mmHg), como demonstrado na figura 7.

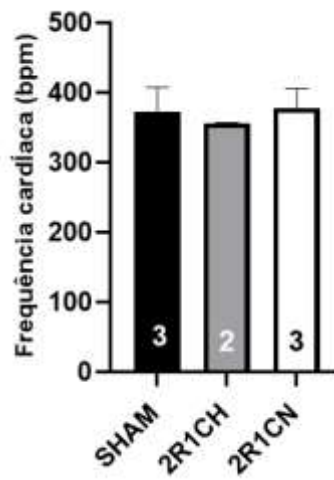
Figura 7- Pressão arterial média das matrizes



Fonte: Autoria própria. Valores apresentados em média \pm EPM. Número de animais está representado dentro das barras. Teste Kruskal-Wallis. * $p < 0,05$.
Legenda: 2R1CH – 2-rins-1-clipe hipertensa; 2R1CN – 2-rins-1-clipe normotensa.

Não foi observada diferença estatística na frequência cardíaca em nenhum dos grupos, SHAM: 373 ± 34 bpm; 2R1CH: 356 ± 1 bpm, e 2R1CN: 378 ± 27 bpm, conforme demonstrado na figura 8.

Figura 8 - Frequência cardíaca das matrizes

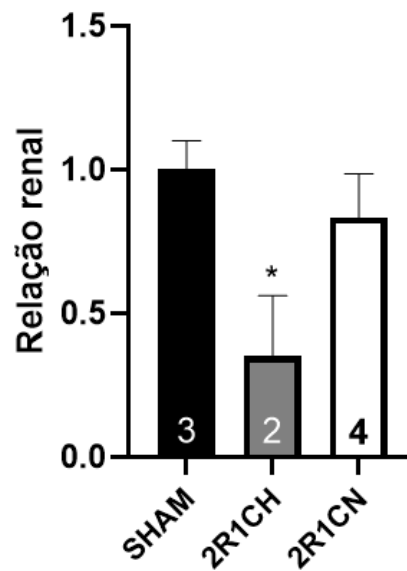


.Fonte: Autoria própria. Valores apresentados em média \pm EPM. Número de animais está representado dentro das barras. Teste Kruskal-Wallis. * $p < 0,05$
Legenda: 2R1CH – 2-rins-1-clipe hipertensa; 2R1CN – 2-rins-1-clipe normotensa.

4.5 Relação renal (peso rim esquerdo/rim direito) das matrizes 2R1C e SHAM

Houve uma redução da relação renal no grupo 2R1CH ($0,3 \pm 0,1$; $p < 0,05$) em comparação ao grupo SHAM ($1 \pm 0,05$). Entretanto não houve diferença nas médias em relação a 2R1CN ($0,8 \pm 0,08$) (Figura 9).

Figura 9- Relação renal nas matrizes

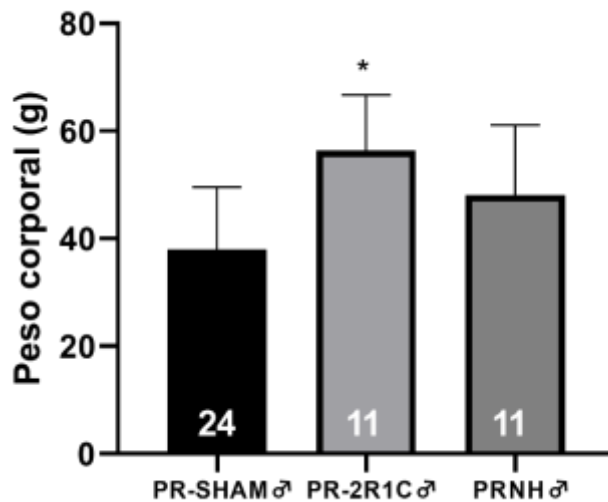


Fonte: Autoria própria. Valores apresentados em média \pm EPM. Número de animais está representado dentro das barras. Teste Kruskal-Wallis $*p < 0,05$. Legenda: 2R1CH – 2-rins-1-clipe hipertensa; 2R1CN – 2-rins-1-clipe normotensa.

4.6 Peso corporal da prole ao desmame

Aos 21 dias de idade, o grupo de machos PR-2R1C ($56,4 \pm 3$ g) apresentou maior peso em relação ao grupo PR-SHAM ($38,0 \pm 2$ g; $p < 0,05$). Por outro lado, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos PRNH ($48,1 \pm 3,9$ g) e PR-SHAM, assim como entre PR-2R1C e PRNH ($48,1 \pm 3,9$) (Figura 10).

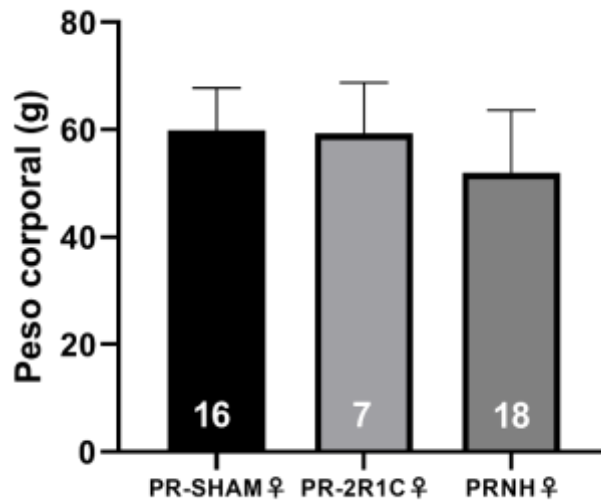
Figura 10 - Peso corporal ao desmame da prole macho



Fonte: Autoria própria. Número de animais estão representados dentro das barras. Teste ANOVA de uma via seguido de Bonferroni $*p < 0,05$. PR-SHAM – Prole de rata SHAM; PR-2R1C- prole de rata 2R1C hipertensa; PRNH- prole de rata não hipertensa.

Na prole fêmea, não foi observada diferença estatística entre os grupos PR-2R1C (59 ± 3 g) PRNH (51 ± 2 g), PR-SHAM (59 ± 2 g) (Figura 11).

Figura 11- Peso corporal ao desmame da prole fêmea

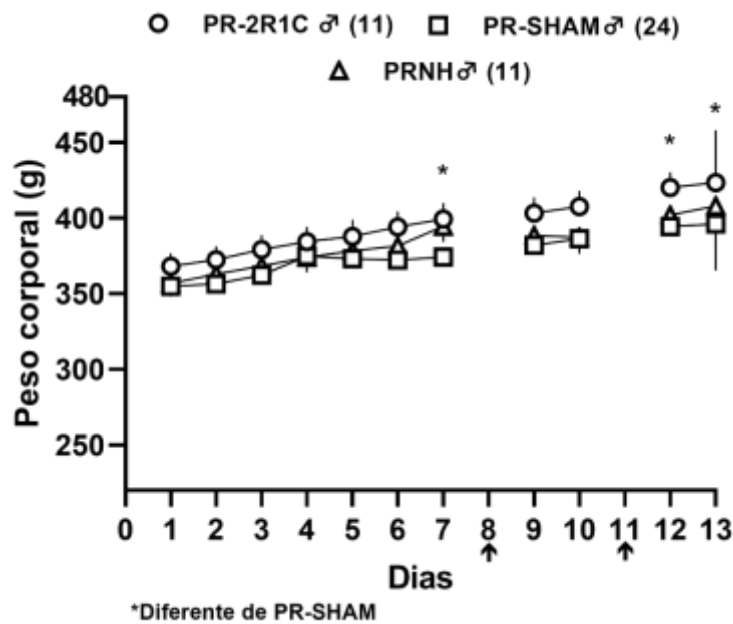


Fonte: Autoria própria. Número de animais estão representados dentro das barras. Teste ANOVA de uma via seguido de Bonferroni $*p < 0,05$. PR-SHAM – Prole de rata SHAM; PR-2R1C- prole de rata 2R1C hipertensa; PRNH- prole de rata não hipertensa.

4.7 Peso corporal da prole macho e fêmea

Durante os registros realizados em que os animais estavam alocados nas gaiolas metabólicas, tratando-se da prole machos, o grupo PR-2R1C apresentou maior peso corporal no dia 7, dia 12 e dia 13 (Dia 7: 399 ± 10 g; dia 12: 420 ± 10 g; dia 13: 423 ± 10 g) em relação ao grupo PRS (dia 7: 374 ± 3 g; dia 12: 394 ± 3 g; dia 13: 396 ± 3 g; $p < 0,05$) (Figura 12). O grupo PRNH não apresentou diferença estatística em relação aos demais grupos. Na tabela 2 estão descritos os valores do peso corporal dos grupos ao longo dos dias de registro.

Figura 12- Peso corporal diário da prole macho



Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está representado entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. $*p < 0,05$. As setas (dia 8 e 11) indicam os dias em que foram realizados os testes de privação. Legenda: PR-SHAM – prole de rata normotensa; PR-2R1C- prole de rata 2R1C; PRNH- prole de rata não hipertensa.

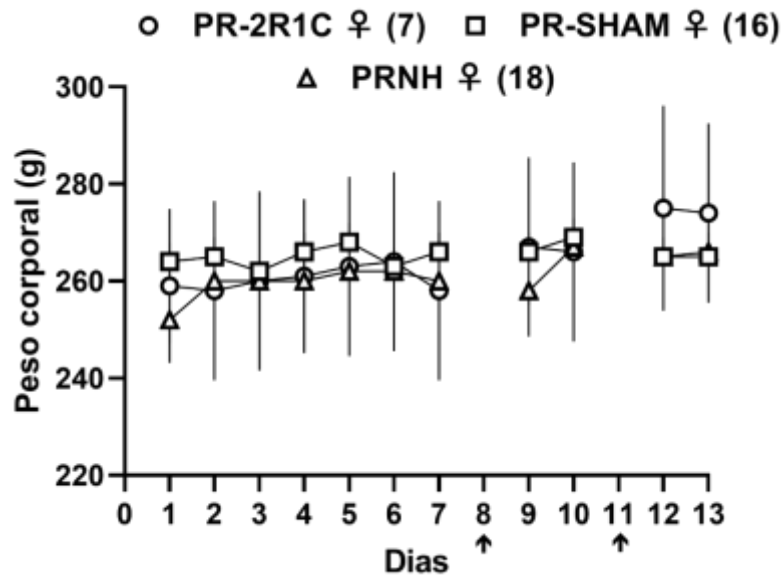
Tabela 2- Valores de peso corporal diário (g) da prole macho

Dia	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12	13
PR-2R1C (11)	368 ± 8	372 ± 9	379 ± 9	384 ± 10	387 ± 11	394 ± 10	400 ± 10 *	403 ± 10	407 ± 10	420 ± 10 *	423 ± 10 *
PR- SHAM (24)	354 ± 5	356 ± 5	362 ± 4	374 ± 5	373 ± 4	372 ± 4	374 ± 3	382 ± 4	386 ± 4	394 ± 3	396 ± 3
PRNH (11)	356 ± 9	362 ± 9	368 ± 10	373 ± 10	378 ± 10	381 ± 10	394 ± 10	388 ± 10	387 ± 10	401 ± 12	408 ± 13

Fonte: Autoria própria. Valores representados como média ± EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. * $p < 0,05$. Legenda: PR-SHAM – prole de rata SHAM; PR-2R1C- prole de rata 2R1C hipertensa; PRNH- prole de rata não hipertensa

Para os grupos das fêmeas, não foram observadas diferenças estatísticas significativas (Figura 13). Os dados de média de peso dos grupos PR-2R1C, PR-SHAM e PRNH estão descritos na tabela 3.

Figura 13- Peso corporal diário da prole fêmea



Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. $*p < 0,05$. As setas (dia 8 e 11) indicam os dias em que foram realizados os testes de privação. Legenda: PR-SHAM – prole de rata SHAM; PR-2R1C- prole de rata 2R1C hipertensa; PRNH- prole de rata não hipertensa.

