



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

**ESTUDO DA INGESTÃO E RETENÇÃO GÁSTRICA DE SOLUÇÃO
HIPERTÔNICA DE NaCl EM RATOS COM HIPERTENSÃO RENOVASCULAR
2-RINS-1-CLÍPE**

RIAN VICTOR SILVA LIMA

FORTALEZA-CE

2023

RIAN VICTOR SILVA LIMA

**ESTUDO DA INGESTÃO E RETENÇÃO GÁSTRICA DE SOLUÇÃO
HIPERTÔNICA DE NaCl EM RATOS COM HIPERTENSÃO RENOVASCULAR
2-RINS-1-CLIFE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Armenio Aguiar dos Santos.

Coorientador: Prof. Dr. Richard Boarato David.

FORTALEZA-CE

2023

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)

- L71e Lima, Rian Victor Silva.
Estudo da ingestão e retenção gástrica de solução hipertônica de NaCl em ratos com hipertensão renovascular 2-rins-1-clipe / Rian Victor Silva Lima. – 2023.
144 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2023.
Orientação: Prof. Dr. Armenio Aguiar dos Santos.
Coorientação: Prof. Dr. Richard Boarato David.
1. Angiotensina II. 2. Esvaziamento gástrico. 3. Hipertensão. 4. Sódio. I. Título.

CDD 615.1

RIAN VICTOR SILVA LIMA

ESTUDO DA INGESTÃO E RETENÇÃO GÁSTRICA DE SOLUÇÃO HIPERTÔNICA
DE NaCl EM RATOS COM HIPERTENSÃO RENOVASCULAR
2-RINS-1-CLIFE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Aprovado em 20/07/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Armenio Aguiar dos Santos (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Richard Boarato David (Coorientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Débora Simões de Almeida Colombari
Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Prof. Dr. Mohammed Saad Lahlou
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pela oportunidade, força, paciência, resiliência, capacidade de ultrapassar todos os obstáculos até aqui, pela minha família e amigos. Agradeço aos meus pais, Ricardo e Adriana, minha irmã Jordana, que são minha base contribuindo diretamente com força, apoio, carinho e compreensão, amo vocês.

Aos meus *friends* pelas conversas, risadas, estudos e muito companheirismo durante a pós-graduação: Gabriela Freire, Beatriz Cavalcante, Mateus Cunha, Cássia Rodrigues, Thiago Amorim, Allan Vitaliano, Thais Nobre e ao meu *best friend*, Maxwell Sampaio, que esteve sempre presente desde a graduação. Quero agradecer à Dra. Mônica Belém e Ma. Andrieli Hauschildt pela torcida, acompanhamento desde do início com imenso apoio e ensinamentos, admiro muito vocês. Aos Técnicos do laboratório UFC, Marcinha Alves e Haroldo, por toda ajuda, disponibilidade e amizade. À coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e funcionários, em especial à Milena e Laura, pela dedicação e excelência no trabalho.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Armenio Aguiar dos Santos e Prof. Dr. Richard Boarato David, que abriram as portas do laboratório, pela confiança, paciência, conselhos, instrução durante o desenvolvimento da pesquisa e dissertação. Quero agradecer também à Profa. Dra. Camila Ferreira Roncari, pelo apoio e conselhos durante a pós-graduação.

Aos professores participantes da banca examinadora de qualificação e defesa, Dra. Camila Roncari, Dr. Daniel Sousa, Dr. Rodrigo Siqueira, Dra. Débora Colombari, Dr. Mohammed Lahlou que se prontificaram a ler este trabalho e pelas considerações enriquecedoras.

À FUNCAP pelo apoio financeiro.

Obrigado!

“Todas as substâncias são venenos, não existe nada que não seja veneno. Somente a dose correta diferencia o veneno do remédio.” Paracelso

RESUMO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica que causa alterações estruturais/funcionais no coração, vasos sanguíneos, rins e cérebro. A fisiopatologia da HA pode ser estudada pelo modelo experimental 2-rins-1-clipe (2R1C), caracterizado pelo aumento de renina circulante com ativação do sistema renina-angiotensina (SRA). Além das respostas hemodinâmicas e autonômicas deste modelo, recentemente foi demonstrado, nas primeiras 6 semanas pós-indução, aumento transitório da ingestão espontânea de NaCl 0,3 M e de água em ratos 2R1C concomitante à hiperreninemia persistente. Outro estudo demonstrou dismotilidade gastrointestinal (GI) em ratos 2R1C, caracterizada pela redução do esvaziamento gástrico (EG) de solução contendo glicose (isotônica). Considerando que vias aferentes gastrointestinais ativam o sistema inibitório de ingestão hidromineral e que tanto áreas centrais envolvidas no controle autonômico GI como o próprio tecido gástrico podem ser modulados por componentes do SRA, as alterações no padrão de ingestão hidromineral observadas em ratos 2R1C podem estar relacionadas à dismotilidade GI. Então, neste estudo investigamos se animais 2R1C apresentam alteração no EG de soluções hipertônicas de NaCl. Foram utilizados ratos Wistar (180 a 220 g), submetidos ao protocolo cirúrgico 2R1C ou grupo normotenso (Sham). Após período de recuperação cirúrgica, os animais foram transferidos para gaiolas metabólicas com ração, água e NaCl (0,23 M ou 0,3 M) disponível. A ingestão diária de ração e líquidos foi medida entre o 22º e 28º dia pós-cirúrgico (DPC). No 29º DPC foi avaliada a retenção gástrica (RG) aos 7,5 ou 15 minutos após administração de solução teste via gavagem (1,5 ml ou 3 ml) de NaCl (0,15 M, 0,23 M ou 0,3 M). No 28º DPC ratos 2R1C apresentaram maior ingestão de NaCl 0,23 M (36 ± 11 ml, $n = 5$) e 0,3 M (13 ± 2 ml, $n = 61$) em relação aos Sham (12 ± 5 ml, $n = 6$ e 8 ± 1 ml, $n = 41$, respectivamente, $p < 0,05$); não foi observada diferença entre os grupos para ingestão de água. Não houve diferença entre os grupos na RG de 1,5 ml de NaCl 0,15 M e 0,3 M aos 7,5 min (2R1C 0,15 M: $33,9 \pm 2,1\%$, $n = 8$; 2R1C 0,3 M: $35,5 \pm 2,4\%$, $n = 11$ vs. Sham 0,15 M: $34,3 \pm 3,0\%$, $n = 7$; Sham 0,3 M: $38,6 \pm 2,0\%$, $n = 7$). Não houve diferença na RG de 1,5 ml de NaCl 0,3 M aos 15 min entre os grupos 2R1C ($24,8 \pm 0,5\%$, $n = 10$) e Sham ($30,6 \pm 2,1\%$, $n = 9$). Também não houve diferença na RG de 3 ml de NaCl 0,3 M aos 15 min entre os grupos 2R1C ($32,5 \pm 2,1\%$, $n = 9$) e Sham ($28,1$

$\pm 2,3\%$, $n = 6$). Com relação à RG de 0,23 M, não houve diferença entre os grupos 2R1C ($29,5 \pm 1,9\%$, $n = 5$) e Sham ($27,2 \pm 1,5\%$, $n = 6$). Portanto, conclui-se que o aumento da ingestão de solução hipertônica de NaCl em ratos 2R1C independe de alteração na taxa de EG.

Palavras-chaves: Angiotensina II; Esvaziamento gástrico; Hipertensão; Sódio.

ABSTRACT

STUDY OF INGESTION AND GASTRIC RETENTION OF HYPERTONIC NaCl SOLUTION IN RATS WITH 2-KIDNEY-1-CLIP RENOVASCULAR HYPERTENSION

Arterial hypertension (AH) is a chronic disease that causes structural/functional changes in heart, blood vessels, kidneys and brain. Its pathophysiology can be studied using the 2-kidneys-1-clip (2K1C) experimental model, characterized by an increase in circulating renin with activation of the renin-angiotensin system (RAS). In addition to the hemodynamic and autonomic responses of this model, it was recently demonstrated, in the first 6 weeks post-induction, a transient increase in spontaneous intake of 0.3 M NaCl and water in 2K1C rats concomitant with persistent hyperreninemia. Another study demonstrated gastrointestinal (GI) dysmotility in 2K1C rats, characterized by reduced gastric emptying (GE) of glucose-containing (isotonic) solution. Considering that gastrointestinal afferent pathways activate the hydromineral ingestion inhibitory system and that both the central areas involved in GI autonomic control and the gastric tissue itself can be modulated by RAS, the changes in the hydromineral ingestion pattern observed in 2K1C rats may be related to GI Dysmotility. Therefore, in this study we investigated whether 2K1C animals present changes in GE in hypertonic NaCl solutions. Wistar rats (180 to 220 g) were submitted to the 2K1C surgical protocol or normotensive group (Sham). After a period of surgical recovery, the animals were transferred to metabolic cages with food, water and NaCl (0.23 M or 0.3 M) available. Daily food and liquid intake was measured between the 22nd and 28th post-surgical day (DPC). On the 29th DPC, gastric retention (RG) was assessed 7.5 or 15 minutes after administration of the test solution by gavage (1.5 ml or 3 ml) of NaCl (0.15 M, 0.23 M or 0.3 M). On the 28th DPC, 2K1C rats had higher intakes of 0.23 M (36 ± 11 ml, $n = 5$) and 0.3 M (13 ± 2 ml, $n = 61$) of NaCl compared to Sham (12 ± 5 ml, $n = 6$). and 8 ± 1 ml, $n = 41$, respectively, $p < 0.05$); no difference was observed between the groups regarding water intake. There was no difference between groups in GR of 1.5 ml of 0.15 M and 0.3 M NaCl at 7.5 min (2K1C 0.15 M: $33.9 \pm 2.1\%$, $n = 8$; 2K1C 0.3 M: $35.5 \pm 2.4\%$, $n = 11$ vs. Sham 0.15 M: $34.3 \pm 3.0\%$, $n = 7$; Sham 0.3 M: $38.6 \pm 2, 0\%$, $n = 7$). There was no difference in the GR of 1.5 ml of

0.3 M NaCl at 15 min between 2K1C ($24.8 \pm 0.5\%$, $n = 10$) and Sham ($30.6 \pm 2.1\%$, $n = 9$). There was also no difference in the GR of 3 ml of 0.3 M NaCl at 15 min between 2K1C ($32.5 \pm 2.1\%$, $n = 9$) and Sham ($28.1 \pm 2.3\%$, $n = 6$). Regarding the GR of 0.23 M, there was no difference between the 2K1C ($29.5 \pm 1.9\%$, $n = 5$) and Sham ($27.2 \pm 1.5\%$, $n = 6$) groups. Therefore, it is concluded that the increased intake of hypertonic NaCl solution in 2K1C rats is independent of changes in GE rate.

Keywords: Angiotensin II; Gastric emptying; Hypertension; Sodium.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Principais vias de formação de angiotensinas. RPR, receptor de renina/ pró-renina; ECA, enzima conversora de angiotensina; ECA2, enzima conversora de angiotensina 2; NEP, endopeptidase neutra; AMPA, aminopeptidase A; AMPM, aminopeptidase M; ANG, angiotensina; MAS, receptor para angiotensina 1-7; AT₁, receptores tipo 1 para angiotensina; AT₂, receptor tipo 2 para angiotensina; IRAP, aminopeptidase regulada pela insulina. Fonte: Adaptado de SANJULIANI *et al.*, 2011.25
- Figura 2. Órgãos circunventriculares. Setas pretas: SFO, órgão subfornical; OVLT, órgão vascular da lâmina terminal; 3^o ventrículo; 4^o ventrículo; AP, área postrema. Fonte: Adaptado de ROWLAND, 2021.....26
- Figura 3. Fatores pré-absortivos e pós-absortivos na modulação da ingestão de líquidos. Entradas: caixas cinzas, fatores pré-absortivos; caixas pretas, fatores pós-absortivos e sinais hormonais. ANP, peptídeo natriurético atrial; Ang II, angiotensina; CN IX/X, nervos cranianos IX (glossofaríngeo) e X (vago); NTS, núcleo do trato solitário; AP, área postrema; LT, lâmina terminal. Fonte: Adaptado de RYAN, 2018.33
- Figura 4. Ingestão média diária. (A) ingestão de NaCl 0,3 M e (B) Ingestão de água. Adaptado de Roncari *et al.*, 2018.37
- Figura 5. Gaiola metabólica de aço inoxidável onde os ratos foram alocados durante a 4^a semana pós-cirúrgica. Os animais tinham livre acesso a ração, água filtrada e solução de NaCl (0,23 M ou 0,3 M). Fonte: acervo pessoal do autor.....42
- Figura 6. Protocolo 1 descrição da avaliação da ingestão de NaCl 0,3 M e da retenção gástrica (7,5 ou 15 min) de 1,5 ou 3 ml de NaCl 0,3 M em ratos 2R1C ou Sham46
- Figura 7. Protocolo 2: descrição da avaliação da ingestão de NaCl 0,23 M e da retenção gástrica (15 min) de 3 ml NaCl 0,23 M em ratos 2R1C ou Sham.47