Tabela 3. Peso corporal diário (g) da prole fêmea

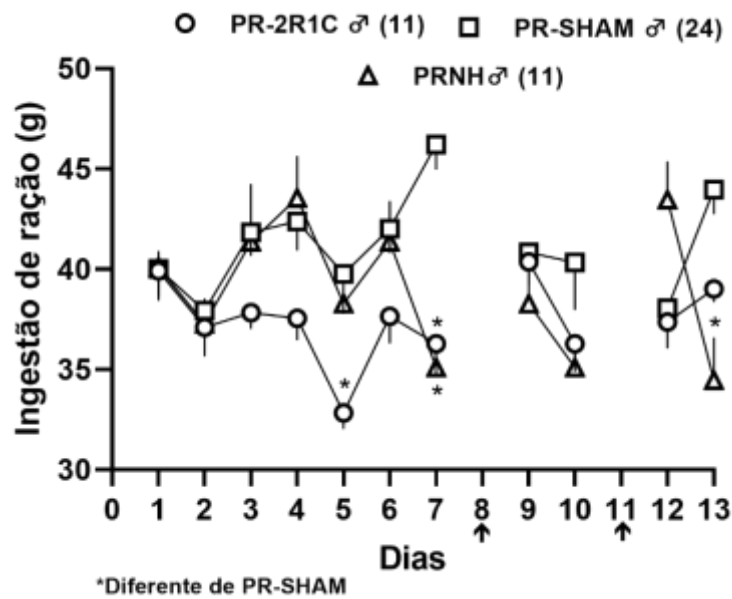
Dia	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12	13
PR-2R1C (7)	259 ± 6	258 ± 7	260 ± 7	261 ± 6	263 ± 7	264 ± 7	258 ± 7	267 ± 7	266 ± 7	275 ± 8	274 ± 7
PR-SHAM (16)	264 ± 4	265 ± 4	262 ± 4	266 ± 4	268 ± 4	263 ± 4	266 ± 4	266 ± 4	269 ± 4	265 ± 4	265 ± 5
PRNH (18)	252 ± 5	260 ± 2	260 ± 2	260 ± 2	262 ± 2	262 ± 2	260 ± 2	258 ± 3	267 ± 2	265 ± 2	266 ± 2

Fonte: Autoria própria. Valores representados como média ± EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. Legenda: PR-SHAM – prole de rata SHAM; PR-2R1C- prole de rata 2R1C hipertensa; PRNH- prole de rata não hipertensa

4.8 Ingestão diária de ração da prole macho e fêmea

A análise estatística por ANOVA de duas vias verificou que os animais dos grupos de machos PR-2R1C ($36,27 \pm 1$ g) ingeriram menos ração no dia 5 em comparação ao grupo PR-SHAM (46 ± 1 g; $p < 0,05$). No dia 7, persistiu o menor consumo dos grupos PR-2R1C (39 ± 1 g) e o grupos de machos PRNH (34 ± 2 g; $p < 0,05$) ingeriu menos ração em relação a PR-SHAM (43 ± 1 g). Na tabela 4 estão descritas as médias dos valores de ingestão ao longo de 13 dias. (Figura 14)

Figura 14- Ingestão diária de ração da prole macho



Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está representado entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. $*p < 0,05$. As setas (dia 8 e 11) indicam os dias em que foram realizados os testes de privação. Legenda: PR-SHAM – prole de rata SHAM; PR-2R1C- prole de rata 2R1C hipertensa; PRNH- prole de rata não hipertensa

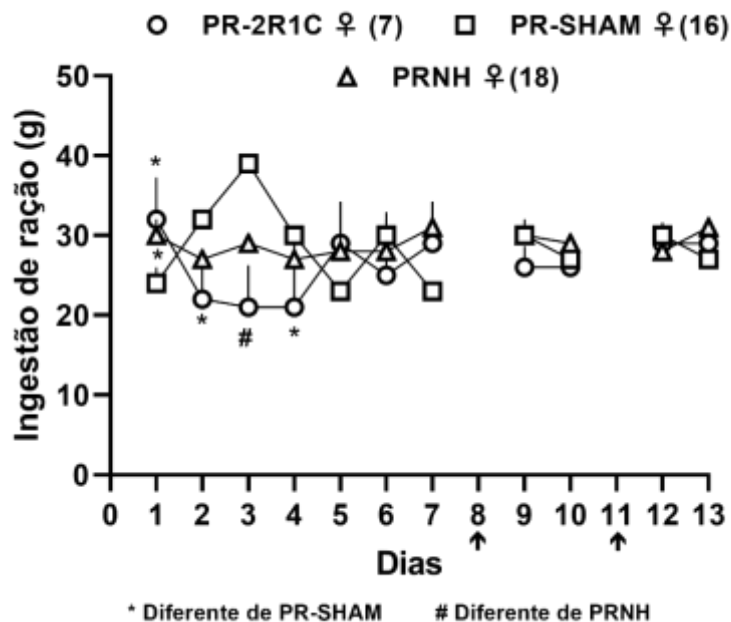
Tabela 4. Ingestão diária de ração (g) da prole macho

Dia	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12	13
PR-2R1C (11)	39 ± 1	37 ± 1	37 ± 1	38 ± 1	37 ± 1*	37 ± 1	36 ± 1*	40 ± 1	36 ± 1	37 ± 1	39 ± 1*
PR-SHAM (24)	40 ± 1	37 ± 1	41 ± 1	42 ± 1	40 ± 2	42 ± 1	46 ± 1*	40 ± 1	40 ± 2	38 ± 1	43 ± 1
PRNH (11)	40 ± 1	37 ± 1	41 ± 1	43 ± 2	38 ± 1	41 ± 2	35 ± 1	38 ± 1	35 ± 1	43 ± 2	34 ± 2

Fonte: Autoria própria. Valores representados como média ± EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. * $p < 0,05$. As setas (dia 8 e 11) indicam os dias em que foram realizados os testes de privação. Legenda: PR-SHAM – prole de rata sham; PR-2R1C- prole de rata 2R1C hipertensa; PRNH- prole de rata não hipertensa.

Para as fêmeas, a análise feita por ANOVA de duas vias verificou que o grupo PR-2R1C e PRNH ingeriram quantidade significativamente maior de ração em relação a PR-SHAM no dia 1 (PR-2R1C: 32 ± 2 g; PRNH: 30 ± 2 g PR-SHAM: 24 ± 2 g; $p < 0,05$). Já no dia 2, o grupo PR-2R1C (22 ± 2 g) ingeriu menos ração do que PR-SHAM (27 ± 1 g). No dia 3, o grupo PR-2R1C (21 ± 2 g) ingeriu menos ração em relação ao grupo PRNH (29 ± 1 g). No dia 4, o grupo PR-2R1C (21 ± 3 g) ingeriu menos ração em relação ao grupo PR-SHAM (30 ± 1 g) (figura 15). Os valores das médias de ingestão estão apresentados na tabela 5.

Figura 15- Ingestão diária de ração da prole fêmea



Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. $*p < 0,05$ *Diferente de PR-SHAM. #Diferente de PRNH. As setas (dia 8 e 11) indicam os dias em que foram realizados os testes de privação. PR-SHAM – Prole de rata sham; PR-2R1C - prole de rata hipertensa; PRNH- prole de rata não hipertensa.

Tabela 5. Ingestão diária de ração (g) da prole fêmea

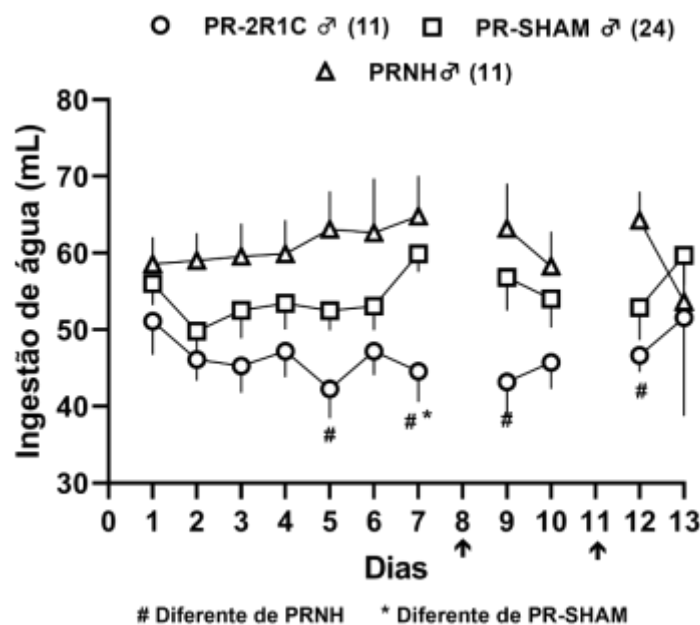
Dia	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12	13
PR-2R1C (7)	32 ± 2 *	22 ± 2*	21 ± 2#	21 ± 3*	29 ± 2	25 ± 3	29 ± 2	26 ± 1	26 ± 1	29 ± 1	29 ± 1
PR-SHAM (16)	24 ± 2	32 ± 1	26 ± 1	30 ± 1	23 ± 1	31 ± 2	27 ± 1	31 ± 1	27 ± 1	30 ± 1	27 ± 1
PRNH (18)	30 ± 2*	27 ± 1	29 ± 1	27 ± 1	28 ± 1	28 ± 1	31 ± 1	30 ± 2	29 ± 1	28 ± 1	31 ± 1

Fonte autoria própria. Valores representados como média ± EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. *Diferente de PR-SHAM. #Diferente de PRNH. Legenda: PR-SHAM – prole de rata sham; PR-2R1C - prole de rata hipertensa; PRNH- prole de rata não hipertensa.

4.9 Ingestão diária de água da prole macho e fêmea

Para a ingestão diária de água da prole macho, no dia 5 o grupo PR-2R1C (42 ± 3 mL) ingeriu menos água em relação ao grupo PRNH (63 ± 5 mL; $p < 0,05$), essa diferença se repetiu no dia 7 (44 ± 3 mL vs. 64 ± 5 mL), 9 (43 ± 4 vs. 63 ± 5 mL) e 12 (46 ± 2 vs. 64 ± 3 mL). Ademais, o grupo PR-2R1C também ingeriu mais água em relação ao grupo PR-SHAM (59 ± 2 mL) no dia 7, como demonstrado na figura 16 e na tabela 6.

Figura 16. Ingestão diária de água da prole macho.



Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. * $p < 0,05$ *Diferente de PR-SHAM. #Diferente de PRNH. As setas (dia 8 e 11) indicam os dias em que foram realizados os testes de privação. As setas (dia 8 e 11) indicam os dias em que foram realizados os testes de privação. Legenda: PR-SHAM – prole de rata sham; PR-2R1C prole de rata 2R1C hipertensa; PRNH- prole de rata não hipertensa.

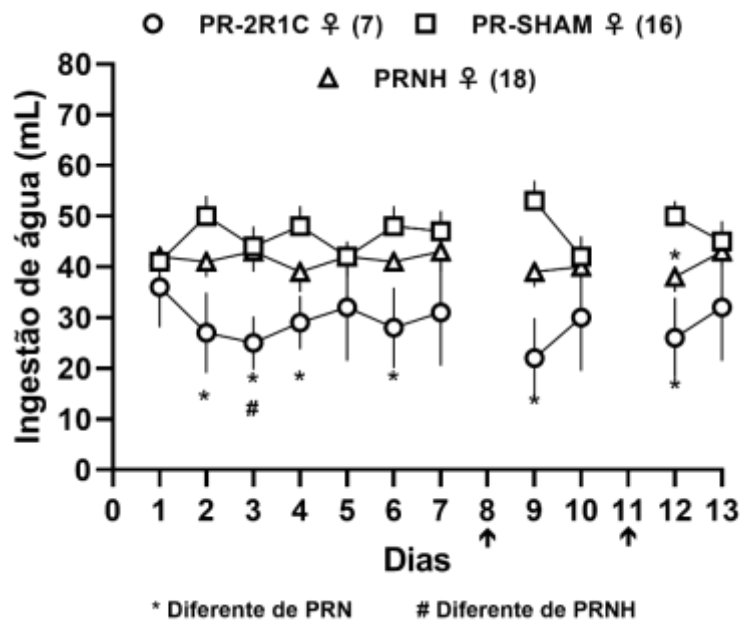
Tabela 6. Ingestão diária de água (mL) da prole macho

Dia	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12	13
PR-2R1C (11)	51 ± 4	46 ± 2	45 ± 3	47 ± 3	42 ± 3#	47 ± 3	44 ± 3*#	43 ± 4#	45 ± 3	46 ± 2#	39 ± 1
PR-SHAM (24)	56 ± 3	49 ± 3	52 ± 3	53 ± 3	52 ± 2	53 ± 3	59 ± 2	56 ± 4	54 ± 3	52 ± 4	43 ± 1
PRNH (11)	58 ± 3	59 ± 3	59 ± 4	59 ± 4	63 ± 4	62 ± 7	64 ± 5	63 ± 5	58 ± 4	64 ± 3	34 ± 2

Fonte: Autoria própria. Valores representados como média ± EPM. O número de animais está descrito entre parênteses. * Diferente dos demais grupos. #Diferente de PRNH. Legenda: PR- SHAM– prole de rata sham; PR-2R1C- prole de rata 2R1C; PRNH- prole de rata não hipertensa

Para a prole fêmea, o grupo PR-2R1C apresentou menor ingestão de água ($p < 0,05$) no dia 2 (27 ± 3 mL), dia 3 (25 ± 2 mL), dia 4 (29 ± 2 mL), dia 6 (28 ± 3 mL), dia 9 (22 ± 3 mL) e dia 12 (26 ± 3 mL) em relação ao grupo PR-SHAM (dia 2- 50 ± 4 mL; dia 3- 44 ± 4 mL; dia 4- 48 ± 4 mL; dia 6- 48 ± 4 mL; dia 9- 53 ± 4 mL e dia 12- 50 ± 3 mL), e no dia 3 também foi inferior a PRNH (43 ± 4 mL) como demonstrado na figura 17. Os dados das médias de ingestão de água estão apresentados na tabela 7.

Figura 17- Ingestão diária de água da prole fêmea



Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. $p < 0,05$ *Diferente de PR-SHAM. #Diferente de PRNH. As setas (dia 8 e 11) indicam os dias em que foram realizados os testes de privação. As setas (dia 8 e 11) indicam os dias em que foram realizados os testes de privação. PR-SHAM – Prole de rata sham; PR-2R1C- prole de rata 2R1C; PRNH- prole de rata não hipertensa.

Tabela 7. Ingestão diária de água (mL) da prole fêmea

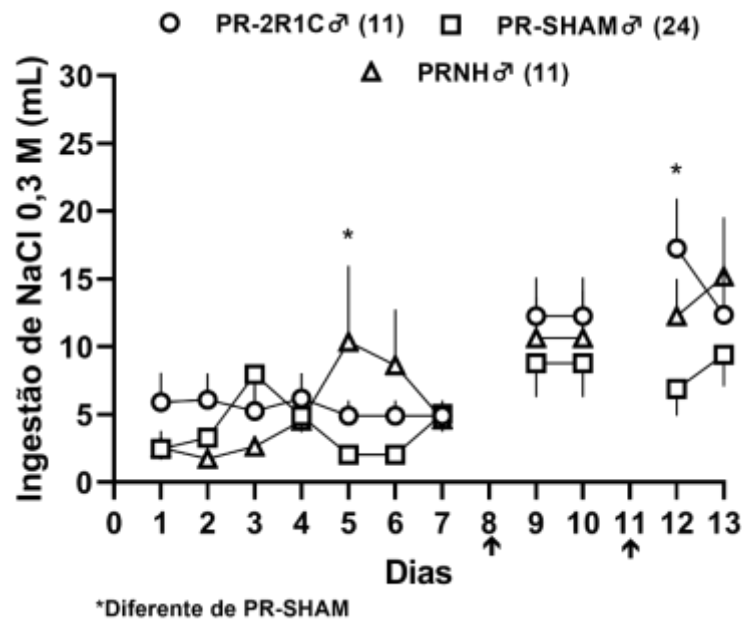
Dia	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12	13
PR-2R1C (7)	36 ± 3	27 ± 3	25 ± 2	29 ± 2	32 ± 4	28 ± 3	31 ± 4	22 ± 3	30 ± 4	26 ± 3	32 ± 4
PR-SHAM (16)	41 ± 3	50 ± 4	44 ± 4	48 ± 4	42 ± 3	48 ± 4	47 ± 4	53 ± 4	42 ± 4	50 ± 3	45 ± 4
PRNH (18)	42 ± 3	41 ± 3	43 ± 4	39 ± 4	42 ± 4	41 ± 2	43 ± 4	39 ± 3*	40 ± 3	38 ± 3	43 ± 3*

Fonte: Autoria própria. Valores representados como média ± EPM. Número de animais está representado entre parênteses. *Diferente de PR-SHAM. #Diferente de PRNH. Legenda: PR-SHAM – prole de rata SHAM; PR-2R1C- prole de rata 2R1C; PRNH- prole de rata não hipertensa

4.10 Ingestão diária de NaCl 0,3 M da prole macho e fêmea

Para a prole macho, o grupo PRNH ingeriu mais NaCl 0,3 M no dia 5 (10 ± 5) em relação a PR-SHAM (6 ± 2 mL; $p < 0,05$). No dia 12, o grupo PR-2R1C (17 ± 3 mL) ingeriu mais NaCl 0,3 M em relação a PR-SHAM (6 ± 1 mL) como demonstrado na figura 18. Os valores das médias estão descritos na tabela 8 .

Figura 18- Ingestão diária de NaCl 0,3M da prole macho



Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. $p < 0,05$ *Diferente de PR-SHAM. #Diferente de PRNH. As setas (dia 8 e 11) indicam os dias em que foram realizados os testes de privação. PR-SHAM – Prole de rata sham; PR-2R1C - prole de rata 2r1c; PRNH- prole de rata não hipertensa.

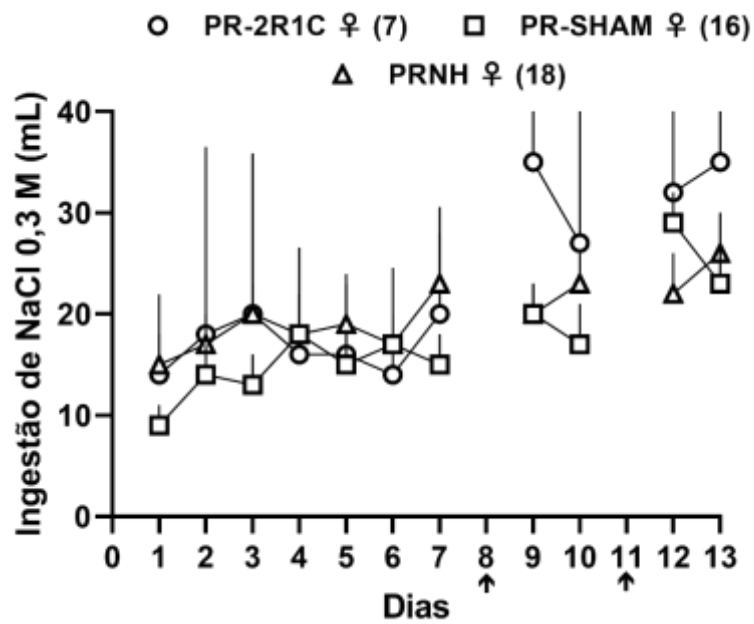
Tabela 8. Ingestão diária de NaCl 0,3 M (mL) da prole macho

Dia	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12	13
PR-2R1C (11)	5 ± 2	6 ± 1	5 ± 1	6 ± 1	4 ± 1	4 ± 1	4 ± 1	12 ± 2	12 ± 2	17 ± 3*	12 ± 3
PR-SHAM (24)	2 ± 1	3 ± 1	7 ± 2	4 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	5 ± 1	8 ± 2	8 ± 2	6 ± 1	9 ± 2
PRNH (11)	2 ± 1	1 ± 0,4	2 ± 1	4 ± 1	10 ± 5*	8 ± 4	4 ± 1	10 ± 3	10 ± 3	12 ± 2	15 ± 4

Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média ± EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. * Diferente dos demais grupos Legenda: PR-SHAM – prole de rata sham; PR-2R1C- prole de rata 2R1C; PRNH- prole de rata não hipertensa.

Para os grupos de prole fêmea PR-2R1C, PR-SHAM e PRNH não foi observado diferença estatística, como demonstrado na figura 19. Os valores das médias de ingestão estão descritos na tabela 9.

Figura 19 - Ingestão diária de NaCl 0,3M da prole fêmea



Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. * $p < 0,05$. As setas (dia 8 e 11) indicam os dias em que foram realizados os testes de privação. PR-SHAM – Prole de rata sham; PR-2R1C- prole de rata 2R1C; PRNH- prole de rata não hipertensa

Tabela 9. Ingestão diária de NaCl 0,3 M (mL) da prole fêmea

Dia	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12	13
PR-2R1C (7)	14 ± 3	18 ± 7	20 ± 6	16 ± 4	16 ± 3	14 ± 4	20 ± 4	35 ± 6	27 ± 5	32 ± 4	35 ± 4
PR-SHAM (16)	9 ± 2	14 ± 3	13 ± 3	18 ± 4	15 ± 3	17 ± 3	15 ± 3	20 ± 3	17 ± 4	29 ± 3	23 ± 4
PRNH (18)	14 ± 3	17 ± 3	20 ± 3	18 ± 4	19 ± 4	16 ± 3	23 ± 5*	20 ± 3	23 ± 3	22 ± 4	26 ± 4

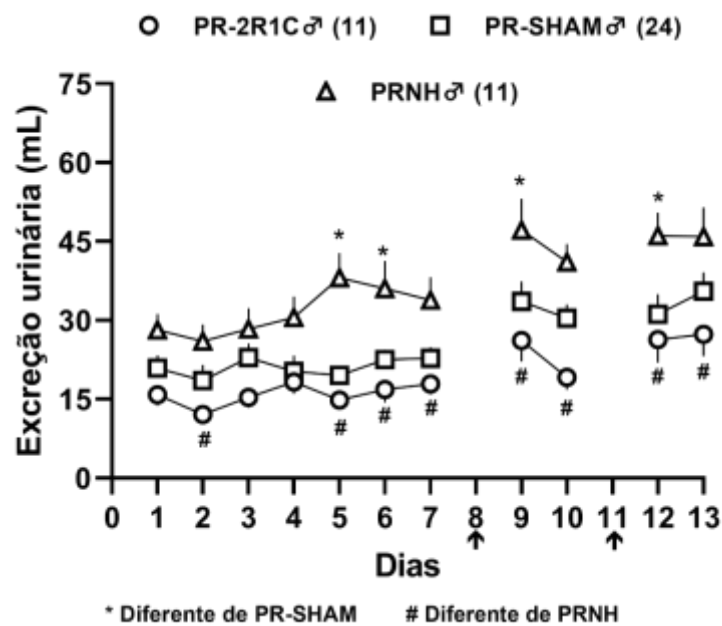
Fonte: Autoria própria. Valores representados como média ± EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. Legenda: PR-SHAM – prole de rata normotensa; PR-2R1C- prole de rata 2R1C; PRNH- prole de rata não hipertensa

4.11 Excreção urinária diária da prole macho e fêmea

Foi observado que os machos do grupo PR-2R1C excretaram menor volume de urina nos dias 2 (12 ± 1 mL), 5 (14 ± 1 mL), 6 (16 ± 2 mL), 7 (17 ± 2 mL), 9 (26 ± 4 mL), 10 (19 ± 2 mL), 12 (26 ± 4 mL) e 13 (27 ± 4 mL) em relação ao grupo PRNH (Dia 2- 26 ± 3 mL; dia 5- 38 ± 4 mL; dia 6- 35 ± 5 mL; dia 7- 33 ± 4 mL; dia 9- 47 ± 5 mL; dia 10- 41 ± 3 mL; dia 12- 46 ± 4 mL e dia 13- 45 ± 5 mL; $p < 0,05$). (Figura 20)

Ademais, nos dias 5, 6, 9 e 12 os animais do grupo PRNH excretaram maior volume de urina em relação ao grupo PR-SHAM (dia 5- 19 ± 1 mL; dia 6- 22 ± 1 mL; dia 9- 47 ± 5 mL e dia 12- 31 ± 3 mL). Os valores das médias estão apresentados na tabela 10.