Figura 8. Variação do peso corporal (g) entre animais dos grupos Sham ou 2R1C durante as quatro semanas pós-cirúrgica. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	48
Figura 9. Ingestão diária de ração (g) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	49
Figura 10. Média das ingestões diárias de ração (g) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.	50
Figura 11. Pressão Arterial Sistólica (PAS, em mmHg) durante o desenvolvimento da hipertensão renovascular nos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses; *, $p < 0.05$ vs. grupo Sham (<i>Two-way ANOVA</i> , pós-teste Student-Newman-Keuls).....	51
Figura 12. Ingestão diária de água (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses; *, $p < 0,05$ vs. grupo Sham (<i>Two-way ANOVA</i> , pós-teste Student-Newman-Keuls).....	52
Figura 13. Média das Ingestões diárias de água (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.	53
Figura 14. Ingestão diária de NaCl 0,3 M (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses; *, $p < 0,05$ vs. grupo Sham (<i>Two-way ANOVA</i> , pós-teste Student-Newman-Keuls).	54
Figura 15. Média das Ingestões diárias de NaCl 0,3 M (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.	55

Figura 16. Ingestão diária total (água + NaCl 0,3 M, ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.	56
Figura 17. Média das ingestões diárias totais (NaCl 0,3 M + água, ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.	57
Figura 18. Volume diário de urina (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	58
Figura 19. Média dos volumes diários de urina (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.	59
Figura 20. Retenção gástrica de 1,5 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ no tempo de 7,5 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	60
Figura 21. Retenção de 1,5 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino proximal no tempo de 7,5 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	61
Figura 22. Retenção de 1,5 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino medial no tempo de 7,5 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	62
Figura 23. Retenção de 1,5 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino distal no tempo de 7,5 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	63

Figura 24. Centro geométrico do trânsito intestinal de 1,5 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no tempo de 7,5 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.	64
Figura 25. Retenção gástrica de 1,5 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses; *, p < 0,05 vs. Sham 0,15 M (<i>One-way ANOVA</i> , pós-teste Student-Newman-Keuls).....	65
Figura 26. Retenção de 1,5 ml STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino proximal no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	66
Figura 27. Retenção de 1,5 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino medial no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	67
Figura 28. Retenção de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino distal no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	68
Figura 29. Centro geométrico do trânsito intestinal de 1,5 ml de SLT 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.	69
Figura 30. Retenção gástrica de 3 ml STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham 0,15, Sham 0,3 M ou 2R1C 0,15 M, 2R1C 0,3 M. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses; *, p < 0,05 vs. Sham 0,15 M e 2R1C 0,15 M (<i>One-way ANOVA</i> , pós-teste Student-Newman-Keuls).....	70

Figura 31. Retenção de 3 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino proximal no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	71
Figura 32. Retenção de 3 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino medial no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses. *, p < 0,05 vs. Sham 0,3 M e 2R1C 0,3 M (<i>One-way ANOVA</i> , pós-teste Student-Newman-Keuls).	72
Figura 33. Retenção de 3 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino distal no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	73
Figura 34. Centro geométrico do trânsito intestinal de 3 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses. *Diferente de Sham 0,3 M e 2R1C 0,3 M (<i>One-way ANOVA</i> , pós-teste Student-Newman-Keuls).....	74
Figura 35. Variação do peso corporal (g) entre os grupos Sham ou 2R1C durante as quatro semana pós-cirúrgica. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parêntese.	75
Figura 36. Registro da ingestão diária de ração (g) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.	76
Figura 37. Média das ingestões diárias de ração (g) durante 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.	77
Figura 38. Pressão Arterial Sistólica (PAS, em mmHg) durante o desenvolvimento da hipertensão renovascular nos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados	

como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses; *, $p < 0.05$ vs. grupo Sham (*Two-way ANOVA*, pós-teste Student-Newman-Keuls).....78

Figura 39. Ingestão diária de água (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....79

Figura 40. Média das Ingestões diárias de água (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.80

Figura 41. Ingestão diária de NaCl 0,23 M (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses; *, $p < 0.05$ vs. grupo Sham (*Two-way ANOVA*, pós-teste Student-Newman-Keuls).81

Figura 42. Média das Ingestões diárias de NaCl 0,23 M (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.82

Figura 43. Ingestão diária tota (água + NaCl 0,23 M, ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.83

Figura 44. Média das ingestões diárias totais (água + NaCl 0,23 M, ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.84

Figura 45. Volume diário de urina (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....85

Figura 46. Média dos volumes diários de urina (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.86

Figura 47. Retenção gástrica de 3 ml de STL no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham 0,23 M ou 2R1C 0,23 M. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.	87
Figura 48. Retenção de 3 ml de STL no intestino proximal no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham 0,23 M ou 2R1C 0,23 M. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	88
Figura 49. Retenção de 3 ml de STL no intestino medial no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham 0,23 M ou 2R1C 0,23 M. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	89
Figura 50. Retenção de 3 ml de STL no intestino distal no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham 0,23 M ou 2R1C 0,23 M. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	90
Figura 51. Centro geométrico do trânsito intestinal de STL 3 ml no tempo de 15 min nos grupos Sham 0,23 M ou 2R1C 0,23 M. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS

2R1C	2-rins-1-clipe
5-HT	serotonina
ABS	absorbância
Ang I	angiotensina I
Ang II	angiotensina II
AP	área postrema
CCK	colecistocinina
OCVs	órgãos circunventriculares
ECA	enzima conversora de angiotensina
HA	hipertensão arterial
ip	intraperitoneal
LEC	líquido extracelular
LIC	líquido intracelular
mmHg	milímetros de mercúrio
MnPO	núcleo pré-óptico mediano
NaCl	cloreto de sódio
NANC	não adrenérgico não colinérgico
NaOH	hidróxido de sódio
NDV	núcleo dorsal do vago
NPBL	núcleo parabraquial lateral
PVH	núcleo paraventricular
SON	núcleo supraóptico

NTS	núcleo do trato solitário
FSO	órgão subfornical
OVL	órgão vascular da lâmina terminal
PAS	pressão arterial sistólica
Rpm	rotações por minuto
RS	retenção segmentar
sc	subcutânea
SNC	sistema nervoso central
SNE	sistema nervoso entérico
SRA	sistema renina angiotensina
SRO	solução de reidratação oral
STL	solução teste líquida
TGI	trato gastrointestinal
VP	vasopressina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	22
1.1	Compartimentos de líquidos corporais e equilíbrio hidroeletrolítico.....	22
1.2	Papel do sistema renina-angiotensina (SRA) na preservação de volume corporal.....	24
1.3	Função do trato gastrointestinal na homeostase hidrossalina	27
1.3.1	Princípios gerais do trato gastrointestinal.....	27
1.3.2	Mecanismo de controle do esvaziamento gástrico.....	27
1.3.3	Influência dos fatores pré-absortivos na ingestão hidromineral.....	31
1.3.4	Envolvimento dos fatores pós-absortivos.....	32
1.4	Controle da Ingestão por regiões do rombencéfalo	34
1.5	Ativação crônica do SRA no modelo de hipertensão renovascular 2R1C: Ajustes no comportamento ingestivo e na motilidade gástrica:	35
2	OBJETIVOS	39
2.1	Geral.....	39
2.2	Específico	39
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
3.1	Animais.....	40
3.2	Cirurgia para indução de hipertensão renovascular	40
3.3	Aferição da pressão arterial sistólica por método de pletismografia de cauda.....	41
3.4	Registro da ingestão de NaCl 0,23 M ou NaCl 0,3 M, água, ração e volume urinário.....	42
3.5	Protocolo de determinação da retenção gástrica.....	43
3.6	Protocolos experimentais.....	45
3.6.1	Avaliação da ingestão de NaCl 0,3 M e retenção gástrica (7,5 ou 15 min) de 1,5 ml ou 3 ml de NaCl 0,3 M em ratos 2R1C ou Sham:.....	45
3.6.2	Avaliação da ingestão de NaCl 0,23 M e retenção gástrica (15 min) de 3 ml de NaCl 0,23 M em ratos 2R1C ou Sham:	46
3.7	Análise estatística	47
4	RESULTADOS	48
4.1	EXPERIMENTO 1: Avaliação da ingestão de NaCl 0,3 M e retenção gástrica (7,5 ou 15 min) de 1,5 ml ou 3 ml de NaCl 0,3 M em ratos 2R1C ou Sham: ..	48

4.1.1	Variação peso corporal:	48
4.1.2	Ingestão diária de ração	49
4.1.3	Pressão arterial sistólica:.....	51
4.1.4	Ingestão diária de água:	52
4.1.5	Ingestão diária de NaCl 0,3 M:	54
4.1.6	Ingestão diária total (água + NaCl 0,3 M):.....	56
4.1.7	Volume diário de urina:	58
4.1.8	Avaliação da retenção gástrica no tempo de 7,5 min com gavagem de 1,5 ml de NaCl 0,3 M:.....	60
4.1.8.1	Retenção de STL no estômago:.....	60
4.1.8.2	Retenção fracional de STL no intestino proximal:	61
4.1.8.3	Retenção fracional de STL no intestino medial:	62
4.1.8.4	Retenção fracional de STL no intestino distal:	63
4.1.8.5	Centro geométrico:.....	64
4.1.9	Avaliação da retenção gástrica no tempo de 15 min com gavagem de 1,5 ml de NaCl 0,3 M.....	65
4.1.9.1	Retenção fracional de STL no estômago:	65
4.1.9.2	Retenção fracional de STL no intestino proximal:	66
4.1.9.3	Retenção fracional de STL no intestino medial:	67
4.1.9.4	Retenção fracional de STL no intestino distal:	68
4.1.9.5	Centro geométrico:.....	69
4.1.10	Avaliação da retenção gástrica no tempo de 15 min com gavagem de 3 ml de NaCl 0,3 M:.....	70
4.1.10.1	Retenção de STL no estômago em 15 min de gavagem de 3 ml de NaCl 0,3 M:.....	70
4.1.10.2	Retenção de STL no intestino proximal em 15 min de gavagem de 3 ml de NaCl 0,3 M:	71
4.1.10.3	Retenção de STL no intestino medial em 15 min de gavagem de 3 ml de NaCl 0,3 M:	72
4.1.10.4	Retenção fracional de STL no intestino distal:	73
4.1.10.5	Centro geométrico:.....	74
4.2	EXPERIMENTO 2: Avaliação da ingestão de NaCl 0,23 M e retenção gástrica (15 min) de 3 ml de NaCl 0,23 M em ratos 2R1C ou Sham.....	75
4.2.1	Variação do peso corporal:	75

4.2.1	Ingestão diária de ração:	76
4.2.2	Pressão arterial sistólica:.....	78
4.2.3	Ingestão diária de água:	79
4.2.4	Ingestão diária de NaCl 0,23 M:	81
4.2.5	Ingestão diária total (água + NaCl 0,23 M):.....	83
4.2.6	Volume diário de urina:	85
4.2.7	Avaliação da retenção no tempo de 15 min com gavagem de 3 ml de NaCl 0,23 M:	87
4.2.7.1	Retenção de STL no estômago:.....	87
4.2.7.2	Retenção fracional de STL no intestino proximal:	88
4.2.7.3	Retenção fracional de STL no intestino medial:	89
4.2.7.4	Retenção fracional de STL no intestino distal:	90
4.2.7.5	Centro geométrico:.....	91
5	DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	92
	REFERÊNCIAS.....	100
	APÊNDICE.....	107

1 INTRODUÇÃO

1.1 Compartimentos de líquidos corporais e equilíbrio hidroeletrolítico

O cloreto de sódio (NaCl) e a água são os principais determinantes do volume dos compartimentos extracelular e intracelular. A água constitui aproximadamente 60% do peso corporal de um animal adulto, a depender de fatores como a quantidade de gordura corporal, idade e sexo. A água corporal total está distribuída entre dois compartimentos principais, líquido intracelular (LIC) e líquido extracelular (LEC), os quais estão separados pela membrana celular. Aproximadamente dois terços da água corpórea está contida no LIC e o terço restante está contido no LEC. O LEC, por sua vez, ainda é subdividido em líquido intersticial, que contém $\frac{3}{4}$ do volume do LEC responsável por banhar os tecidos, além do plasma, que contém o quarto restante. O líquido intersticial é separado do plasma pela parede capilar. A água contida nos ossos, no tecido conjuntivo denso e no líquido cefalorraquidiano também faz parte do LEC (VERBALIS, 2003; KOEPPEN; STANTON, 2009).

O movimento efetivo do líquido para dentro e fora das células é causado pela diferença de pressão osmótica entre o LIC e LEC. A pressão osmótica, decorrente das concentrações de todos os íons e moléculas no compartimento líquido, deve ser equivalente no LIC e LEC, pois a maioria das membranas biológicas são semipermeáveis, permitindo o livre fluxo das moléculas de água. No interior das células, o íon principal é o potássio (140 mEq/L) que, juntamente com as proteínas citoplasmáticas, contribui para a pressão osmótica intracelular. No interstício, o íon sódio é o mais abundante, mantido por mecanismos homeostáticos no LEC em uma faixa de concentração entre 135 e 147 mEq/L, contribuindo amplamente para a determinação da osmolaridade do LEC. A composição de solutos nesses compartimentos difere em virtude de mecanismos celulares como atividade da bomba de sódio-potássio presente na membrana plasmática que transporta três íons de sódio para fora da célula e dois íons de potássio para dentro da célula, para cada molécula de ATP hidrolisada e da regulação homeostática da composição do meio extracelular (VERBALIS, 2003; KOEPPEN; STANTON, 2009; ROWLAND, 2021).