Figura 20- Excreção urinária diária da prole macho



Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está representado entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. $p < 0,05$ *Diferente de PR-SHAM. #Diferente de PRNH. As setas (dia 8 e 11) indicam os dias em que foram realizados os testes de privação. PR-SHAM – Prole de rata sham; PR-2R1C- prole de rata 2R1C; PRNH- prole de rata não hipertensa.

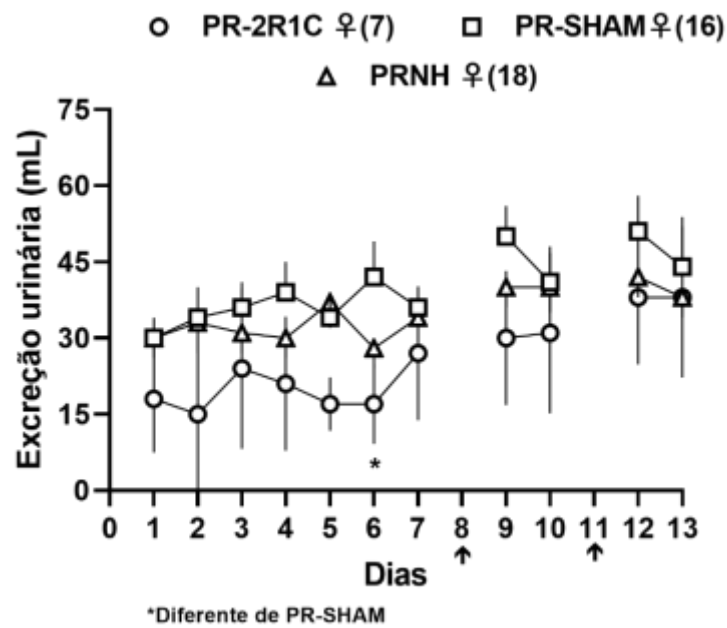
Tabela 10. Excreção urinária diária (mL) da prole macho

Dia	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12	13
PR-2R1C (11)	15 ± 2	12 ± 1#	15 ± 2	18 ± 2	14 ± 1#	16 ± 2#	17 ± 2#	26 ± 4#	19 ± 2 #	26 ± 4#	27 ± 4#
PR-SHAM (24)	20 ± 2	18 ± 3	22 ± 2	20 ± 3	19 ± 1	22 ± 1	22 ± 2	33 ± 3	30 ± 2	31 ± 3	35 ± 3
PRNH (11)	28 ± 3	26 ± 3	28 ± 3	30 ± 4	38 ± 4*	35 ± 5*	33 ± 4	47 ± 5*	41 ± 3	46 ± 4*	45 ± 5

Fonte: autoria própria. Dados apresentados por média ± EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. Legenda: PR-SHAM – prole de rata sham; PR-2R1C - prole de rata 2R1C; PRNH- prole de rata não hipertensa

Nos grupos das fêmeas foi observada uma menor excreção do grupo PR-2R1C (17 ± 3 mL) apenas no dia 6, em relação a PR-SHAM (42 ± 7 mL) como apresentado na figura 21. Os valores das médias de volume de excreção urinária estão descritos na tabela 11.

Figura 21- Excreção urinária diária da prole fêmea



Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. * $p < 0,05$ *Diferente de PR-SHAM. As setas (dia 8 e 11) indicam os dias em que foram realizados os testes de privação. PR-SHAM – Prole de rata sham; PR-2R1C- prole de rata 2R1C; PRNH- prole de rata não hipertensa

Tabela 11. Excreção urinária diária (mL) da prole fêmea

Dia	1	2	3	4	5	6	7	9	10	12	13
PR-2R1C (7)	18 ± 4	15 ± 6	24 ± 6	21 ± 5	17 ± 2	17 ± 3*	27 ± 5	30 ± 4	31 ± 6	38 ± 5	38 ± 6
PR-SHAM (16)	30 ± 4	34 ± 6	36 ± 5	39 ± 6	34 ± 5	42 ± 7	36 ± 4	50 ± 6	41 ± 7	51 ± 7	44 ± 8
PRNH (18)	30 ± 4	33 ± 6	31 ± 4	30 ± 4	37 ± 5	28 ± 4	34 ± 5	40 ± 4	40 ± 5	42 ± 4	38 ± 4

Fonte: autoria própria. Dados apresentados por média ± EPM. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni Número de animais está descrito entre parênteses. *Diferente de PR-SHAM Legenda: PR-SHAM – prole de rata SHAM; PR-2R1C- prole de rata 2R1C; PRNH- prole de rata não hipertensa

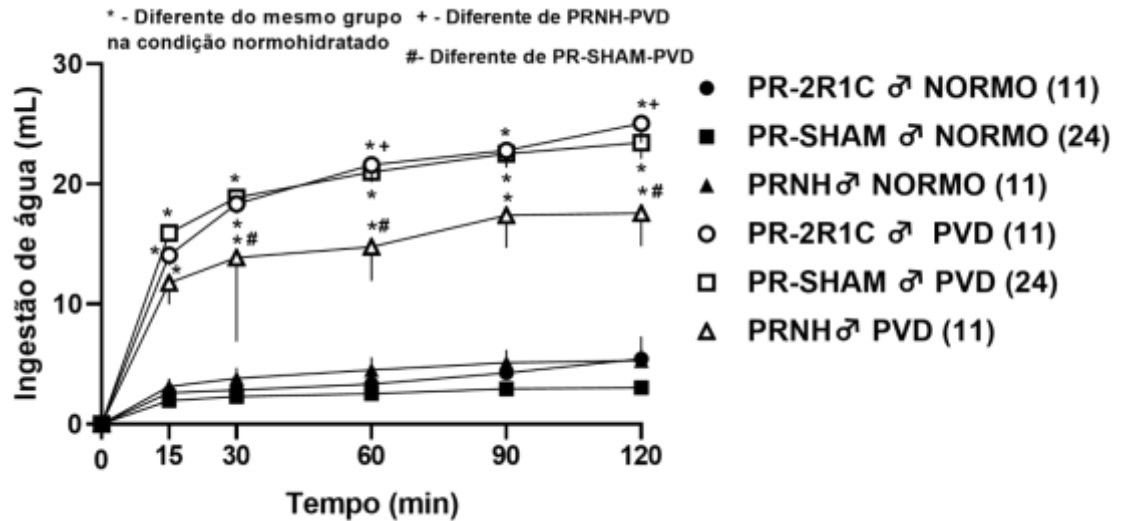
4.12 Teste de privação hídrica e reidratação parcial (PH-RP)

Para a primeira parte do teste (120 min) os grupos de prole macho (♂) foram ofertados apenas um bebedouro graduado contendo água. No decorrer dos registros foi observado que os grupos de animais privados ingeriram mais água em relação aos mesmos grupos normohidratados: PR-2R1C- PVD (15 min: $14 \pm 0,8$ mL; 30 min: $18,3 \pm 0,8$ mL; 60 min: $21,5 \pm 1,2$ mL; 90 min: $22,7 \pm 1,3$ mL e 120 min: $23,4 \pm 1$ mL) em relação ao grupo PR-SHAM-NORMO (15 min: $2,6 \pm 0,7$ mL; 30 min: $2,8 \pm 0,7$ mL; 60 min: $3,3 \pm 0,9$ mL; 90 min: $4,2 \pm 1$ mL; 120 min: $5,4 \pm 1$ mL). PRNH-PVD (15 min: $11,7 \pm 1$ mL; 30 min: $13,8 \pm 7$ mL; 60 min: $14,7 \pm 2$ mL; 90 min: $17,3 \pm 2$ mL; 120 min: $17,5 \pm 2$ mL) ingeriu mais água em relação a PRNH-NORMO (15 min: $3,1 \pm 0,6$ mL; 30 min: $3,8 \pm 0,6$ mL; 60 min: $4,5 \pm 1$; 90 min: $5,1 \pm 1$ mL e 120 min: $5,1 \pm 1$ mL). Assim como o grupo PR-SHAM-PVD (15 min: $15,9 \pm 0,6$ mL; 30 min: $18,8 \pm 0,6$ mL; 60 min: $20,9 \pm 0,8$ mL; 90 min: $22,5 \pm 1$ mL; 120 min: $23,4 \pm 1$ mL) ingeriu mais água do que o grupo PR-SHAM-NORMO (15 min: $1,9 \pm 0,2$ mL; 30 min: $2,2 \pm 0,3$ mL; 60 min: $2,5 \pm 0,3$ mL; 90 min: $2,9 \pm 0,3$ mL; 120 min: $3,0 \pm 0,4$ mL) (Figura 22 e tabela 12)

Além disso, observamos que nos momentos 30 min, 60 min e 120 min o grupo PRNH-PVD ($13,8 \pm 7$ mL; 60 min: $14,7 \pm 2$ mL; 120 min: $17,5 \pm 2$ mL) ingeriu significativamente menos água do que o grupo PR-SHAM-PVD (30 min: $18,8 \pm 0,6$ mL; 60 min: $20,9 \pm 0,8$ mL; 120 min: $23,4 \pm 1$ mL)

Observou-se que nos momentos 60 min e 120 min. houve maior ingestão de água do grupo PR-2R1C-PVD (60 min: $21,5 \pm 1,2$ mL; 120 min: $23,4 \pm 1$ mL) em relação ao grupo PRNH-PVD (60 min: $14,7 \pm 2$ mL; 120 min: $17,5 \pm 2$ mL).

Figura 22- Teste de ingestão de água induzida por privação hídrica da prole macho



Fonte: autoria própria Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. * $p < 0,05$. *Diferente do mesmo grupo na condição normohidratado; # Diferente de PR-SHAM-PVD; + Diferente de PRNH-PVD . Legenda: PR-2R1C- PVD – privado; PR-SHAM- NORMO – normohidratado; PR-SHAM- PVD – privado; PR-SHAM-NORMO- normohidratado; PRNH-PVD – privado; PRNH-NORMO – normohidratado. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni.;

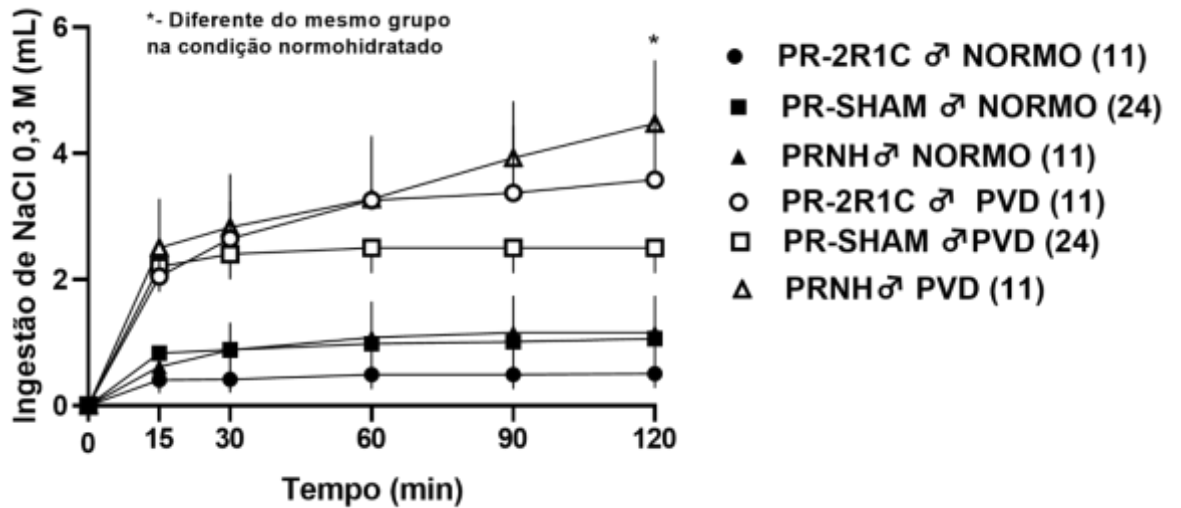
Tabela 12. Teste de ingestão de água induzido por privação hídrica (mL) da prole macho

	PR-2R1C NORMO	PR-SHAM NORMO	PRNH NORMO	PR-2R1C PVD	PR-SHAM PVD	PRNH PVD
0 min	0	0	0	0	0	0
15 min	2,6 ± 0,7	1,9 ± 0,2	3,1 ± 0,6	14 ± 0,8*	15,9 ± 0,6 *	11,7 ± 1*
30 min	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,3	3,8 ± 0,6	18,3 ± 0,8*	18,8 ± 0,6*	13,8 ± 7*#
60 min	3,3 ± 0,9	2,5 ± 0,3	4,5 ± 1	21,5 ± 1,2*+	20,9 ± 0,8*	14,7 ± 2*#
90 min	4,2 ± 1	2,9 ± 0,3	5,1 ± 1	22,7 ± 1,3*	22,5 ± 1*	17,3 ± 2*
120 min	5,4 ± 1	3,0 ± 0,4	5,2 ± 1	25,0 ± 1,6*+	23,4 ± 1*	17,5 ± 2#

Fonte: autoria própria. Dados apresentados por média ± EPM. O Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni.; *Diferente do mesmo grupo na condição normohidratado; # Diferente de PR-SHAM-PVD; + Diferente de PRNH-PVD. Legenda: PR-2R1C-PVD – privado; PR-2R1C-NORMO – normohidratado; PR-SHAM-PVD – privado; PR-SHAM-NORMO- normohidratado; PRNH - PVD – privado; PRNH-NORMO – normohidratado.