A desidratação é decorrente da alteração do conteúdo hídrico e de íons dos compartimentos intra e extracelulares. O aumento da osmolaridade plasmática faz com que a água se movimente do LIC para o LEC até as pressões osmóticas de ambos serem iguais ocorrendo redução do volume intracelular definindo a desidratação intracelular. Situações de v mito, hemorragia ou diarreia reduzem o volume extracelular caracterizando a desidratação extracelular. A privação hídrica que promove desidratação de ambos os compartimentos é definida como desidratação absoluta. Em resposta   desidratação são ativados mecanismos fisiológicos e comportamentais. Mecanismos comportamentais levam à busca e ingestão de água e sódio, enquanto mediadores hormonais ajustam a taxa de excreção e absorção dessas substâncias do organismo, participando da manutenção do equilíbrio hidroeletr tico (FITZSIMONS, 1998; ANTUNES-RODRIGUES *et al.*, 2004; JOHNSON, 2007).

O aumento de 1 a 3% na osmolaridade plasmática estimula a sede e subsequente ingestão de  gua. A sede pode ser definida como sensa o interna que motiva os animais   busca e ingestão de água, presente em todos os tipos de desidratação. A sede   um fator motivacional, enquanto a ingestão faz parte da fase consumat ria do comportamento observável. Em laboratório, o período de privação de líquidos ou infusão de NaCl hipertônico, são métodos que estimulam a sede provocando a ingestão de  gua (ROWLAND, 2021). Experimentalmente, o apetite ao sódio é definido como aumento da ingestão de NaCl hipertônico observado em animais com depleção de sódio corporal, para a correção do déficit do volume plasmático, como ocorre na desidratação extracelular e na desidratação absoluta (STRICKER, 2000; JOHNSON, 2007, DE LUCA *et al.*, 2010).

Células definidas como osmorreceptores, capazes de detectar mudanç as na osmolaridade do LEC, estão localizadas perifericamente na cavidade orofaríngea, no trato gastrointestinal (TGI), nos vasos sang neos, na veia porta e no fígado monitorando os solutos absorvidos pelos intestinos. Centralmente, há regiões osmossens veis descritas como o órgão vasculoso da lâmina terminal (OVLT) e órgão subfornical (SFO) presente a lâmina terminal adjacente ao terceiro ventrículo. A detecção da hiperosmolaridade plasmática na lâmina terminal estimula a sede e a subsequente ingestão de  gua. A lâmina terminal possui conexão eferente com o núcleo paraventricular (PVH) e núcleo supraóptico (SON) hipotalâmico estimulando

secreção de ocitocina (OT) e vasopressina (VP) (LEIB *et al.*, 2016). Nos rins, a OT aumenta natriurese enquanto a VP aumenta reabsorção de água em decorrência da síntese de aquaporinas nos ductos coletores (STRICKER, 2000; BOURQUE, 2008; ROWLAND, 2021).

1.2 Papel do sistema renina-angiotensina (SRA) na preservação de volume corporal

A Ang II é um hormônio cuja produção se encontra elevada em condição de hipovolemia (desidratação extracelular) atuando no aumento da pressão sanguínea, ingestão, absorção intestinal e tubular renal de sódio e água. A redução da perfusão renal e a redução do fluxo de NaCl através da mácula densa estimulam a secreção de renina dos grânulos citoplasmáticos das células justaglomerulares para o sangue dando início ativação do SRA. A renina hidrolisa o angiotensinogênio sintetizado e secretado principalmente pelo fígado, formando a Ang I (decapeptídeo). Posteriormente a Ang I é convertida pela enzima conversora de angiotensina (ECA) em Ang II (octapeptídeo), molécula que apresenta atividade biológica importante. A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é presente especialmente nos pulmões, sendo encontrada também no endotélio vascular renal, no coração, nos testículos, no hipotálamo, na parede aorta e no trato gastrointestinal, hidrolisa um aminoácido da Ang I formando a Ang 1-9 e pode gerar Ang 1-7 através da remoção de um único aminoácido da Ang II. Além das ECAs, a enzima quimase que é ativada por dano vascular pode proporcionar uma via alternativa para conversão da Ang I para Ang II. A partir da Ang II, as enzimas aminopeptidase A e aminopeptidase M formam a Ang III e Ang IV (FITZSIMONS, 1998; IMAI *et al.*, 2005; SANTOS; FERREIRA, 2007; SANJULIANI *et al.*, 2011; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012; ABDUL-HAFEZ *et al.*, 2021). A Figura 1 ilustra as principais vias de formação das angiotensinas.

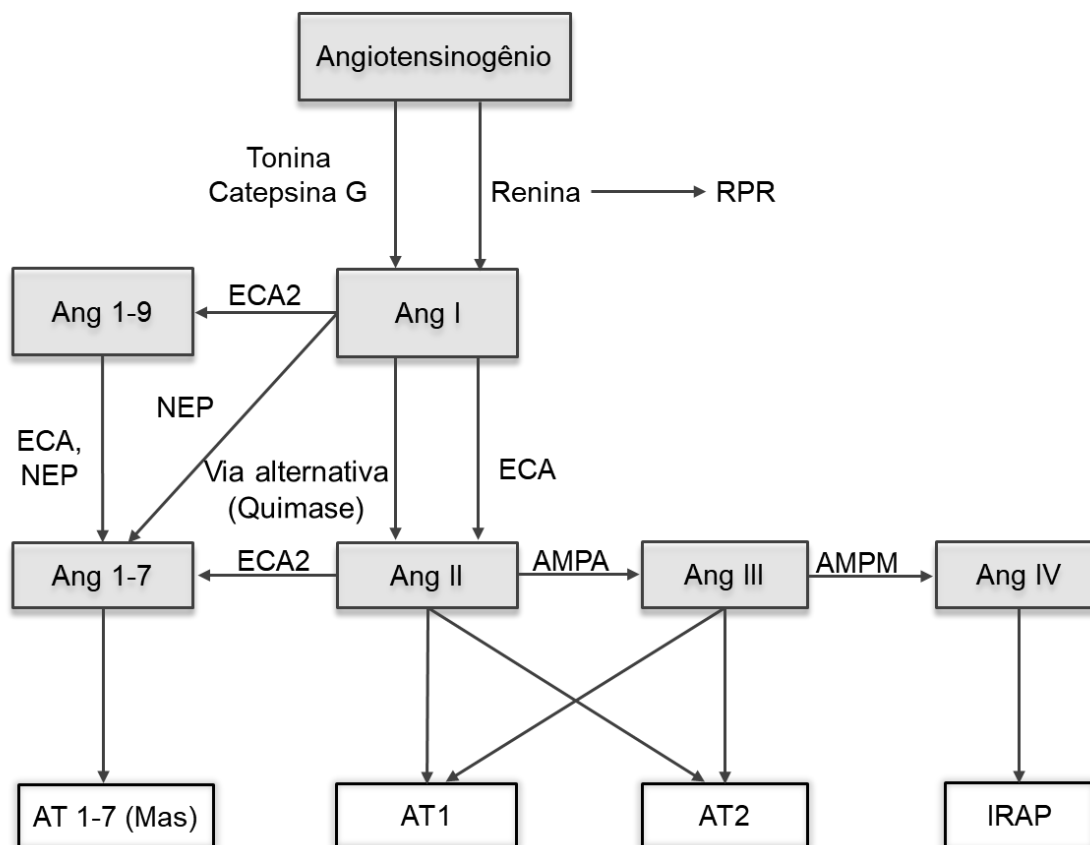


Figura 1. Principais vias de formação de angiotensinas. RPR, receptor de renina/ pró-renina; ECA, enzima conversora de angiotensina; ECA2, enzima conversora de angiotensina 2; NEP, endopeptidase neutra; AMPA, aminopeptidase A; AMPM, aminopeptidase M; ANG, angiotensina; MAS, receptor para angiotensina 1-7; AT₁, receptores tipo 1 para angiotensina; AT₂, receptor tipo 2 para angiotensina; IRAP, aminopeptidase regulada pela insulina. Fonte: Adaptado de SANJULIANI *et al.*, 2011.

A interação da Ang II com os receptores angiotensinérgicos tipo 1 (AT₁) ativa mecanismos fisiológicos responsáveis pela vasoconstrição, ingestão de água e sódio, secreção de VP e estimulação da zona glomerulosa do córtex suprarrenal, aumentando a síntese e a secreção de aldosterona. A aldosterona ativa receptores mineralocorticoides presentes no ducto coletor renal induzindo a síntese e atividade de canais de sódio na membrana plasmática das células epiteliais renais, aumentando a reabsorção de sódio e excreção tubular de potássio levando a expansão do volume plasmático. A interação da VP circulante com os receptores V₁ localizados nas células do músculo liso vascular resulta em vasoconstrição. Já ativação dos receptores V₂ no rim, favorece o aumento da expressão de aquaporina nas membranas apicais das células dos ductos coletores, resultando no aumento da permeabilidade de água, contribuindo para equilíbrio hidroeletrolítico (VERBALIS, 2003; SANJULIANI *et al.*, 2011).

Os receptores angiotensinérgicos também são expressos em regiões encefálicas. Por exemplo, os órgãos circunventriculares (OCVs) são estruturas nervosas ricamente vascularizadas com capilares fenestrados possibilitando substâncias transmitidas pelo sangue, como Ang II, alcançar e estimular as terminações nervosas. Três OCVs, o SFO, OVLT e área postrema (AP), são ricos em receptores angiotensinérgicos AT₁ desempenhando papel importante no controle da homeostase do líquido corporal podendo responder a Ang II circulante ou de origem central. O SFO possui conexões recíprocas com o núcleo pré-óptico mediano (MnPO) e OVLT e envia também projeções para o SON e PVH (LEIB *et al.*, 2016). Os três núcleos da lâmina terminal OSF, MnPO e OVLT possuem terminais angiotensinérgicos estando relacionados ao efeito dipsogênico da Ang II (FITZSIMONS, 1998). A Figura 2 ilustra a localização dos OCVs no cérebro de um roedor.

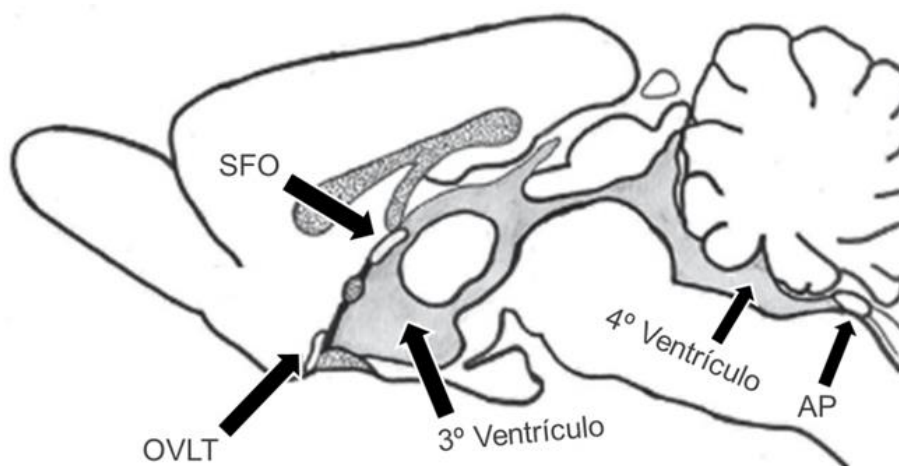


Figura 2. Órgãos circunventriculares. Setas pretas: SFO, órgão subfornical; OVLT, órgão vascular da lâmina terminal; 3º ventrículo; 4º ventrículo; AP, área postrema. Fonte: Adaptado de ROWLAND, 2021.

Em adição às ações comportamentais da Ang II para obtenção de água e sódio do ambiente por meio da ingestão, o TGI também constitui órgão-alvo para a ação desta molécula, onde os receptores angiotensinérgicos AT₁ e AT₂ estão expressos em todos os segmentos do intestino delgado na musculatura lisa e no epitélio mucoso gastrointestinal. A interação da Ang II com os receptores AT₂ aumenta a permeabilidade intestinal, estimulando a absorção de sódio e água (LEVENS, 1985; JIN *et al.*, 1998; EWERT *et al.*, 2006; GARG *et al.*, 2012).

Além dos mecanismos absorptivos para água e sódio, o TGI está sob intrincado controle local e neural que determina a motilidade da parede de seus órgãos e o tônus dos esfíncteres, no sentido de determinar a velocidade de esvaziamento do conteúdo gástrico e o trânsito intestinal, que por sua vez, otimiza a absorção. Por isso, os principais mecanismos de controle da atividade do TGI serão discutidos a seguir.