Para o teste de apetite ao sódio foi observado diferença significativa de maior ingestão do grupo PRNH-PVD♂ ($4,4 \pm 1$ mL) em relação ao grupo PRNH-NORMO ($1,1 \pm 0,5$ mL) no tempo 120 min, conforme mostrado na figura 23 e tabela 13.

Figura 23-Teste de apetite ao sódio da prole macho



Fonte: autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni.* $p < 0,05$ *Diferente do mesmo grupo na condição normohidratado. Legenda: PR-2R1C-PVD – privado; PR-2R1C-NORMO – normohidratado; PR-SHAM-PVD – privado; PR-SHAM-NORMO- normohidratado; PRNH - PVD – privado; PRNH-NORMO – normohidratado.

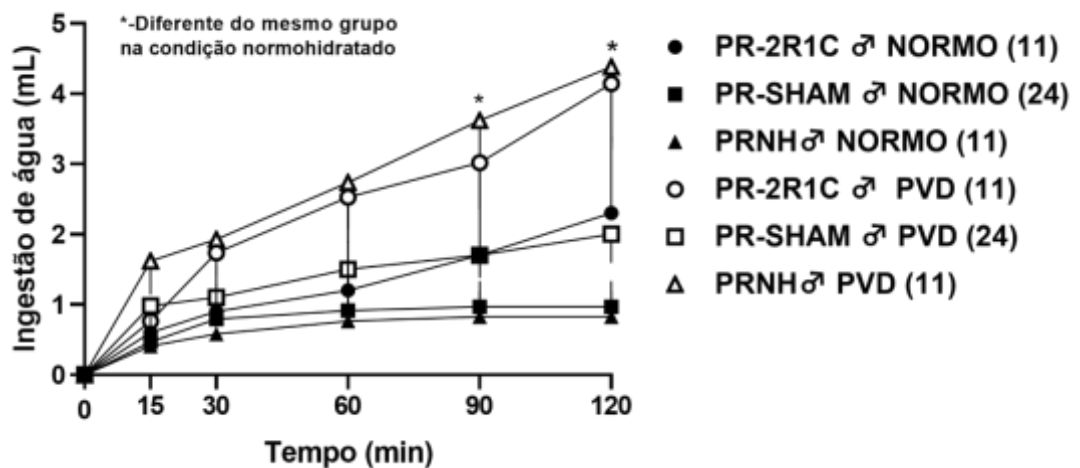
Tabela 13. Teste de apetite ao sódio (mL) da prole macho

	PR-2R1C NORMO	PR-SHAM NORMO	PRNH NORMO	PR-2R1C PVD	PR-SHAM PVD	PRNH PVD
0 min	0	0	0	0	0	0
15 min	0,4 ± 0,2	0,8 ± 0,5	0,6 ± 0,2	2,0 ± 0,3	2,5 ± 0,3	2,5 ± 0,7
30 min	0,4 ± 0,2	0,8 ± 0,6	0,8 ± 0,4	2,6 ± 0,5	2,3 ± 0,4	2,8 ± 0,7
60 min	0,4 ± 0,2	0,9 ± 0,6	1 ± 0,5	3,2 ± 1	2,3 ± 0,4	3,2 ± 0,9
90 min	0,4 ± 0,2	1, ± 0,6	1,1 ± 0,5	3,3 ± 1	2,4 ± 0,4	3,9 ± 0,8
120 min	0,5 ± 0,2	1,1 ± 0,6	1,1 ± 0,5	3,5 ± 1	2,4 ± 0,4	4,4 ± 1*

Fonte: autoria própria. Médias do teste de ingestão de NaCl. Dados apresentados por média ± EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni.* Diferente do mesmo grupo na condição normohidratado. Legenda: PR-2R1C-PVD – privado; PR-2R1C-NORMO – normohidratado; PR-SHAM-PVD – privado; PR-SHAM-NORMO- normohidratado; PRNH - PVD – privado; PRNH-NORMO – normohidratado.

Na ingestão de água após reidratação parcial, foi observado diferença significativa apenas nos tempos 90 min e 120 min, em que o grupo PRNH-PVD (90 min: $3,6 \pm 1$; 120 min: $4,3 \pm 1$) ingeriu mais água do que o grupo PRNH-NORMO (90 min: $0,82 \pm 0,3$; 120 min: $0,82 \pm 0,3$) (Figura 24 e tabela 14)

Figura 24- Teste de ingestão de água após reidratação parcial da prole macho



Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. * $p < 0,05$ *Diferente do mesmo grupo na condição normohidratado. Legenda: PR-2R1C-PVD – privado; PR-2R1C-NORMO – normohidratado; PR-SHAM-PVD – privado; PR-SHAM-NORMO- normohidratado; PRNH - PVD – privado; PRNH-NORMO – normohidratado

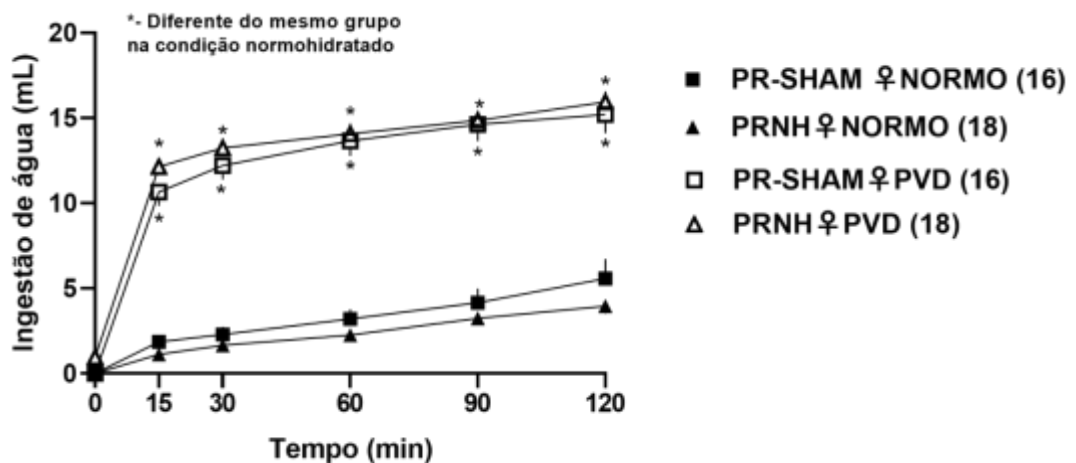
Tabela 14. Teste de ingestão de água após reidratação parcial (mL) da prole macho

	PR-2R1C NORMO	PR-SHAM NORMO	PRNH NORMO	PR-2R1C PVD	PR-SHAM PVD	PRNH PVD
0 min	0	0	0	0	0	0
15 min	1,7 ± 0,8	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,7 ± 0,3	1 ± 0,2	1,6 ± 0,4
30 min	2 ± 0,8	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,9	1,7 ± 0,5	1,1 ± 0,2	1,9 ± 0,4
60 min	2,4 ± 1	0,91 ± 0,2	0,7 ± 0,3	2,5 ± 0,6	1,5 ± 0,3	2,7 ± 0,6
90 min	3,4 ± 1	0,96 ± 0,3	0,8 ± 0,3	3 ± 0,6	1,7 ± 0,3	3,6 ± 1*
120 min	4,8 ± 1*	0,96 ± 0,3	0,8 ± 0,3	4,1 ± 0,8	2,0 ± 0,4	4,3 ± 1*

Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média ± EPM. Número de animais está representado entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. *Diferente do mesmo grupo na condição normohidratado. Legenda: PR-2R1C-PVD – privado; PR-2R1C-NORMO – normohidratado; PR-SHAM-PVD – privado; PR-SHAM-NORMO- normohidratado; PRNH - PVD – privado; PRNH-NORMO – normohidratado. *Diferente do mesmo grupo na condição normohidratado

Para a prole fêmea, observou-se que os animais dos grupos PRNH-PVD e PR-SHAM-PVD tiveram maior ingestão no teste de sede em relação aos mesmos grupos na condição normohidratado, em todos os tempos de registro: PRNH-PVD (15 min: $12,1 \pm 0,5$ mL; 30 min: $13,2 \pm 0,5$ mL; 60 min: $14,7 \pm 0,6$ mL; 90 min: $14,8 \pm 0,5$ mL; 120 min: $15,9 \pm 0,6$ mL) PRNH-NORMO (15 min: $1,1 \pm 0,1$ mL; 30 min: $1,65 \pm 0,2$ mL; 60 min: $2,2 \pm 0,2$ mL; 90 min: $3,2 \pm 0,2$ mL; 120 min: $3,9 \pm 0,4$ mL; $p < 0,05$). PR-SHAM-PVD (15 min: $10,6 \pm 0,8$ mL; 30 min: $12,2 \pm 0,8$ mL; 60 min: $13,6 \pm 0,8$ mL; 90 min: $14,6 \pm 0,9$ mL; 120 min: $15,1 \pm 1$ mL). PR-SHAM-NORMO (15 min: $1,8 \pm 0,3$ mL; 30 min: $2,2 \pm 0,4$ mL; 60 min: $3,2 \pm 0,5$ mL; 90 min: $4,15 \pm 0,8$ mL; 120 min: $5,5 \pm 1$ mL) conforme indicado na figura 25 e tabela 15.

Figura 25- Teste de ingestão de água induzido por privação hídrica da prole fêmea



Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias. * $p < 0,05$. *Diferente do mesmo grupo na condição normohidratado. Legenda: PR-2R1C-PVD – privado; PR-2R1C-NORMO – normohidratado; PR-SHAM-PVD – privado; PR-SHAM-NORMO- normohidratado; PRNH - PVD – privado; PRNH-NORMO – normohidratado.

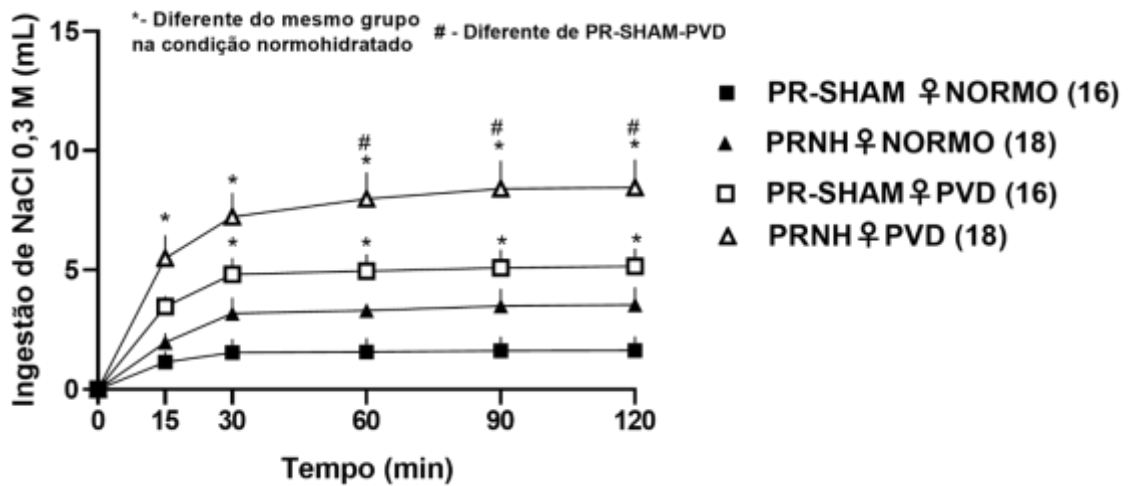
Tabela 15. Teste de ingestão de água induzida por privação (mL) da prole fêmea

	PR-SHAM NORMO	PRNH NORMO	PR-SHAM PVD	PRNH PVD
0 min	0	0	0	0
15 min	1,8 ± 0,3	1,1 ± 0,1	10,6 ± 0,8*	12,1 ± 0,5*
30 min	2,2 ± 0,4	1,6 ± 0,2	12,2 ± 0,8*	13,2 ± 0,5*
60 min	3,2 ± 0,5	2,2 ± 0,2	13,6 ± 0,8*	14,7 ± 0,6*
90 min	4,1 ± 0,8	3,2 ± 0,2	14,6 ± 0,9*	14,8 ± 0,5*
120 min	5,5 ± 1	3,9 ± 0,4	15,1 ± 1*	15,9 ± 0,6*

Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média ± EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. Legenda: PR-2R1C-PVD – privado; PR-2R1C-NORMO – normohidratado; PR-SHAM-PVD – privado; PR-SHAM-NORMO- normohidratado; PRNH - PVD – privado; PRNH-NORMO – normohidratado *Diferente do mesmo grupo na condição normohidratado

No teste de apetite ao sódio da prole fêmea, foi observado que houve maior ingestão de NaCl 0,3 M pelo grupo PRNH-PVD e PRN-PVD em relação aos mesmos grupos na condição normohidratado em todos os momentos do teste. Além disso, nos momentos 60 min, 90 min e 120 min, observou-se também que o grupo PRNH-PVD ingeriu mais sódio em relação a PR-SHAM-PVD nos tempos 60 min (PRNH-PVD: $7,9 \pm 1$ mL; PR-SHAM-PVD $4,9 \pm 0,7$ mL); 90 min: PRNH-PVD: $8,4 \pm 1$ mL; PR-SHAM-PVD: $5,1 \pm 0,7$ mL) e 120 min (PRNH-PVD: $8,4 \pm 1$ mL; PR-SHAM-PVD: $5,1 \pm 0,7$ mL) como demonstrado na figura 26 e tabela 16.

Figura 26- Teste de apetite ao sódio da prole fêmea.



Fonte: autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. * $p < 0,05$. Legenda: PR-2R1C-PVD – privado; PR-2R1C-NORMO – normohidratado; PR-SHAM-PVD – privado; PR-SHAM-NORMO-normohidratado; PRNH - PVD – privado; PRNH-NORMO – normohidratado. *Diferente do mesmo grupo na condição normohidratado. #Diferente de PRN-PVD

Tabela 16. Teste de apetite ao sódio (mL) da prole fêmea

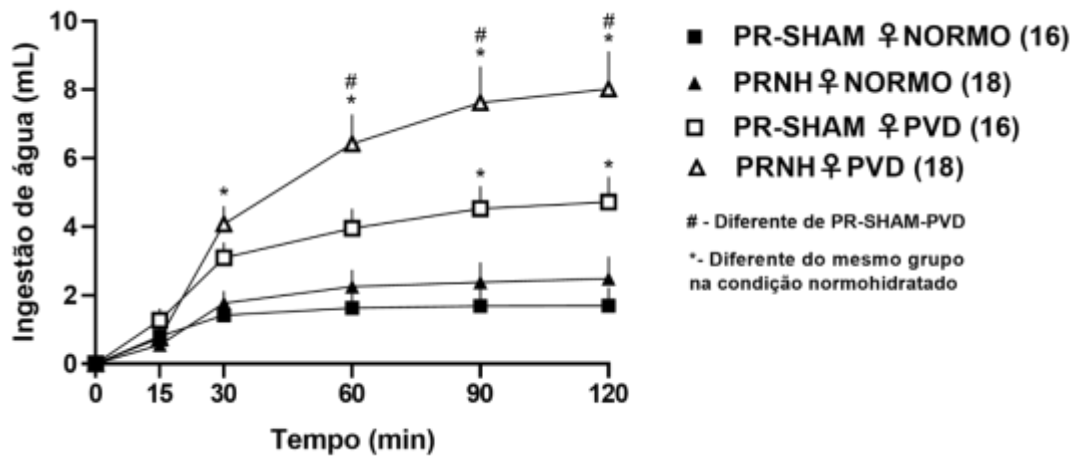
	PR-SHAM NORMO	PRNH NORMO	PR-SHAM PVD	PRNH PVD
0 min	0	0	0	0
15 min	1,1 ± 0,4	1,9 ± 0,3	3,4 ± 0,4*	5,4 ± 0,9*
30 min	1,5 ± 0,5	3,1 ± 0,6	4,8 ± 0,6*	7,2 ± 0,9*
60 min	1,5 ± 0,5	3,3 ± 0,1	4,9 ± 0,7*	7,9 ± 1*#
90 min	1,6 ± 0,5	3,4 ± 0,7	5,1 ± 0,7*	8,4 ± 1*#
120 min	1,6 ± 0,5	3,5 ± 0,7	5,1 ± 0,7*	8,4 ± 1*#

Fonte: Autoria própria. Dados apresentados por média ± EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni.

*Diferente do mesmo grupo na condição normohidratado. #Diferente do mesmo grupo na condição normohidratado. Legenda: PR-2R1C-PVD – privado; PR-2R1C-NORMO – normohidratado; PR-SHAM-PVD – privado; PR-SHAM-NORMO- normohidratado; PRNH - PVD – privado; PRNH-NORMO – normohidratado..

Por fim, no teste de reidratação parcial, observou-se que o grupo PRNH-PVD ingeriu mais água do que o grupo PRNH-NORMO em todos os momentos do teste. Ainda, o grupo PRNH-PVD ingeriu mais água em relação ao grupo PRN-PVD nos momentos 60 min (PRNH-PVD: $6,4 \pm 0,8$ mL; PR-SHAM-PVD: $3,9 \pm 0,5$ mL), 90 min ($7,6 \pm 1$ mL; $4,5 \pm 0,6$ mL), 120 min (8 ± 1 mL; $4,7 \pm 0,7$ mL). (Figura 27 e tabela 17)

Figura 27- Ingestão de água após reidratação parcial da prole fêmea



Fonte: autoria própria. Dados apresentados por média \pm EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni. * $p < 0,05$. Legenda: PR-2R1C-PVD – privado; PR-2R1C-NORMO – normohidratado; PR-SHAM-PVD – privado; PR-SHAM-NORMO-normohidratado; PRNH - PVD – privado; PRNH-NORMO – normohidratado. *Diferente do mesmo grupo na condição normohidratado. #Diferente de PRN-PVD.

Tabela 17. Teste de ingestão de água após reidratação parcial (mL) da prole fêmea

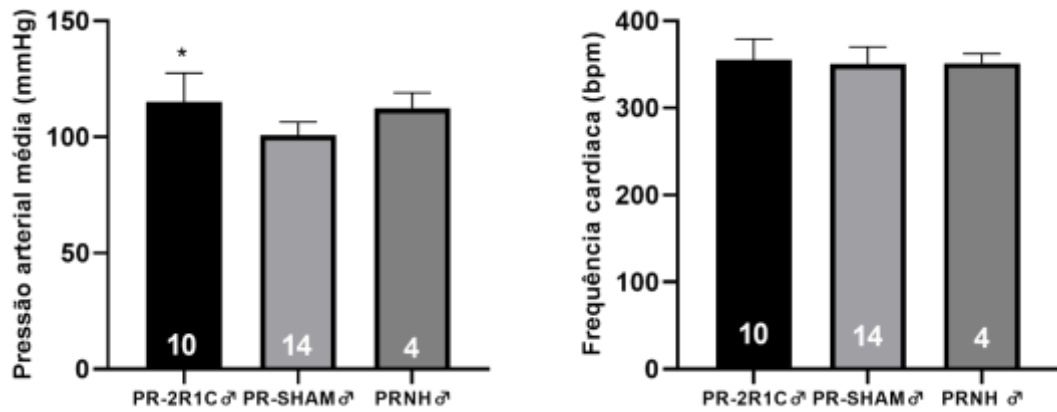
	PR-SHAM NORMO	PRNH NORMO	PR-SHAM PVD	PRNH PVD
0 min	0	0	0	0
15 min	0,8 ± 0,2	0,5 ± 0,1	1,2 ± 0,3*	0,7 ± 0,1*
30 min	1,4 ± 0,4	1,7 ± 0,3	3,0 ± 0,4*	4 ± 0,5*
60 min	1,6 ± 0,5	2,2 ± 0,4	3,9 ± 0,5*	6,4 ± 0,8*#
90 min	1,6 ± 0,5	2,3 ± 0,5	4,5 ± 0,6*	7,6 ± 1*#
120 min	1,6 ± 0,5	2,4 ± 0,6	4,7 ± 0,7*	8 ± 1*#

Fonte: autoria própria. Dados apresentados por média ± EPM. Número de animais está descrito entre parênteses. ANOVA de duas vias seguido de Bonferroni Legenda: PR-2R1C-PVD – privado; PR-2R1C-NORMO – normohidratado; PR-SHAM-PVD – privado; PR-SHAM-NORMO- normohidratado; PRNH - PVD – privado; PRNH-NORMO – normohidratado * Diferente do mesmo grupo na condição normohidratado. #Diferente de PRN-PVD.

4.18 Pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) da prole macho e fêmea

A PAM do grupo de machos PR-2R1C (115 ± 3 mmHg) foi significativamente maior em comparação com o grupo PR-SHAM (100 ± 1 mmHg). Não houve diferença entre PRNH (112 ± 3 mmHg) e os demais grupos. (figura 28 A). Entretanto, a FC dos grupos PR-2R1C (355 ± 7 bpm); PR-SHAM (350 ± 5 bpm) e PRNH ♂ (351 ± 5 bpm) não diferiram entre si (figura 28 B).

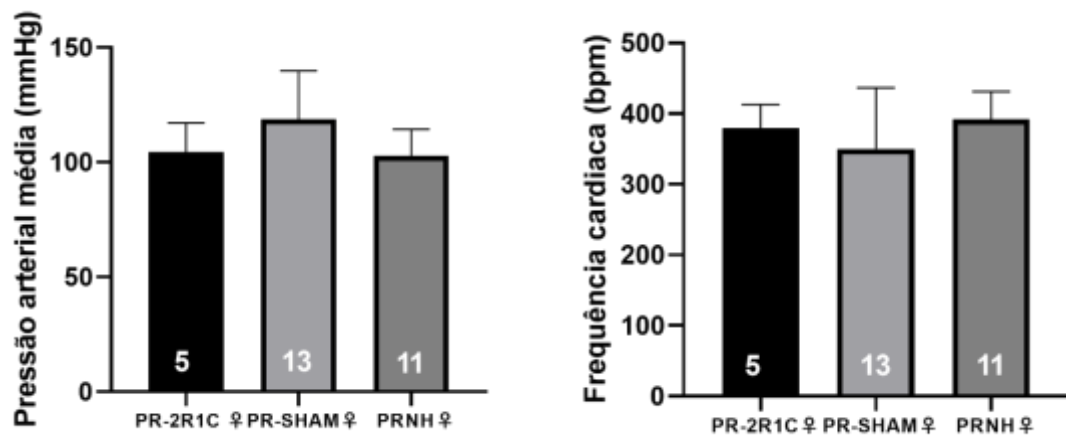
Figura 28- Pressão arterial média (A) e frequência cardíaca (B) da prole macho



Fonte: Autoria própria. Número de animais está representado dentro das barras. Teste ANOVA de uma via seguido de Bonferroni. $*p < 0,05$. PR-SHAM – Prole de rata sham; PR-2R1C- prole de rata 2R1C; PRNH- prole de rata não hipertensa.