1.3 Função do trato gastrointestinal na homeostase hidrossalina

1.3.1 Princípios gerais do trato gastrointestinal

O TGI é formado por vários órgãos e pode ser subdividido em TGI superior e inferior. As principais funções são digestão, motilidade, secreção e absorção, assim abastecendo o corpo com água, eletrólitos, vitaminas e nutrientes. A boca, esôfago, estômago, duodeno, jejuno e íleo constitui o TGI proximal, enquanto o cólon, reto e ânus constituem o TGI distal. O esôfago impulsiona o alimento ingerido da faringe para o estômago por meio de onda de peristalse esofágica altamente coordenada. Uma vez no estômago, o bolo alimentar é misturado com ácido gástrico e enzimas digestivas formando um material digerido chamado quimo, permitindo a passagem através do esfíncter pilórico para o intestino delgado (duodeno, jejuno e finalmente íleo) (GREENWOOD-VAN, JOHNSON; GRUNDY, 2017).

1.3.2 Mecanismo de controle do esvaziamento gástrico

O estômago armazena o alimento proveniente do esôfago e atua no processo de digestão química e mecânica. De forma funcional, o estômago é dividido em duas partes: proximal, correspondente ao fundo e corpo, recebe e armazena temporariamente o alimento oriundo do esôfago enquanto na parte distal ocorre a mistura com as secreções, trituração e enfim o esvaziamento do quimo para o duodeno (COLLINS *et al.*, 1991; GREENWOOD-VAN; JOHNSON; GRUNDY, 2017).

A região proximal do estômago exibe contrações tônicas lentas e sustentadas. Através do controle neural e hormonal, o estômago proximal regula a pressão intragástrica e o gradiente de pressão entre o estômago e o duodeno. A estimulação da contração do músculo gástrico proximal é ocasionada pela liberação de acetilcolina liberada por fibras vagais excitatórias. Já a inibição da contração gástrica proximal envolve fibras vagais inibitórias que liberam neurotransmissores não adrenérgicas e não colinérgica (NANC). Vários hormônios também participam na regulação das contrações gástrica proximal como a motilina que estimula as contrações, já colecistocinina, secretinina, peptídeo inibitório gástrico, glucagon, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), enquanto a somatostatina atua inibindo tais contrações (CULLEN; KELLY, 1993; HIRATA *et al.*, 2007).

A região distal do estômago exibe movimentos peristálticos e desempenha a função de digestão mecânica através de propulsão, fragmentação e retropulsão, reduzindo o tamanho das partículas do alimento. Os movimentos para frente e para trás mistura e tritura o conteúdo gástrico no período pós-prandial. Sua atividade elétrica exibe mudanças cíclicas lentas características no potencial. As contrações peristálticas no antro gástrico promovem o esvaziamento do quimo para o duodeno (CULLEN; KELLY, 1993; HIRATA *et al.*, 2007).

A velocidade do esvaziamento gástrico de uma refeição é influenciada por vários fatores como volume, pH, temperatura, osmolaridade e densidade energética. A distribuição intragástrica e o esvaziamento gástrico de refeições líquidas e sólidas são distintos. Líquidos têm rápida dispersão por todo o estômago, após breve armazenamento na região proximal, logo seguido do esvaziamento gástrico. Já os sólidos apresentam esvaziamento bem mais lento. Após a ingestão, o componente sólido reside quase inteiramente no estômago proximal, ocorrendo depois redistribuição gradual da região proximal para a região distal para só depois o quimo ser esvaziado do estômago. Através de fatores hormonais e neurais as funções gastrointestinais são controladas (COLLINS *et al.*, 1991; BISINOTTO *et al.*, 2019; CAMILLERI, 2019).

O TGI monitora continuamente a eventual ingestão de alimentos e a isso responde de modo apropriado mediante três mecanismos: endócrino, neural e parácrina (KOEPPEN; STANTON, 2009). A gastrina é um hormônio secretada pelas células "G" do antro e pelas células parietais do fundo e do corpo do estômago em

resposta a estímulos tais como, distensão do estômago, digestão de proteínas e estimulação vagal eferente parassimpática. Atua estimulando a secreção ácida do estômago, no período pós-prandial, e no crescimento da mucosa gástrica. As células “I” da mucosa intestinal secretam colecistocinina (CCK) em resposta a presença de ácidos graxos. A CCK age nas fibras nervosas aferentes intestinais inibindo via eferente vagal excitatória para o estômago distal, inibindo a secreção de gastrina, inibe a motilidade antral, estimula o tônus pilórico, reduz o esvaziamento gástrico, estimula a contração da vesícula biliar e a secreção pancreática exócrina (MALJAARS; PETERS; MASCLÉE, 2007; CAMILLERI, 2019).

A secretina é liberada pelas células “S” durante a passagem do conteúdo estomacal ao duodeno, promovendo a secreção pancreática de bicarbonato. O peptídeo inibidor gástrico é um hormônio peptídeo secretado pelas células K no duodeno e jejuno proximal, liberado em resposta a ácidos graxos, aminoácidos e carboidratos. Promove diminuição da atividade motora do estômago retardando o esvaziamento gástrico e estimula a liberação de insulina. A motilina liberada pelo estômago e pelo intestino atua aumentando a motilidade gastrointestinal (LAM *et al.*, 2008; VELLA; CAMILLERI, 2019).

Os movimentos (mistura e propulsão), as secreções e absorção de nutrientes no TGI são controlados pelo sistema nervoso entérico (SNE), composto por neurônios localizados na parede do intestino. O SNE é organizado em dois plexos nervosos: O mioentérico (de *Auerbach*) está presente entre as camadas musculares longitudinal e circular exercendo o controle sobre as contrações e relaxamento do músculo liso gastrointestinal. O plexo submucoso (de *Meissner*), localiza-se na camada submucosa controlando a secreção, absorção e o fluxo sanguíneo local gastrointestinal (KUNZE; FURNESS, 1999; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012).

Ambos os plexos nervosos são inervados por fibras extrínsecas simpáticas e parassimpáticas. A inervação extrínseca parassimpática que chega ao intestino é composta por nervos vago e pélvicos. Os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares estão situados no tronco encefálico e na medula espinhal sacra. Os axônios desses neurônios cursam por nervos até o intestino, onde fazem sinapse com neurônios pós-ganglionares na parede do órgão. O nervo vago inerva o esôfago, estômago, a vesícula biliar, o pâncreas, a primeira parte do intestino, o ceco e a parte proximal do cólon. Os nervos pélvicos inervam a parte distal do cólon e ânus. A

estimulação dos nervos parassimpáticos intensifica atividade das funções gastrointestinais por meio do subtipo de receptor colinérgico muscarínico M_2 e M_3 . As fibras simpáticas do TGI são constituídas por neurônios pré-ganglionares localizados na medula espinhal e fibras nervosas que terminam nos gânglios celíaco, mesentéricos superior e inferior. Os nervos simpáticos pós-ganglionares fazem sinapse com os neurônios intrínsecos e em geral induzem relaxamento da musculatura, reduzindo a motilidade gastrointestinal por meio dos receptores adrenérgicos α_2 e β_2 . Os impulsos simpáticos também podem ser excitatórios nos esfíncteres musculares por ativação do subtipo de receptor adrenérgico α_1 (KOEPPEN; STANTON, 2009; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012; RANG *et al.*, 2016).

Estímulos como distensão gástrica, contato com a mucosa, acidificação duodenal, osmolaridade do quimo e ação hormonal parácrina, por exemplo CCK, ativam as fibras aferentes viscerais, essas fibras carregam as informações diretamente para os circuitos do tronco cerebral que regulam a função gástrica. O complexo motor dorsal do vago é formado pelo núcleo do trato solitário (NTS) com neurônios que recebem atividade aferente, AP e núcleo dorsal do vago (NDV), onde os neurônios motores estimuladores e inibidores estão localizados, sendo os axônios eferentes as vias do nervo vago. Os terminais centrais das fibras aferentes entram no tronco encefálico e projetam-se para o NTS, utilizando principalmente o glutamato como neurotransmissor. Esses sinais aferentes são integrados por neurônios do NTS que se projetam para outras áreas como o NDV usando principalmente, glutamato, gaba ou norepinefrina como neurotransmissores (TRAVAGLI *et al.*, 2006)

Os neurônios do NDV fornecem a saída motora para o TGI por meio do vago eferente, nos quais liberam acetilcolina em seu alvo pós-ganglionar atuando nos receptores muscarínicos do músculo liso gástrico, células intersticiais de Cajal (ICC) e células parietais. A ativação dos receptores M_2 e M_3 despolariza o músculo liso e a ICC aumentando atividade do músculo liso que impulsiona o peristaltismo e o tônus (TRAVAGLI *et al.*, 2006; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012).

Os neurônios pós-ganglionares inibitórios compreendem a via NANC, cujos dois prováveis mediadores são o óxido nítrico e o peptídeo intestinal vasoativo, embora haja outros agentes, como a adenosina e a serotonina (5-HT). A ativação da via NANC vagal produz profundo relaxamento do estômago proximal e reduz a

motilidade no antro. Juntos, esses mecanismos de controle eferente vagal excitatórios e inibitórios fornecem ao tronco encefálico as ferramentas para exercer um controle muito preciso da motilidade gástrica (TRAVAGLI *et al.*, 2003; TRAVAGLI *et al.*, 2006).

1.3.3 Influência dos fatores pré-absortivos na ingestão hidromineral

A redução do volume sanguíneo ou aumento na osmolaridade plasmática motiva o animal a procurar e ingerir água para restaurar o equilíbrio hídrico. Minutos antes da água atingir a circulação a sede é saciada, bem antes da restauração hídrica. Ocorrendo então a ingestão compassada que corresponde às necessidades fisiológicas, sendo possível que o término da ingestão esteja relacionado com sinais que surgem antes da absorção hidromineral na corrente sanguínea, como visualização do líquido, sinais olfativos, sensação química e física do alimento e distensão gástrica (ZIMMERMAN *et al.*, 2016; RYAN, 2018).

Mecanismos inibitórios podem ser ativados mesmo antes da ingestão. A apresentação de pistas sugestivas da presença contendo água à camundongos com sede induzida por privação hídrica promoveu rápida inibição da atividade de cálcio em neurônios que vasopressinérgicos do SON. Este estudo sugere que tais neurônios recebem sinalização rápida antecipatória (MANDELBLAT-CERF *et al.*, 2017).

A cavidade orofaríngea pode detectar diferença entre líquido e alimento, com líquido fornecendo um sinal inibidor rápido à sede, mas não aos alimentos. A distensão do estômago e o intestino delgado devido ao volume acumulativo de água ou de diferentes concentrações de NaCl (0,05 M, 0,10 M, 0,15 M ou 0,20 M) causam inibição da ingestão. Estudos sugerem que a distensão do estômago e do intestino delgado pode ser detectada por mecanorreceptores gástricos, gerando um estímulo inibitório precoce à sede (VERBALIS, 1991; HOFFMANN *et al.*, 2006).

Bykowski *et al.* (2007) sugerem que a ingestão das soluções hipertônicas de NaCl por ratos adrenalectomizados seja inibida tanto pelo volume intestinal como osmolaridade do conteúdo gástrico. Curtis e Stricker (1997) observaram o sinal inibitório da distensão gástrica, que ocorre durante a ingestão normal de alimentos, água ou NaCl, é atenuado em ratos pré-tratados com a neurotoxina capsaicina. É

provável que os sinais pré-absortivos relacionados à inibição da ingestão hidromineral sejam transmitidos através do nervo vago ao SNC.

1.3.4 Envolvimento dos fatores pós-absortivos

A osmoregulação é um processo vital para o corpo. Após a absorção do líquido na circulação sistêmica e redução da osmolaridade plasmática, osmoreceptores e sensores de sódio, sinalizam ao sistema nervoso central (SNC) por meio de fibras aferentes do nervo vago para diminuir a ingestão adicional de líquidos e NaCl (BOURQUE, 2008). Os fatores pós-absortivos ou simplesmente “sistêmicos” compreendem sinais gerados pelos barorreceptores, osmorreceptores e sensores de sódio sendo fundamentais no controle da ingestão de líquido e NaCl em situações onde é alterada a relação sódio/água do corpo (VERBALIS, 1991; THUNHORST *et al.*, 1993; BOURQUE, 2008). Fazem parte também dos fatores pós-absortivos, o SRA que em situação de hipovolemia, estimula a ingestão de água e NaCl (FITZSIMONS, 1998) e o peptídeo natriurético atrial (ANP), que em condições de hipervolemia é liberado pelas células cardíacas atriais em resposta ao estiramento atrial, podendo inibir a ingestão hídrica (ANTUNES-RODRIGUES *et al.*, 1985).

A ingestão de NaCl 0,3 M é inibida pela distensão gástrica ocasionando lento esvaziamento gástrico em comparação com a ingestão de NaCl 0,15 M. Mas a ingestão simultânea de água e NaCl 0,3 M por ratos hipovolêmicos é inalterada inicialmente sendo praticamente toda solução esvaziada seguida de rápida absorção, resultante de uma solução próxima da isotonicidade, ocorrendo aumento gradativo da distensão gastrointestinal, ingestão prolongada e entrega bem rápida à circulação da solução diluída de NaCl, para restauração do volume plasmático (SMITH *et al.*, 2007; STRICKER *et al.*, 2009).

Stricker *et al.* (2007) observaram que ratos tratados com injeções subcutâneas do mineralocorticoide desoxicorticosterona (DOCA) ingerem diferentes volumes de NaCl na dependência da concentração (entre 0,15 M e 0,5 M) e relataram ocorrer diminuição do esvaziamento gástrico de NaCl à medida que há aumento na concentração de NaCl ingerida.