Para os grupos de fêmeas, as medidas de PAM não apresentaram diferença significativa PRNH (102 ± 5 mmHg) PR-SHAM (118 ± 5 mmHg) e PR-2R1C (105 ± 5 mmHg) (Figura 29 A). Ademais, não houve diferença entre as medidas de FC de PR-SHAM (350 ± 23 bpm) , PRNH (392 ± 11 bpm) e PR-2R1C (377 ± 18 bpm) (figura 29 B).

Figura 29- Pressão arterial média (A) e frequência cardíaca (B) da prole fêmea



Fonte: Autoria própria. Número de animais está representado dentro das barras. Teste ANOVA de uma via seguido de Bonferroni. * $p < 0,05$. Legenda: PR-SHAM – prole de rata sham; PR-2R1C- prole de rata 2R1C; PRNH- prole de rata não hipertensa.

5. Discussão

No presente estudo, foram avaliados o impacto da hipertensão renovascular na PAS, PAM, FC das ratas matrizes. Em relação ao modelo 2R1C, observou-se que foi eficaz em promover o aumento da PAM no grupo 2R1CH, sem que houvesse alterações expressivas na FC, o que está de acordo com estudos anteriores. Para a prole macho, observou-se que o peso ao desmame do grupo PR-2R1C foi maior em relação ao grupo PR-SHAM, onde essa diferença de peso corporal se manteve nos dias registrados na gaiola metabólica. Nos grupos de prole fêmea, o peso corporal dos grupos ao desmame não apresentou diferença estatística, se mantendo dessa forma no decorrer do protocolo experimental. Tratando-se da ingestão de ração dos grupos da prole macho, observou-se menor ingestão do grupo PR-2R1C, bem como menor ingestão de água e menor volume urinário. Já na prole fêmea, houve maior ingestão de ração do grupo PR-2R1C e PRNH. Ademais, o grupo de fêmeas PR-2R1C também apresentou menor ingestão de água, mas sem diferenças na ingestão basal de NaCl 0,3 M. Em relação à ingestão de água e NaCl 0,3 M induzida pelo protocolo PH-RP, foi observado que os animais que passaram pelo processo de privação ingeriram mais água durante o teste de sede em relação ao normohidratados, comportamento que já era esperado, em ambos os sexos. Pode-se destacar também maior ingestão de NaCl 0,3 e água na fase de reidratação parcial do grupo PRNH privado tanto na prole macho, quanto na prole fêmea. Ainda, foi possível verificar maior valor de PAM no grupo macho de PR-2R1C sem alteração da FC. Já para as fêmeas, não houve diferença significativa na comparação entre os grupos em relação a nenhum dos dois parâmetros avaliados.

Por fim, também é importante pontuar que, em virtude de um erro na execução do experimento, a prole fêmea proveniente das matrizes 2R1CH não pôde compor o número de filhotes deste estudo, o que limitou a avaliação dos resultados do grupo PR-2R1C no protocolo PH-RP.

O modelo de hipertensão renovascular 2R1C induz um aumento da PAS e PAM nas matrizes. Estudos anteriores descrevem que a elevação da PA acontece em torno da 2ª semana pós cirúrgica e se estabiliza entre a 5ª e 6ª, em que a fase inicial é dependente do SRAA e a fase de manutenção é dependente principalmente da atividade simpática (MARTINEZ-MALDONADO et al., 1991; OLIVEIRA-SALES et al., 2014). Embora a maioria dos estudos seja realizada em machos, é importante considerar que os fatores sexuais modulam esse resultado, uma vez que as fêmeas apresentam mecanismos cardioprotetores mediados por

estrogênio, que são responsáveis por atenuar a resposta hipertensiva (LEE et al., 2019). Ademais, autores demonstraram que a hipertensão renovascular não provoca alterações concomitantes de FC, o que se repetiu nos achados do presente estudo realizado nas matrizes (RONCARI et al, 2018; LINCENVICIUS et al., 2015;)

Além disso, apenas uma parte submetida a cirurgia desenvolveu a hipertensão (2R1CH), enquanto o outro grupo que também passou pela cirurgia (2R1CN) não apresentou elevação significativa da PA quando comparado ao grupo SHAM. De acordo com Peraçoli et al. (2001) o efeito hipotensor na gestação em ratas espontaneamente hipertensas (SHR) pode estar associado a adaptações hemodinâmicas, como diminuição da resistência vascular periférica, assim como alterações hormonais, como o aumento da progesterona e prostaglandinas que impactam diretamente a pressão arterial (DIAS et al., 1999), em que podemos sugerir que essa adaptação também ocorra na linhagem estudada no presente trabalho.

Foi possível avaliar a relação renal menor do grupo 2R1CH, confirmando que a colocação do clipe de prata foi efetiva para o estabelecimento da hipertensão nesse grupo. Por outro lado, as matrizes 2R1CN também apresentaram relação renal inferior SHAM e a semelhante as 2R1CH, mas sem o desenvolvimento da hipertensão renovascular. Essa diferença já havia sido relatada em outros estudos (SMITH et al., 1986), sugerindo que, em alguns casos, a estenose da artéria renal, a partir da implantação do clipe, possa ser insuficiente para manter a ativação contínua do SRAA. Embora a relação renal seja um bom marcador, os achados desse estudo reforçam que ele não deve ser considerado definitivo e deve estar associado a aferição direta da PA para diferenciar os animais hipertensos e normotensos (SAFIAN; TEXTOR, 2001).

Observamos também que, as matrizes dos grupos 2R1CH e 2R1CN, ao serem alocadas juntamente com os machos reprodutores levaram mais tempo para emprenhar (dado não mostrado), em relação as matrizes SHAM, assim como uma redução no tamanho das ninhadas dessas matrizes. Dados da literatura relacionam a disfunção reprodutiva com a hipertensão renovascular, em animais machos e fêmeas (BREIGEIRON; LUCION; SANVITTO, 2007; RIBEIRO et al. 2012), demonstrando que há comprometimento do ciclo estral das fêmeas e do ciclo de produção de espermatozoides dos machos. Ainda, os autores também foram capazes de avaliar uma diminuição dos hormônios e comprometimento do comportamento reprodutivo, relatando que ratas 2R1C apresentaram menor concentração de LH (hormônio luteinizante) sérico, e consequente redução no número de oócitos. Estudos também citam dois possíveis mecanismos que levam a essa disfunção reprodutiva nas matrizes 2R1C, que pode ser em consequência dessa redução da concentração de hormônios esteroides, ou da alta concentração

de ANG II periférica, que atua como vasoconstritor comprometendo o fluxo sanguíneo e nutrição apropriada para os ovários.

Na prole macho observamos um maior peso do grupo PR-2R1C em comparação a PR-SHAM ao desmame, assim como durante o período de avaliação, o grupo PR-2R1C manteve-se com o peso corporal superior em relação aos demais grupos, embora sua ingestão de ração tenha sido inferior. Dados na literatura demonstram que o estado metabólico materno exerce influência sobre o crescimento e desenvolvimento dos filhotes, de forma que a obesidade materna afeta a regulação da pressão arterial e respostas cardiovasculares na prole, exercendo influência em alterações fisiológicas permanentes (DA SILVA et al. 2022). De forma complementar, foi visto também que a restrição calórica gestacional, ou uma dieta rica em gorduras e açúcares pode refletir em uma menor taxa de crescimento fetal, resultando no impacto significativo do desenvolvimento neuronal da prole e aumentam os fatores de risco para desenvolvimento de obesidade e doenças metabólicas na vida adulta (GILLEY et al., 2024; HOR et al., 2025; DAHLHOFF et al., 2014).

Nos registros diários de ingestão de NaCl 0,3 M observamos que os animais machos do grupo PR-2R1C apresentaram maior ingestão dessa solução, entretanto teve menor excreção urinária. Além disso, os grupos de machos PR-2R1C, PRNH e fêmeas PRNH tiveram maior ingestão no teste de apetite ao sódio. Trabalhos prévios mostram que existe uma sensibilização da prole de matrizes hipertensas à ingestão de sódio, que pode ser regulada pela ação da ANG II nos receptores tipo AT1 expressos na placenta (SATO et al., 1996). Os resultados sugerem que haja influência do SRAA materno, mesmo nas matrizes 2R1CN, no desenvolvimento de mecanismos centrais que regulam o comportamento ingestivo da prole, gerando maior responsividade a ingestão de sódio.

As diferenças sexuais na regulação do SRAA, além de influenciarem na resposta pressora dos animais, também é possível notar que há uma diferença da ingestão quando em comparação aos filhotes de SHAM, pois as fêmeas apresentam componentes da via depressora do SRAA, além da ação modulatória do estrogênio, reduzindo a responsividade a ANG II, enquanto os machos apresentam maior atividade vasoconstritora devido a sensibilidade a ANG II, que favorece maior ativação dos receptores AT1 e conseqüentemente maior estímulo ao apetite ao sódio (HILLIARD et al., 2012; XUE; PAMIDIMUKKALA; HAY, 2005). Assim, a diferença da ingestão dos animais prole de 2R1CH e 2R1CN macho e fêmea, pode sugerir que há modulação dos hormônios sexuais sobre o equilíbrio do SRAA assim como a influência deles no controle do apetite ao sódio.

Por fim, os registros de pressão arterial média do grupo de machos PR-2R1C apresentaram-se maiores em relação aos demais grupos. Embora o presente estudo vá de encontro aos achados de Denton e colaboradores (2003), os dados aqui apresentados confirmam outros dados presentes na literatura que descrevem que a prole macho de animais com hipertensão renovascular apresentam aumento da PAM, sem que haja comprometimento da FC. Ainda, nos grupos de fêmeas avaliados pelo presente trabalho, foi possível observar que a PAM do grupo de fêmeas PRNH foi menor, o que pode sugerir que embora o grupo 2R1CN não tenha atingido os critérios de estabelecimento da hipertensão, é possível que possa existir a influência da hiperexpressão do SRAA na prole deste grupos.

Portanto, essa hiperativação durante a gestação é um dos principais mecanismos envolvidos na programação fetal de sistemas homeostáticos, incluindo os eixos cardiovascular e renal. Essa ativação materna pode promover alterações estruturais e funcionais no rim fetal, com redução do número de néfrons, hiperplasia das células justaglomerulares e aumento da expressão de receptores AT1, predispondo o descendente à elevação da pressão arterial na vida adulta (WOODS et al., 1993; INTAPAD et al., 2019). Além disso, desafios intrauterinos associados à hipertensão ou à hipoperfusão placentária levam à ativação compensatória do SRAA fetal e do sistema nervoso simpático, estabelecendo um estado de hiper-reatividade pressórica que pode persistir mesmo após o nascimento. Esses efeitos de programação renal e autonômica, mediados por mecanismos epigenéticos e hormonais, têm sido descritos em modelos de hipertensão materna e corroboram os achados do presente estudo, no qual a prole de matrizes 2R1C apresentou valores superiores de pressão arterial média, especialmente no grupo de machos PR-2R1C.