A administração NaCl hipertônico por via intragástrica em ratos aumenta os níveis plasmático de VP, OT e a imunoreatividade fos do NTS, AP, núcleo parabraquial lateral (NPBL), SON e PVH, sugerindo que osmorreceptores viscerais em ratos, podem detectar a presença de NaCl hipertônico ativando áreas relacionadas ao comportamento ingestivo e posteriormente estimular a ingestão de água e secreção de VP, OT (CARLSON; BEITZ; OSBORN, 1997; STRICKER *et al.*, 2002). Em suma, a Figura 3 representa a combinação dos fatores pré-absortivos e pós-absortivos na modulação da ingestão de líquidos.

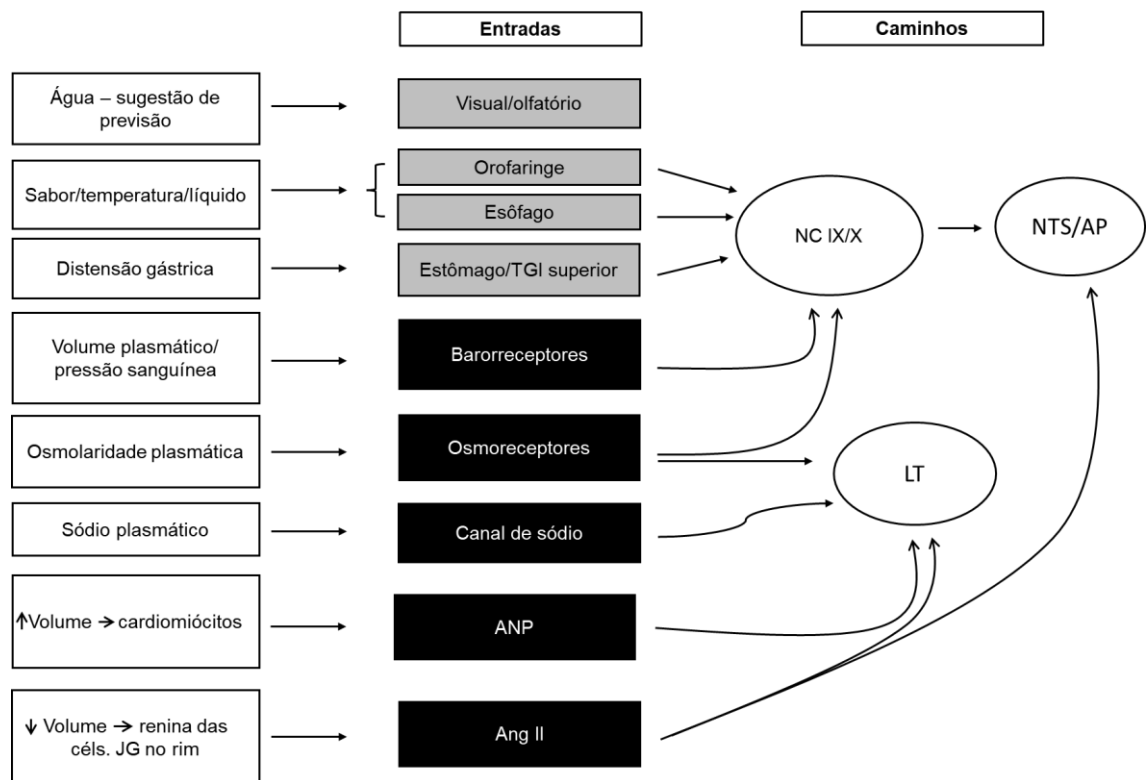


Figura 3. Fatores pré-absortivos e pós-absortivos na modulação da ingestão de líquidos. Entradas: caixas cinzas, fatores pré-absortivos; caixas pretas, fatores pós-absortivos e sinais hormonais. ANP, peptídeo natriurético atrial; Ang II, angiotensina; CN IX/X, nervos cranianos IX (glossofaríngeo) e X (vago); NTS, núcleo do trato solitário; AP, área postrema; LT, lâmina terminal. Fonte: Adaptado de RYAN, 2018.

1.4 Controle da Ingestão por regiões do rombencéfalo

Conforme previamente exposto, o SNC recebe informações referente ao status da osmolaridade, concentração de sódio, gustação, volume de fluidos e pressão sanguínea. Estudos confirmam que as regiões do rombencéfalo, como o NTS, AP e NPBL, modulam a ingestão de líquidos (VIVAS *et al.*, 2014).

A AP localizada fora da barreira hematoencefálica é altamente vascularizada, estando próximo ao quarto ventrículo do tronco encefálico. Possui conexões recíprocas com NTS e NPBL. Devido aos capilares fenestrados, peptídeos e outros sinais fisiológicos transportados no sangue têm acesso direto aos neurônios que se projetam para áreas cerebrais com papéis importantes no controle do sistema cardiovascular e os sistemas que controlam a alimentação e o metabolismo (PRICE; HOYDA; FERGUSON, 2008). O aumento da osmolaridade na veia porta aumenta a imunorreatividade c-Fos na AP, atenuada pela vagotomia, sugerindo que as informações viscerais possam chegar a AP através do nervo vago (CARLSON; OSBORN 1998; OSBORN; COLLISTER; CARLSON, 2000).

As fibras aferentes que cursam pelo nervo vago enviam também informações sensoriais oriundas dos sensores viscerais, incluindo o sistema cardiorrespiratório para o NTS, as quais são processadas e posteriormente enviadas para as demais regiões do tronco cerebral e do cérebro para regular as funções cardiorrespiratórias, gastrointestinais, endócrinas e outras funções. Estudos mostram que lesões no núcleo medial do trato solitário e AP de ratos aumenta o consumo de NaCl hipertônico em minutos após a apresentação (EDWARDS *et al.*, 1993; SCHREIHOFER *et al.*, 1999). Ambas as áreas são ativadas pela distensão gástrica (EDWARDS *et al.*, 1993; ROGERS *et al.*, 2006; HAYES; COVASA, 2006). Estas regiões não parecem ser seletivas para a ingestão de líquidos, porque a ativação de neurônios NTS/AP também diminui a ingestão de alimentos e NaCl (RYAN, 2018).

O NPBL recebe projeções neurais aferentes do NTS e AP, modulando a ingestão de NaCl e água. Estudos têm demonstrado que injeções bilaterais de metisergida (antagonista inespecífico do receptor 5-HT) ou moxonidina (agonista de receptores α 2-adrenérgicos) no NPBL, acompanhado com injeção de Ang II no SFO

ou de protocolos experimentais de indução de hipovolemia, aumentam a ingestão de NaCl 0,3 M e água demonstradas sua participação na inibição da ingestão de líquidos (LANÇA; VAN DER KOOY, 1985; ANDRADE *et al.*, 2014; MENANI *et al.*, 2014).

David *et al.* (2015) testaram o efeito da metisergida injetada no NPBL na taxa de esvaziamento gástrico de NaCl 0,3 M em ratos hiperosmóticos. Neste estudo, foi observado que a desinibição da ingestão de NaCl 0,3 M não muda a taxa de esvaziamento gástrico de NaCl 0,3 M. Estes resultados corroboram a proposição da facilitação paradoxal promovida pela hiperosmolaridade plasmática sobre a ingestão de NaCl quando o NPBL é inibido (DE LUCA JR.; BARBOSA; MENANI, 2003), além de sugerir que, ao menos em situação de hiperosmolaridade plasmática, o aumento do volume de NaCl ingerido independe de ajustes de motilidade gástrica.

1.5 Ativação crônica do SRA no modelo de hipertensão renovascular 2R1C: Ajustes no comportamento ingestivo e na motilidade gástrica:

A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica caracterizada pela elevação da pressão arterial sistólica, maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg. Trata-se de uma condição dependente de alguns fatores, como genético, idade, sobrepeso/obesidade, sedentarismo e consumo excessivo de sódio. A HA evolui com alterações estruturais/funcionais em órgãos-alvos, como coração, vasos, cérebro e rins. Sendo de suma importância o tratamento para prevenir a evolução da doença. HA pode ser primária (idiopática) ou secundária, decorrente de uma causa identificável. Algumas das causas de HA secundária são doença renal crônica, hipertensão renovascular e alguns distúrbios endócrinos, como hiperaldosteronismo primário, feocromocitoma, hipotireoidismo, hipertireoidismo, obesidade, entre outros (BARROSO *et al.*, 2020).

Experimentalmente a fisiopatologia da HA pode ser estudada através do modelo cirúrgico chamado de *hipertensão de Goldblatt* ou *2-rins-1-clipe* (2R1C) é caracterizado pela ativação do SRA. Um clipe de prata é inserido no rim reduzindo a perfusão renal promovendo a ativação crônica do SRA (GOLDBLATT, 1934). A redução da perfusão recorrente a estenose unilateral estimula secreção de renina,

resultando na ativação do SRA e elevação da pressão arterial, devido aos efeitos pressóricos da Ang II. O rim contralateral, responde ao aumento da pressão sistêmica suprimindo a liberação de sua própria renina e aumento da natriurese (TEXTOR, 2017).

O período de indução da hipertensão renovascular 2R1C é subdividido em três fases. O aumento da secreção de renina renal e elevação da concentração plasmática de Ang II após a oclusão renal, caracteriza a primeira fase que dura aproximadamente 4 semanas. Nessa fase, a administração de inibidores da ECA previne o desenvolvimento da hipertensão induzida pela estenose. Além disso, a remoção do clipe reduz a concentração de renina plasmática e Ang II circulante, retornando a pressão arterial ao normal. A segunda fase ocorre entre a 5^a e 8^a semanas, quando a pressão arterial pode permanecer estável ou continuar a subir. Nessa segunda fase, há redução da produção de renina e aumento da sensibilidade à Ang II, sendo que o uso de inibidores da ECA ou a remoção do clipe podem fazer a pressão arterial voltar ao normal. A terceira fase, que ocorre na 9^a semana, a pressão arterial mantém-se elevada e o uso de inibidores da ECA ou remoção do clipe são incapazes de reduzir a pressão arterial (MARTINEZ-MALDONADO, 1991). As fases hipertensão renovascular abordadas pelo estudo citado anteriormente pode variar dependendo da espécie e linhagem de animal estudada (MCAREAVEY *et al.*, 1984; LINCEVICIUS *et al.*, 2015; RONCARI *et al.*, 2018).

Recentemente foi avaliada a ingestão espontânea de NaCl 0,3 M e água de ratos 2R1C no período de 6 semanas após a cirurgia. Neste estudo, foi observado aumento na ingestão diária (espontânea) de NaCl 0,3 M entre a 2^a e 5^a semana pós-cirúrgica, retornando aos valores comparáveis aos dos ratos normotensos na 6^a semana pós-cirúrgica, enquanto a ingestão de diária de água aumentou a partir da 3^a semana e permaneceu elevada até a última semana de registro (6^a semana pós-cirúrgica), conforme demonstrado na Figura 4. Foi observado também que ratos 2R1C submetidos a privação hídrica (24 h) ou a injeção de Ang II (via icv) apresentam aumento da ingestão de NaCl 0,3 M e água, sugerindo que os animais 2R1C são sensibilizados para a resposta comportamental induzida pela hipovolemia/Ang II (RONCARI *et al.*, 2018).

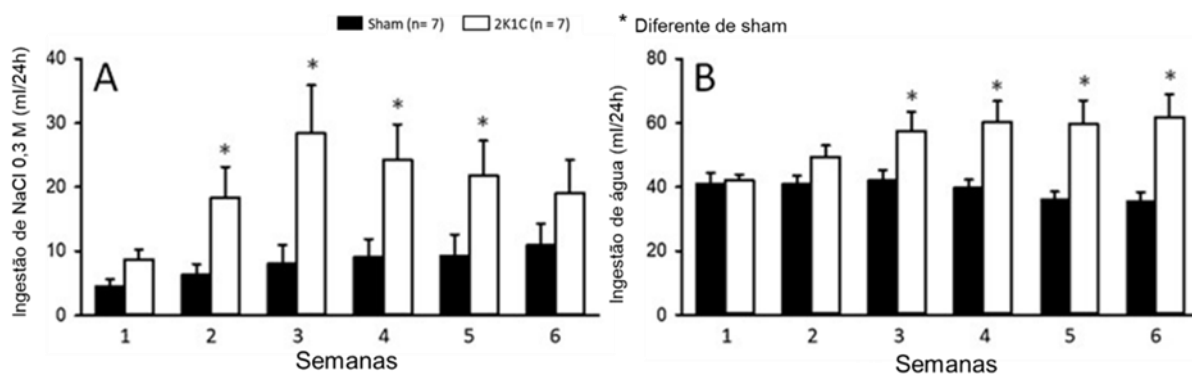


Figura 4. Ingestão média diária. (A) ingestão de NaCl 0,3 M e (B) Ingestão de água. Adaptado de Roncari *et al.*, 2018.

Ademais, a hipertensão 2R1C promove processo inflamatório no trato gastrointestinal, com níveis aumentados de IL-1 β e IL-6 e TNF- α no duodeno e marcadores do estresse oxidativo (SILVA *et al.*, 2021). A mucosa gástrica possui células que sintetizam hormônios essenciais na regulação da secreção gástrica, motilidade intestinal, absorção (HALL; HALL, 2017). Mediante a técnica de imunohistoquímica foi possível identificar mudança na atividade das células gástricas. Na mucosa pilórica de ratos 2R1C há aumento de gastrina e redução de PNA em relação aos ratos normotensos, demonstrando a hipertensão renovascular exercer papel na modulação da dismotilidade gástrica em ratos (KASACKA *et al.*, 2014).

A dismotilidade gástrica em ratos com hipertensão renovascular 2R1C foi também estudada por Lima *et al.* (2018), em um estudo sobre a retenção gástrica de solução isotônica de glicose à 5% em ratos 2R1C tratados diariamente durante 28 dias consecutivos com aliscireno (inibidor de renina), captopril (inibidor da enzima ECA) ou losartana (antagonista do receptor AT₁) e outro grupo 2R1C sem tratamento farmacológico. Após 28 dias do pré-tratamento, os animais tiveram acesso somente a solução de reidratação oral (SRO) por 18 horas, composta por (Na⁺ 75mM, Cl⁻ 65mM, K⁺ 20mM, glicose 75mM e citrato 10mM). Após 18 horas, os animais foram submetidos ao protocolo de avaliação da retenção gástrica, recebendo por gavagem 1,5 ml da solução teste composta por vermelho fenol a 50 mg/ml em glicose à 5%. Então, foi observado que ratos 2R1C após a 4^a semana pós-cirúrgica tem o aumento da retenção gástrica para glicose 5%. Já o grupo 2R1C submetido ao pré-tratamento com fármacos que interferem na via do SRA, não apresentaram a dismotilidade gástrica,

sugerindo que o SRA possa atuar alterando o comportamento motor do TGI em ratos 2R1C a partir da 5ª semana pós-cirúrgica (LIMA *et al.*, 2018).

Em suma, a Ang II modula tanto o comportamento ingestivo como absorção intestinal de água e sódio. Considerando os achados relacionando ativação crônica do SRA em ratos 2R1C promove aumento transitório da ingestão de solução de NaCl 0,3 M e dismotilidade gástrica. É possível que a ingestão de NaCl 0,3 M observada em ratos com hipertensão renovascular 2R1C seja influenciada pela dismotilidade gástrica.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

O objetivo do presente estudo foi caracterizar o padrão da retenção gástrica de soluções hipertônicas de NaCl em ratos Wistar com hipertensão renovascular. Para isso, foi utilizado o modelo clássico de indução de hipertensão renovascular 2R1C (GOLDBLATT, 1934).

2.2 Específico

- ✓ Caracterizar o padrão de ingestão de água e solução hipertônica de NaCl (0,23 M ou 0,3 M) 4ª semana após a cirurgia de indução da hipertensão 2R1C;
- ✓ Determinar a ocorrência de dismotilidade gástrica através da análise de retenção gástrica de soluções-teste de NaCl (0,23 M ou 0,3 M) em ratos 2R1C.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Animais

Foram utilizados ratos Wistar provenientes da colônia de criação do Biotério Central da UFC, distribuídos ao Biotério Setorial do Campus Porangabussu da UFC, os animais tinham peso aproximado entre 180 a 220 g no início dos experimentos. Foram alojados em sala com exaustão de ar, ciclos claro/escuro de 12h/12h e controle de temperatura (22-24°C) no Laboratório de Neurofisiologia e Comportamento Ingestivo (LANCI), situado no Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC. Aleatoriamente os animais foram ambientados em grupos de 4 animais em caixas coletivas de polipropileno com cama de maravalha trocada duas vezes por semana.

Posteriormente, os animais foram alocados individualmente em gaiolas metabólicas de aço inoxidável com livre acesso a ração (Nuvilab, QUIMTIA) em comedouro de aço inox acoplado à lateral da gaiola, água e solução de NaCl (0,23 M ou 0,3 M, de acordo com o protocolo experimental) em bebedouros de polipropileno (100 ml) graduados em 0,1 ml, com bicos de aço inoxidável acoplados às rolhas de borracha.

Os animais foram pesados semanalmente e aleatoriamente separados em dois grupos relativos à cirurgia para indução da hipertensão renovascular dois-rins 1-clipe (2R1C) e grupo falso-operado (Sham). Os protocolos experimentais aqui descritos foram realizados sob aprovação do Comitê de Ética em Uso de Animal (CEUA), sob número de protocolo #1854140420/2020.

3.2 Cirurgia para indução de hipertensão renovascular

Os animais foram anestesiados com mistura de cetamina (80 mg/kg de peso corporal) + xilazina (10 mg/kg de peso corporal) injetada via intraperitoneal (ip) e depois submetidos a laparotomia mediana para localização do rim esquerdo. Nos animais do grupo 2R1C, a artéria renal foi localizada e isolada, sendo então aplicada

um clipe de prata com abertura de 0,2 mm ocluindo parcialmente a artéria. Nos animais do grupo sham foi realizada somente a localização da artéria renal do rim esquerdo. A seguir, a cavidade abdominal dos animais de ambos os grupos foi lavada com soro fisiológico (0,9%). Logo após, a incisão foi suturada, sendo aplicada sobre a região pomada anti-infecciosa e cicatrizante (Vetaglós), além de dose profilática de antibiótico (benzilpenicilina – 80.000 Uls e estreptomicina – 33 mg; Pentabiótico Veterinário – Pequeno Porte) e de anti-inflamatório (cetoprofeno 1% - 0,03 ml/rato via subcutânea, sc).

Os animais foram então acomodados em caixas pequenas de polipropileno, um animal por caixa e com cama de maravalha com livre acesso a ração e água durante os três dias pós-cirúrgico. No quarto dia pós-cirúrgico foram retornados para as caixas coletivas, quatro animais por caixa.

3.3 Aferição da pressão arterial sistólica por método de pletismografia de cauda

Os dados de pressão arterial sistólica (PAS) foram registrados a partir da 2^a, 3^a e 4^a semana pós-cirurgia sham e 2R1C por pletismografia de cauda (MRBP *System*), método não invasivo. Os animais foram colocados em caixa aquecida a 35°C, durante 6 min. Após a fase de aquecimento corporal, a região proximal da cauda do animal foi encaixada em unidade constituída por um manguito de borracha e um sensor de pulso conectado a um sistema de registro.

Durante a aferição da PAS o manguito presente na cauda dos animais foi programado para inflar e alguns segundos após, desinflar. O primeiro sinal de pulso durante a desinflação foi considerado a pressão arterial sistólica. Os dados finais são enviados do amplificador para o software. Foram realizadas quatro aferições da PAS por animal, em seguida, obtida a média final dos valores registrados da PAS. Para minimizar o desconforto ao animal e interferência durante as aferições, os animais foram treinados durante a 1^a semana pós-cirúrgica a ficarem imobilizados em contensores em acrílico cristal durante 10 min, uma vez por dia. O protocolo descrito foi validado no LANCI (dados não publicados).

3.4 Registro da ingestão de NaCl (0,23 M ou 0,3 M), água, ração e volume urinário

Dois dias antes do início da 4ª semana pós-cirúrgica, os animais foram transferidos para gaiolas individuais onde tiveram livre acesso a dois bebedouros um contendo água filtrada e o outro contendo NaCl (0,23 M ou 0,3 M) na parte frontal da gaiola. Ração foi oferecida em comedouro de aço inox acoplado à lateral da gaiola e pesada diariamente em prol do registro do consumo. Na região inferior da gaiola foi colocado frasco para a coleta de urina. Após a coleta de urina, o volume urinário foi medido em proveta graduada em 1,0 ml.



Figura 5. Gaiola metabólica de aço inoxidável onde os ratos foram alocados durante a 4ª semana pós-cirúrgica. Os animais tinham livre acesso a ração, água filtrada e solução de NaCl (0,23 M ou 0,3 M). Fonte: acervo pessoal do autor.

Os registros diários da ingestão de líquidos, ração e volume urinário foram medidos diariamente entre às 9:30-11:00 h. Primeiro foi registrado o volume dos líquidos nos bebedouros, em seguida, ração e volume urinário. Os dados de dois dias de adaptação antes do início da 4ª semana pós-cirúrgica foram descartados.

3.5 Protocolo de determinação da retenção gástrica

A determinação da retenção gástrica foi realizada mediante a técnica original de diluição de corante de Reynell & Spray (1956) e adaptada para os protocolos experimentais deste trabalho. Após o término da semana do registro da ingestão os animais tiveram acesso livre apenas à solução de reidratação oral (SRO; Hydraplex®), por 12 h, contendo sódio 90mEq/L, potássio 20mEq/L, cloreto 80mEq/L, glicose 111mmol/L e citrato 30mEq/L dissolvidos em água filtrada. Em seguida, receberam por gavagem (1,5 ml ou 3 ml) a solução teste líquida (STL), composta por NaCl (0,15 M, 0,23 M ou 0,3 M) dissolvidos em solução de vermelho fenol (75 mg/ml), de acordo com o protocolo experimental.

Após 7,5 min ou 15 min a administração da STL, sob anestesia, foi realizada uma laparotomia, seguida a secção no diafragma para livre acesso à cavidade abdominal do rato. Após a identificação do estômago, foram realizadas ligaduras obstrutivas no piloro e cárdia, respectivamente, com auxílio de pinças hemostáticas. O estômago e os intestinos foram removidos e delicadamente estendidos horizontalmente sobre uma bancada. Com o auxílio de fita métrica foi realizada a medição em cm da extensão do intestino delgado, sendo o mesmo então dividido em três segmentos consecutivos: proximal (40% iniciais), medial (30%) e distal (30% finais). Em seguida os órgãos foram colocados em proveta graduada contendo 100 ml de solução de NaOH 0,1 N. Com uma pipeta Pasteur foi retirado o volume de NaOH que ultrapassou a marcação de 100 ml e medido com a ajuda de proveta graduada de 10 ml para determinação do volume dos segmentos. Imediatamente após a exérese das vísceras, foi realizada eutanásia por exsanguinação mediante secção da veia cava abdominal.

A seguir, o conteúdo das provetas (vísceras + solução de NaOH 0,1 N) foi colocado em béquer de 250 ml e homogeneizado por 30 segundos com o auxílio de um mixer. Uma amostra de 10 ml do homogenato foi retirada e colocada em tubo de ensaio de 15 ml e centrifugado por 10 min à 2800 rpm. Após a centrifugação as proteínas contidas em 5 ml do homogenato foram precipitadas pela adição de ácido tricloroacético 20% e a seguir centrifugadas novamente por 20 min à 2800 rpm. No final, foi adicionado 3 ml do sobrenadante a 4 ml de NaOH (0,5 N). Em seguida, foram pipetados 300 µL da solução final em microplaca. As amostras foram lidas por espectrofotômetro a 560 nm (FLUOstar OPTIMA).

Para obtenção dos valores de absorvância do líquido obtido de cada segmento (ABS_s). A somatória dos valores de absorvância obtidos de cada segmento (estômago, intestino proximal, intestino medial e intestino distal) representou o valor de absorvância total (ABS_T). A retenção segmentar (RS) percentual foi obtida, então, através da seguinte equação (I):

$$(I) \quad RS (\%) = (ABS_s \times 100) / ABS_T$$

Ao final, o trânsito intestinal da STL foi avaliado pelo método centro geométrico (MILLER *et al.*, 1981). Cada segmento foi identificado por um número de 1 a 4 (estômago, intestino proximal II, intestino medial III, intestino distal IV). O valor da RS de cada segmento foi então multiplicado pelo respectivo número de identificação do segmento (1, 2, 3, 4) e somado. Os resultados entre si geraram o índice de trânsito intestinal (TI), determinando o centro geométrico da distribuição da refeição em todo o intestino. Quanto maior o centro geométrico, maior a distância da refeição propelida ao longo intestino.

$$(II) \quad TI = 1 \times RS (I) + 2 \times RS (II) + 3 \times RS (III) + 4 \times RS (IV)$$

3.6 Protocolos experimentais

3.6.1 Avaliação da ingestão de NaCl 0,3 M e retenção gástrica (7,5 ou 15 min) de 1,5 ml ou 3 ml de NaCl 0,3 M em ratos 2R1C ou Sham:

No início, dia 0 os animais ($n = 102$) foram pesados e submetidos aos procedimentos cirúrgicos para obtenção de animais Sham ($n = 41$) e 2R1C ($n = 61$). No dia 7 os animais foram pesados. Nos dias 14, 21 e 28 os animais foram pesados novamente a PAS foi aferida. No dia 19 os animais foram colocados em gaiolas metabólicas individuais com dois bebedouros uma contendo água e outro NaCl 0,3 M para adaptação. A partir do dia 22 a ingestão de água, ração e NaCl 0,3 M e o volume urinário foram registrados até o dia 28, quando foi feito o último registro da PAS e peso corporal. No dia 28, os animais permaneceram nas gaiolas onde foi removida água, ração e NaCl 0,3 M e ofertado dois bebedouros de polipropileno de 100 ml, graduados em 1,0 ml com bico de aço inoxidável contendo SRO, onde os animais tiveram acesso por 12 h. Após às 12 h os grupos foram separados para avaliação da retenção gástrica no tempo de 7,5 min de 1,5 ml da STL contendo NaCl 0,15 M ou NaCl 0,3 M (Sham 0,15 M, $n = 7$; Sham 0,3 M, $n = 7$; 2R1C 0,15 M, $n = 8$; 2R1C 0,3 M, $n = 11$). Grupos para avaliação da retenção gástrica no tempo de 15 min de 1,5 ml da STL contendo NaCl (0,15 M ou 0,3 M (Sham 0,15 M, $n = 8$; Sham 0,3 M, $n = 9$; 2R1C 0,15 M, $n = 16$; 2R1C 0,3 M, $n = 10$). E por fim, o grupo para avaliação da retenção gástrica no tempo de 15 min de 3 ml da STL contendo NaCl (0,15 M ou 0,3 M) (Sham 0,15 M, $n = 4$; Sham 0,3 M, $n = 6$; 2R1C 0,15 M, $n = 7$; 2R1C 0,3 M, $n = 9$). Então, foi realizado o protocolo de determinação da retenção gástrica descrito anteriormente.