No contexto da regulação do comportamento ingestivo, essa exposição intrauterina a níveis elevados de ANG II materna pode atuar indiretamente sobre os circuitos hipotalâmicos envolvidos no controle da sede e do apetite ao sódio. Ainda que a barreira placentária impeça a passagem direta da ANG II, sabe-se que os receptores angiotensinérgicos presentes na placenta e as alterações hemodinâmicas maternas modulam o fluxo de nutrientes e oxigênio para o feto, influenciando o desenvolvimento de núcleos encefálicos como o órgão subfornical (SFO), o órgão vascular da lâmina terminal (OVLT) e o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), regiões sensíveis à ANG II e centrais para o controle da ingestão hidrossalina (SELLAYAH; CAGAMPANG, 2018; ARAÚJO et al., 2019). Essa sensibilização precoce poderia explicar a maior ingestão de NaCl 0,3 M observada nas proles PR-2R1C e PRNH, tanto machos quanto fêmeas, sugerindo que o SRAA materno, mesmo sem o estabelecimento pleno da hipertensão nas 2R1CN, exerceu influência sobre os mecanismos neuroendócrinos da sede e apetite ao

sódio. Assim, é plausível supor que a exposição gestacional ao ambiente hipertensivo e à ativação do SRAA contribua para uma reprogramação hipotalâmica persistente, resultando em maior responsividade à ANG II e predisposição à maior ingestão de soluções concentradas de sódio na idade adulta.

6. Conclusão

O presente estudo demonstrou que a hipertensão renovascular materna induzida pelo modelo 2R1C promoveu aumento da pressão arterial sistólica e média nas matrizes, sem alterações significativas da frequência cardíaca, confirmando a eficácia do modelo e sua dependência inicial do SRAA.

Na prole macho de ratas hipertensas, verificou-se aumento do peso corporal, maior ingestão de sódio e elevação da pressão arterial média, indicando uma possível sensibilização aos mecanismos angiotensinérgicos maternos. Por outro lado, a prole fêmea de ratas 2R1CN apresentaram comportamento ingestivo semelhante, porém com valores inferiores de PAM quando comparadas às proles de ratas SHAM, o que reforça o papel cardioprotetor dos estrogênios na modulação da resposta pressórica.

Dessa forma, os resultados indicam que a ativação do SRAA materno exerce influência significativa sobre o desenvolvimento de circuitos centrais relacionados ao controle da sede e do apetite ao sódio na prole, apresentando um possível efeito de programação fetal. Essa reprogramação pode contribuir para alterações persistentes na regulação hidroeletrolítica e cardiovascular, com impacto distinto entre os sexos.

Referências

A PECHEREBERTSCHI,; BURNIER, M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. **American Journal Of Hypertension**, [S.L.], v. 17, n. 10, p. 994-1001, out. 2004. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.08.009>.

ARGUELLES, J. et al. Hypertension in pregnancy alters fetal brain angiotensin receptor expression and sensitivity. **Hypertension Research**, v. 40, p. 63–71, 2017. doi:10.1038/hr.2016.90.

BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial 2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021.

BRANDÃO, Andréa Araujo; RODRIGUES, Cibele Isaac Saad; BORTOLOTTI, Luiz Aparecido; ARMSTRONG, Anderson da Costa; NADRUZ, Wilson. Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial – 2025. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 122, n. 9, e20250624, out. 2025.

BREIGEIRON, Márcia Koja; LUCION, Aldo Bolten; SANVITTO, Gilberto Luiz. Effects of renovascular hypertension on reproductive function in male rats. **Life Sciences**, [S.L.], v. 80, n. 17, p. 1627-1634, abr. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2007.01.030>.

DAHL, L. K. et al. Role of the gonads in hypertension-prone rats. **Journal of Experimental Medicine**, v. 142, n. 3, p. 748–759, 1 set. 1975.

DAHLHOFF, M.; PFISTER, S.; BLUTKE, A.; ROZMAN, J.; KLINGENSPOR, M.; DEUTSCH, M.J.; RATHKOLB, B.; FINK, B.; GIMPFL, M.; ANGELIS, M. Hrabě de. Peri-conceptual obesogenic exposure induces sex-specific programming of disease susceptibilities in adult mouse offspring. **Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Molecular Basis Of Disease**, [S.L.], v. 1842, n. 2, p. 304-317, fev. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.11.021>.

DE LUCA JR., L. A. et al. Water deprivation-induced sodium appetite. **Physiol Behav**, v. 100, n. 5, p. 535–44, 14 jul. 2010.

DIAS, R, et al. Hipertensão Arterial Experimental e Prenhez em Ratas: Uso do Modelo Goldblatt I (1 rim - 1 clipe) **RBGO**, v. 21 n. 4, p. 209-214, 1999.

DIBONA, G. F.; JONES, S. Y.; SAWIN, L. L. Effect of endogenous angiotensin II on renal nerve activity and its arterial baroreflex regulation. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 271, n. 2, p. R361-R367, 1996.

EPSTEIN, A. Prospectus: thirst and salt appetite. **Handbook of behavioral neurobiology**, v. 10, p. 489–512, 1990.

FORMAN, S.; FALK, J. L. NaCl solution ingestion in genetic (SHR) and aortic-ligation hypertension. **Physiol Behav**, v. 22, n. 2, p. 371–7, fev. 1979

FOWDEN, A. L.; FORHEAD, A. J.; GIUSSANI, D. A. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development. **Early Human Development**, v. 81, n. 9, p. 723–734, 2006. doi:10.1016/j.earlhumdev.2005.09.007.

GOLDBLATT, H. et al. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. **The Journal of experimental medicine**, v. 59, n. 3, p. 347-379, 1934.

HILLIARD, Lucinda M.; SAMPSON, Amanda K.; BROWN, Russell D.; DENTON, Kate M.. The “His and Hers” of the Renin-Angiotensin System. **Current Hypertension Reports**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 71-79, 21 nov. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-012-0319-y>.

HOR, K.; DEARDEN, L.; HERZSTEIN, E.; OZANNE, S.; HARDINGHAM, G.; DRAKE, A. J. Maternal high fat and high sugar diet impacts on key DNA methylation enzymes in offspring brain in a sex-specific manner. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 37, n. 8, e70046, 2025.

JOHNSON, A. K.; THUNHORST, R. L. The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: visceral sensory signals and mechanisms of central integration. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 18, n. 3, p. 292-353, 1997.

KANG, A. K.; MILLER, J. A. Impact of gender on renal disease: the role of the renin angiotensin system. **Clinical and investigative medicine**, v. 26, n. 1, p. 38, 2003.

LANGLEY-EVANS, S. C.; JACKSON, A. A. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. **Clinical Science**, v. 86, n. 2, p. 217–222, 1995. doi:10.1042/cs0860217.

LEE, Sang Ho; LEE, Yu Ho; JUNG, Su Woong; KIM, Dong Jin; PARK, Seon Hwa; SONG, Seok Jong; JEONG, Kyung Hwan; MOON, Ju Young; IHM, Chun-Gyoo; LEE, Tae Won. Sex-related differences in the intratubular renin-angiotensin system in two-kidney, one-clip hypertensive rats. **American Journal Of Physiology-Renal Physiology**, [S.L.], v. 317, n. 3, p. 670-682, 1 set. 2019. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00451.2018>.

LIM, Stephen s; VOS, Theo; FLAXMAN, Abraham D; DANAEI, Goodarz; SHIBUYA, Kenji; ADAIR-ROHANI, Heather; ALMAZROA, Mohammad; AMANN, Markus; ANDERSON, H Ross; ANDREWS, Kathryn G. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. **The Lancet**, [S.L.], v. 380, n. 9859, p. 2224-2260, dez. 2012. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61766-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61766-8).

LINCEVICIUS, Gisele S.; SHIMOURA, Caroline G.; NISHI, Erika E.; PERRY, Juliana C.; CASARINI, Dulce E.; GOMES, Guiomar N.; BERGAMASCHI, Cássia T.; CAMPOS, Ruy R.. Aldosterone Contributes to Sympathoexcitation in Renovascular Hypertension. **American Journal Of Hypertension**, [S.L.], v. 28, n. 9, p. 1083-1090, 26 jan. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpu300>.

MARTINEZ-MALDONADO, M. Pathophysiology hypertension. **Hypertension**, v. 17, n. 5, p. 707-719, 1991.

MARTINEZ-MALDONADO, M. Pathophysiology of renovascular hypertension. **Hypertension**, [S.L.], v. 17, n. 5, p. 707-719, maio 1991. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.17.5.707>.

MCMILLEN, I. C.; ROBINSON, J. S. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. **Physiological Reviews**, v. 85, n. 2, p. 571–633, 2005. doi:10.1152/physrev.00053.2003.

OLIVEIRA-SALES, Elizabeth B.; TOWARD, Marie Ann; CAMPOS, Ruy R.; PATON, Julian F.R.. Revealing the role of the autonomic nervous system in the development and maintenance of Goldblatt hypertension in rats. **Autonomic Neuroscience**, [S.L.], v. 183, p. 23-29, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2014.02.001>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Relatório mundial sobre hipertensão: a corrida para vencer a principal causa de morte e incapacidade. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2023. ISBN 978-92-4-008106-2.

PERAÇOLI, J. C.; RUDGE, M. V.; SARTORI, M. S.; FRANCO, R. J. S. Efeitos da hipertensão nas adaptações maternas à prenhez: estudo experimental em ratas espontaneamente hipertensas. **São Paulo Medical Journal Revista Paulista de Medicina**, v. 119, n. 2, p. 54-58, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1516-31802001000200003>.

PEREIRA JR., E. D. **et al.** Central angiotensinergic mechanisms in female spontaneously hypertensive rats treated with estradiol. **Appetite**, [s. l.], v. 174, p. 106012, jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2022.106012>.

PEREIRA JR., E. D. **et al.** Inhibition of salty taste and sodium appetite by estrogens in spontaneously hypertensive rats. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 14, p. 1163568, maio 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1163568>.

RECKELHOFF, J. F. Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure. **Hypertension**, v. 37, n. 5, p. 1199–1208, 1 maio 2001.

RECKELHOFF, Jane F.. Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure. **Hypertension**, [S.L.], v. 37, n. 5, p. 1199-1208, maio 2001. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.37.5.1199>.

RIBEIRO, R. A.; RAINEKI, C.; GONCALVES, O.; FRANCI, C. R.; LUCION, A. B.; SANVITTO, G. L.. Reproductive Dysfunction in Female Rats With Renovascular Hypertension. **American Journal Of Hypertension**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 104-110, 15 dez. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hps026>.

RIBEIRO, R. A.; RAINEKI, C.; GONCALVES, O.; FRANCI, C. R.; LUCION, A. B.; SANVITTO, G. L.. Reproductive Dysfunction in Female Rats With Renovascular Hypertension. **American Journal Of Hypertension**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 104-110, 15 dez. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hps026>.

ROLLS, B. J. et al. **Thirst**. CUP Archive, 1982.

RONCARI, C. F. et al. Enhanced angiotensin II induced sodium appetite in renovascular hypertensive rats. **Peptides**, v. 101, p. 82–88, mar. 2018

RONCARI, Camila F.; BARBOSA, Rafaela M.; VENDRAMINI, Regina C.; LUCA JUNIOR, Laurival A. de; MENANI, José V.; COLOMBARI, Eduardo; COLOMBARI, Débora S.A.. Enhanced angiotensin II induced sodium appetite in renovascular hypertensive rats. **Peptides**, [S.L.], v. 101, p. 82-88, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2017.12.025>.

SAFIAN, Robert D.; TEXTOR, Stephen C.. Renal-Artery Stenosis. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 344, n. 6, p. 431-442, 8 fev. 2001. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm200102083440607>.

SATO, Monica A. *et al.* Antagonism of the renin-angiotensin system and water deprivation-induced NaCl intake in rats. **Physiology & Behavior**, [S.L.], v. 60, n. 4, p. 1099-

1104, out. 1996. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384\(96\)00058-3](http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384(96)00058-3).

SIQUEIRA, A. DE S. E.; DE SIQUEIRA-FILHO, A. G.; LAND, M. G. P. Analysis of the economic impact of cardiovascular diseases in the last five years in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 39–46, 2017.

XUE, B. et al. Estrogen receptor- α in the paraventricular nucleus regulates blood pressure in normal and estrogen-treated ovariectomized rats. **Hypertension**, v. 69, n. 6, p. 1104–1112, 2017. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08994.

XUE, Baojian; PAMIDIMUKKALA, Jaya; HAY, Meredith. Sex differences in the development of angiotensin II-induced hypertension in conscious mice. **American Journal Of Physiology-Heart And Circulatory Physiology**, [S.L.], v. 288, n. 5, p. 2177-2184, maio 2005. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00969.2004>