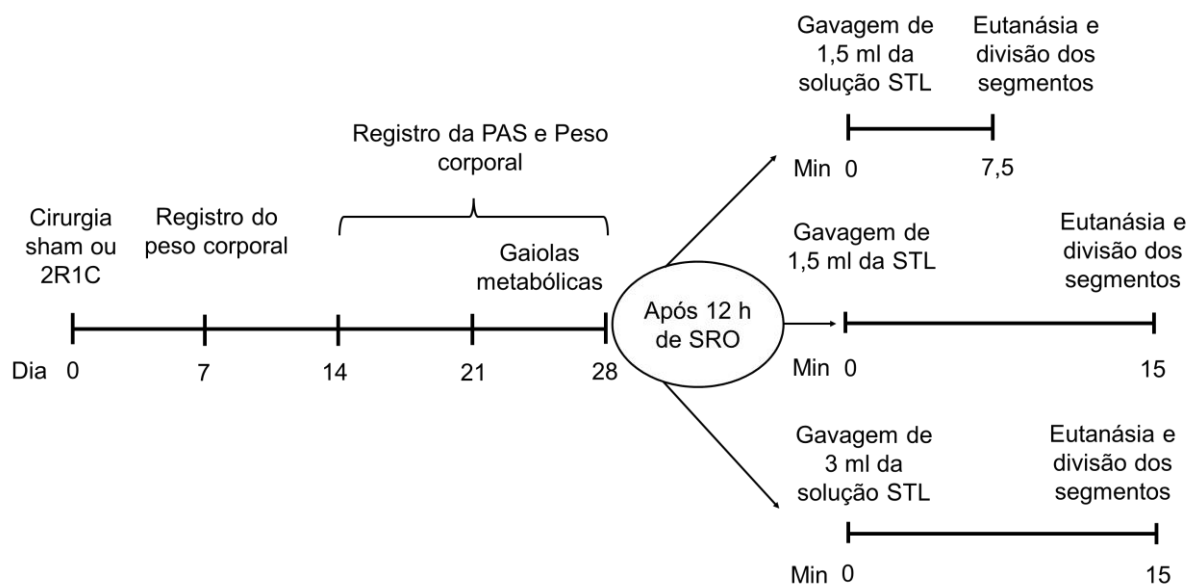


Figura 6. Protocolo 1 descrição da avaliação da ingestão de NaCl 0,3 M e da retenção gástrica (7,5 ou 15 min) de 1,5 ou 3 ml de NaCl 0,3 M em ratos 2R1C ou Sham

3.6.2 Avaliação da ingestão de NaCl 0,23 M e retenção gástrica (15 min) de 3 ml de NaCl 0,23 M em ratos 2R1C ou Sham:

No início, dia 0 os animais ($n = 11$) foram pesados e submetidos aos procedimentos cirúrgicos para obtenção de animais Sham ($n = 6$) e 2R1C ($n = 5$). No dia 7 os animais foram pesados. Nos dias 14, 21 e 28 os animais foram pesados novamente a PAS foi aferida. No dia 19 os animais foram colocados em gaiolas metabólicas individuais com dois bebedouros uma contendo água e outro NaCl 0,23 M para adaptação. A partir do dia 22 a ingestão de água, ração e NaCl 0,23 M e o volume urinário foram registrados até o dia 28, quando foi feito o último registro da PAS e peso corporal. No dia 28, os animais permaneceram nas gaiolas onde foi removida água, ração e NaCl 0,23 M e ofertado dois bebedouros de polipropileno de 100 ml, graduados em 1,0 ml com bico de aço inoxidável contendo SRO, onde os animais tiveram acesso por 12 h. Após às 12 h os grupos foram separados para avaliação da retenção gástrica no tempo de 15 min de 3 ml da STL contendo NaCl (0,15 M ou 0,23 M) (Sham 0,23 M, $n = 6$; 2R1C 0,23 M, $n = 5$). Então, foi realizado o protocolo de determinação da retenção gástrica descrito anteriormente.

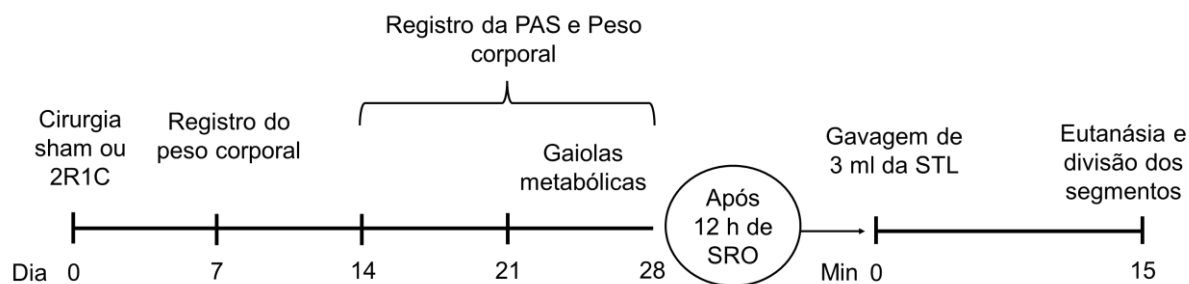


Figura 7. Protocolo 2: descrição da avaliação da ingestão de NaCl 0,23 M e da retenção gástrica (15 min) de 3 ml NaCl 0,23 M em ratos 2R1C ou Sham.

3.7 Análise estatística

Os dados foram expressos em média \pm erro padrão da média. Para comparação estatística dos dados referente a média das ingestões diárias, volume urinário e retenção gástrica do segundo protocolo experimental utilizou-se Teste “t” de Student. Já para os dados referente ao peso corporal, ingestão diária, volume diário de urina, pressão sistólica e retenção gástrica do primeiro protocolo foi aplicado o teste *Two-way ANOVA*. Quando encontrado diferença significativa pela ANOVA, foi aplicado o pós-teste Student-Newman-Keuls. Diferença entre os grupos foram consideradas significantes sob $p < 0,05$. Os dados foram analisados pelo software SIGMAPLOT 12.0.

4 RESULTADOS

4.1 EXPERIMENTO 1: Avaliação da ingestão de NaCl 0,3 M e retenção gástrica (7,5 ou 15 min) de 1,5 ml ou 3 ml de NaCl 0,3 M em ratos 2R1C ou Sham:

4.1.1 Variação peso corporal:

Não foi observada diferença na variação do peso corporal entre os grupos 2R1C e Sham durante as semanas pós-cirúrgica [F grupo (1,500) = 0,9; $P > 0,05$; F dia (4,500) = 907,1; $P < 0,05$; F grupo x dia (4,500) = 0,9; $P > 0,05$; Figura 8].

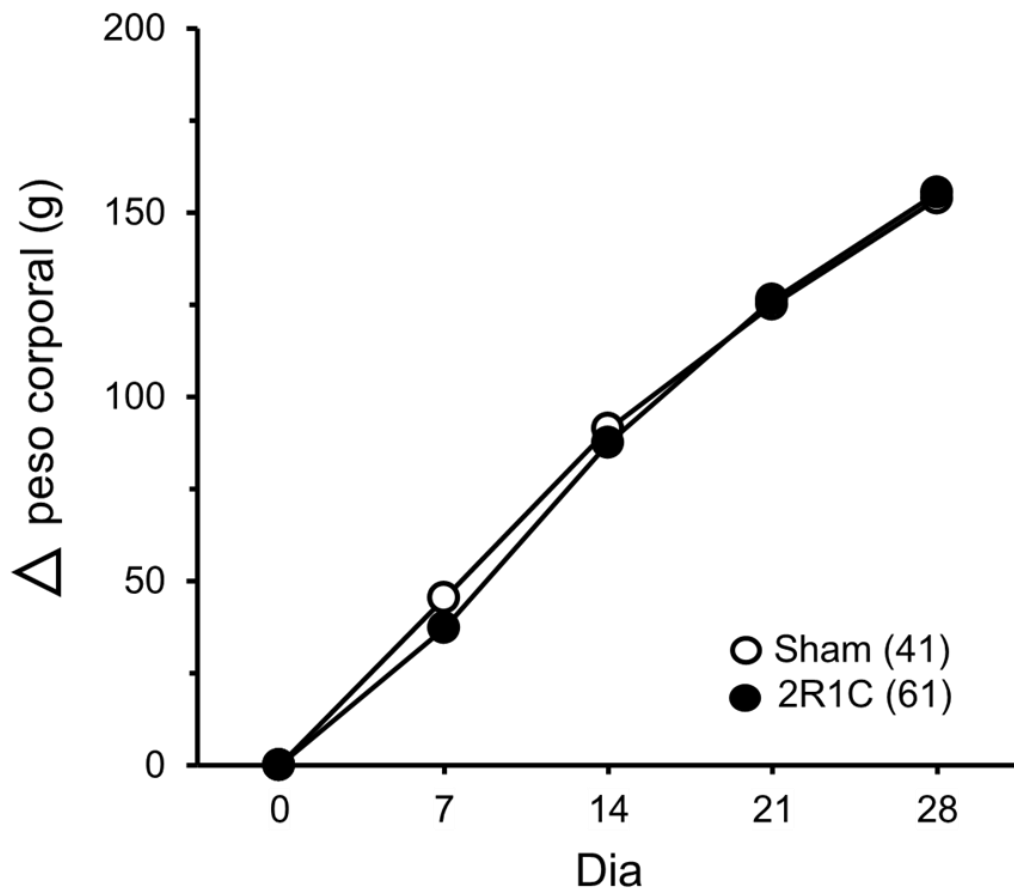


Figura 8. Variação do peso corporal (g) entre animais dos grupos Sham ou 2R1C durante as quatro semanas pós-cirúrgica. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.2 Ingestão diária de ração

Não foi observada diferença na ingestão diária de ração entre os grupos 2R1C e Sham [F grupo (1, 700) = 0,6; P > 0,05; F dia (6,700) = 1,5; P > 0,05; F grupo x dia (6,700) = 0,9; P > 0,05; Figura 9].

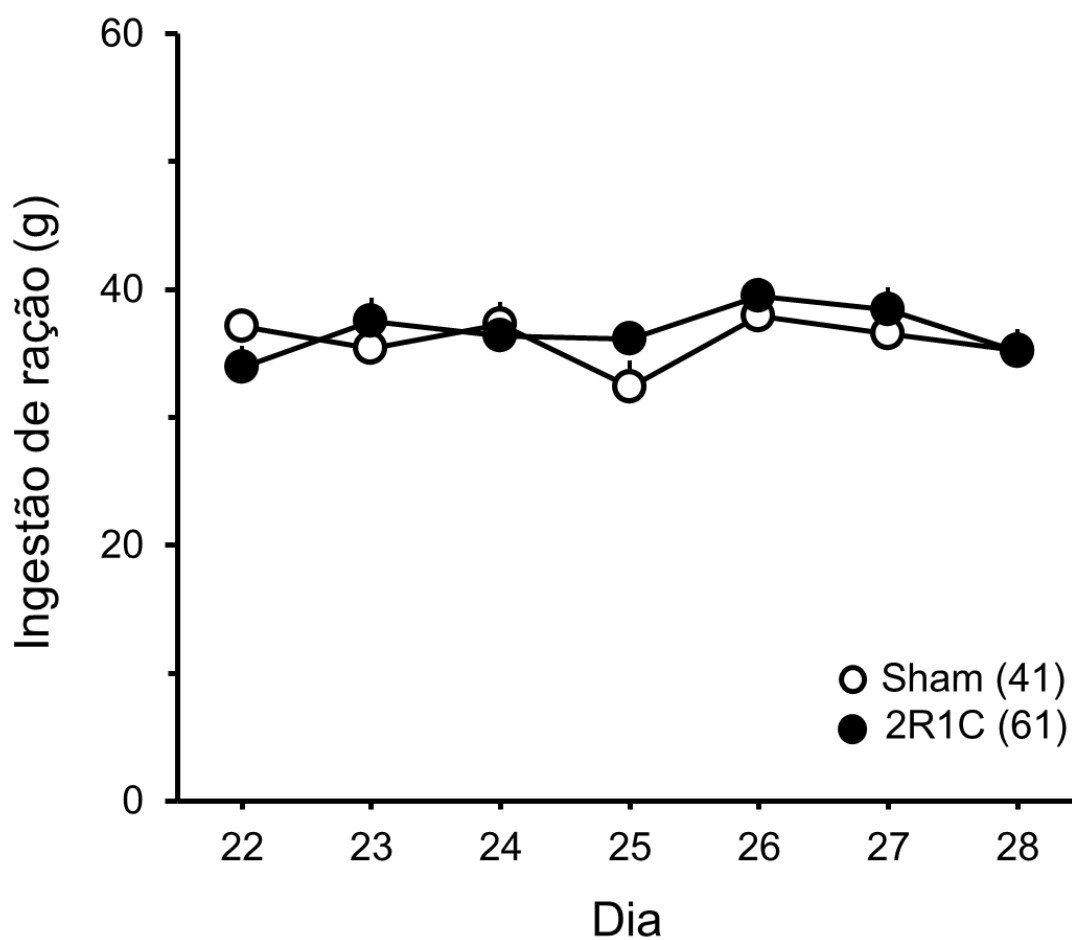


Figura 9. Ingestão diária de ração (g) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

Não foi observada diferença significativa na média das ingestões diárias de ração entre os grupos 2R1C (37 ± 1 g, $n = 61$) e Sham (36 ± 1 g, $n = 41$) [$t = 0,486$; $P > 0,05$; Figura 10].

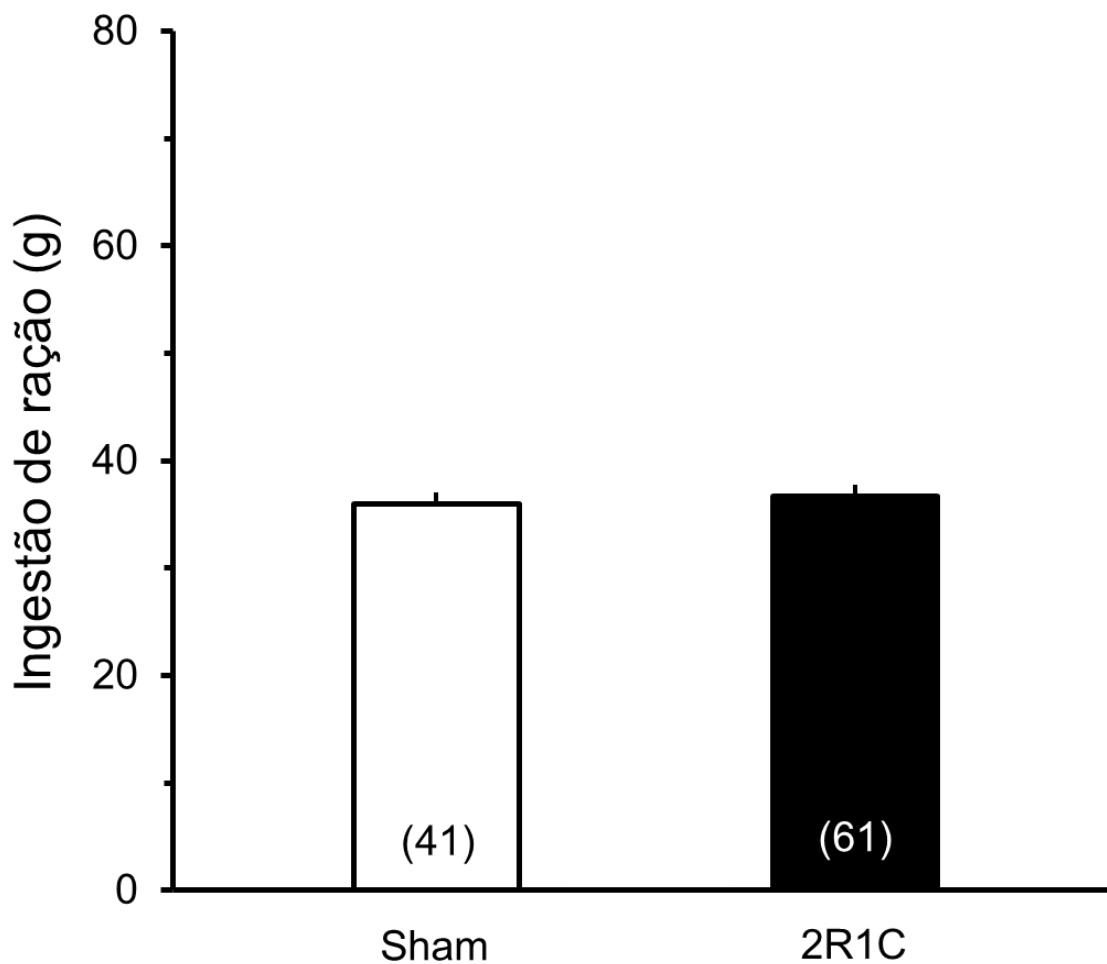


Figura 10. Média das ingestões diárias de ração (g) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.3 Pressão arterial sistólica:

Na 2ª semana, foi observado no grupo 2R1C (153 ± 3 mmHg, $n = 61$) um aumento significativo nos valores da PAS em relação ao grupo Sham (126 ± 1 mmHg, $n = 41$). Na 3ª semana o grupo 2R1C (165 ± 4 mmHg, $n = 61$) apresentou a PAS significativamente aumentada em relação ao grupo Sham (128 ± 1 mmHg, $n = 41$). Na 4ª semana de aferição a PAS permaneceu significativamente aumentada no grupo 2R1C (167 ± 4 mmHg, $n = 61$) em relação ao grupo Sham (132 ± 1 mmHg, $n = 41$) [F grupo (1, 300) = 149,8; $P < 0,05$; F dia (2,300) = 4,9; $P > 0,05$; F grupo x dia (2,300) = 1,3; $P > 0,05$; Figura 11].

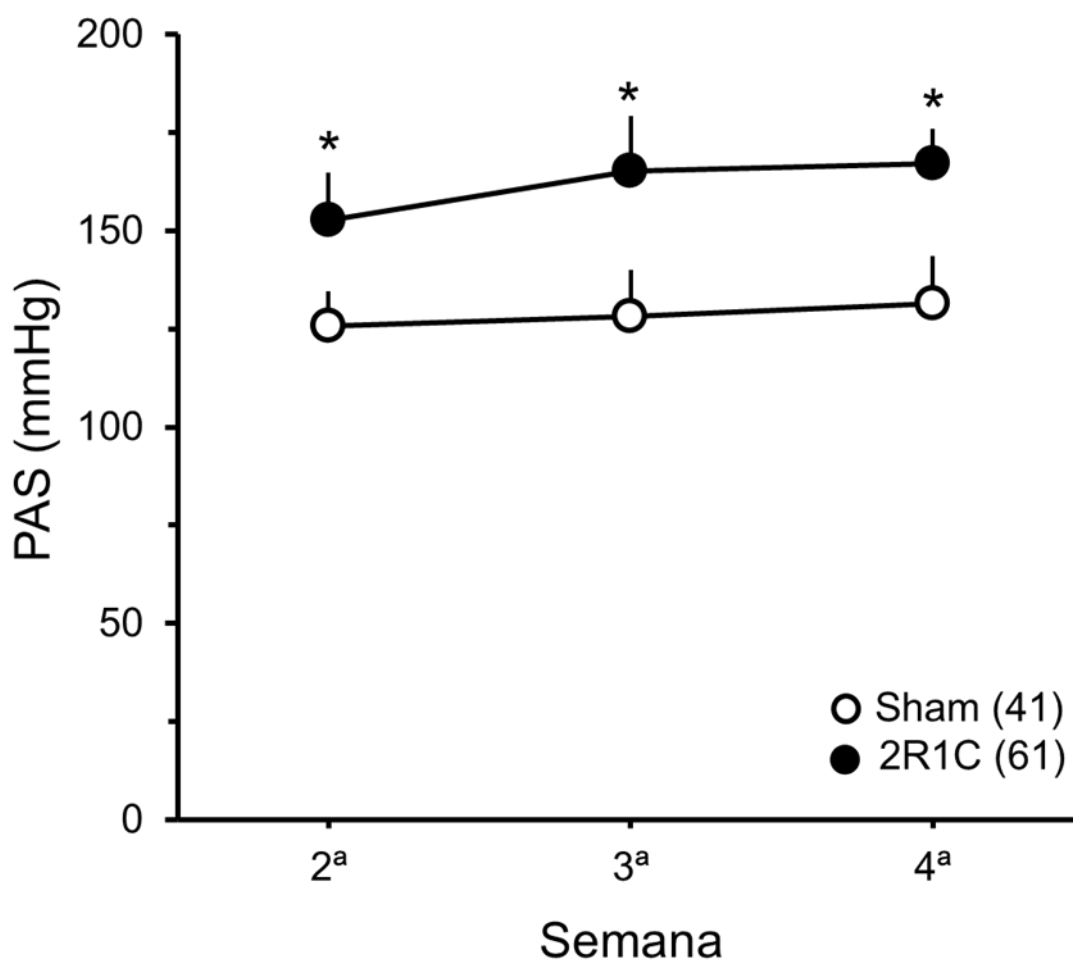


Figura 11. Pressão Arterial Sistólica (PAS, em mmHg) durante o desenvolvimento da hipertensão renovascular nos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses; *, $p < 0,05$ vs. grupo Sham (*Two-way ANOVA*, pós-teste Student-Newman-Keuls).

4.1.4 Ingestão diária de água:

Foi observada diferença significativa na ingestão diária de água no dia 22 entre o grupo 2R1C (43 ± 2 ml, $n = 61$) em comparação ao grupo Sham (59 ± 3 ml, $n = 41$); sendo insignificante as diferenças entre os grupos desde os dias 23 à 28 [F grupo (1, 699) = 8,3; $P < 0,05$; F dia (6,699) = 4,0; $P < 0,05$; F grupo x dia (6,699) = 1,9; $P > 0,05$; Figura 12].

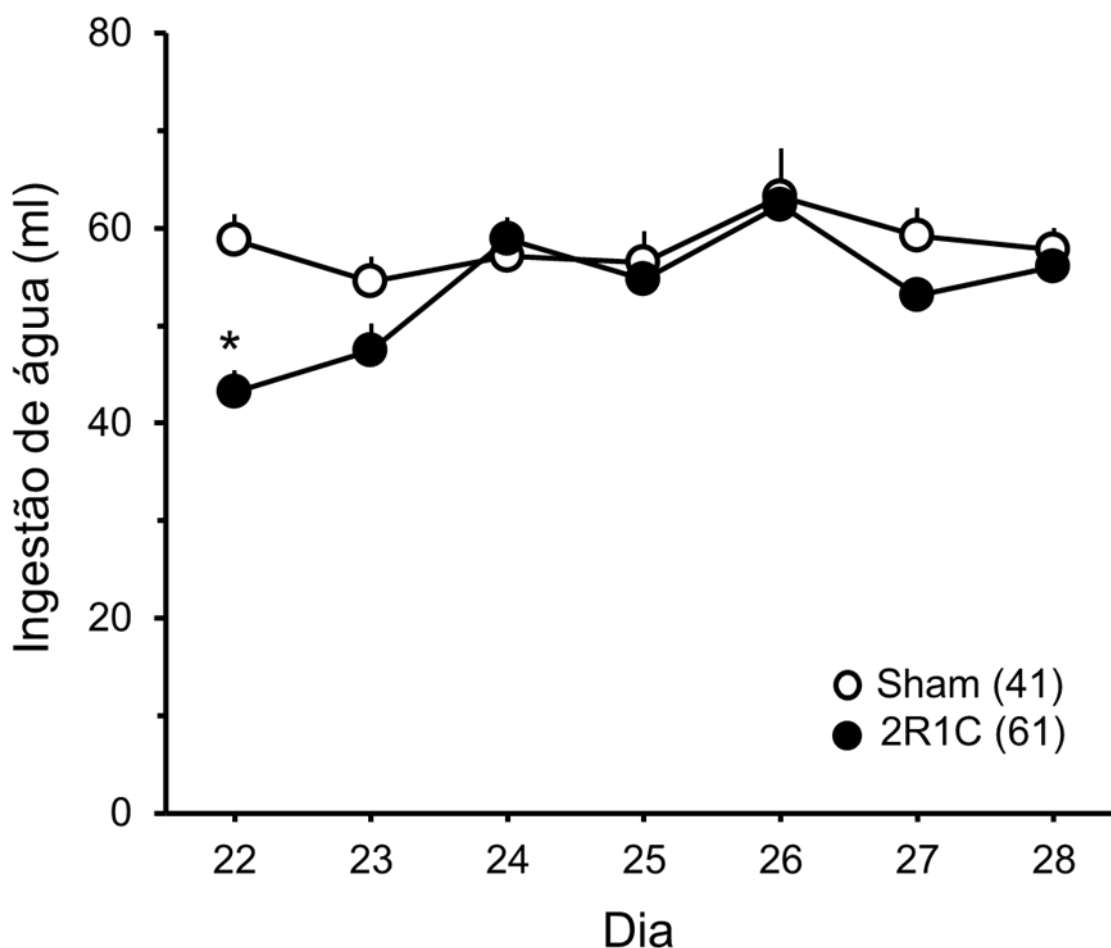


Figura 12. Ingestão diária de água (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses; *, $p < 0,05$ vs. grupo Sham (*Two-way ANOVA*, pós-teste Student-Newman-Keuls).

Não foi observada diferença significativa na média das ingestões diárias de água durante a 4ª semana entre os grupos 2R1C (54 ± 2 ml, $n = 61$) e Sham (58 ± 2 ml, $n = 41$) [$t = 1,549$; $P > 0,05$; Figura 13].

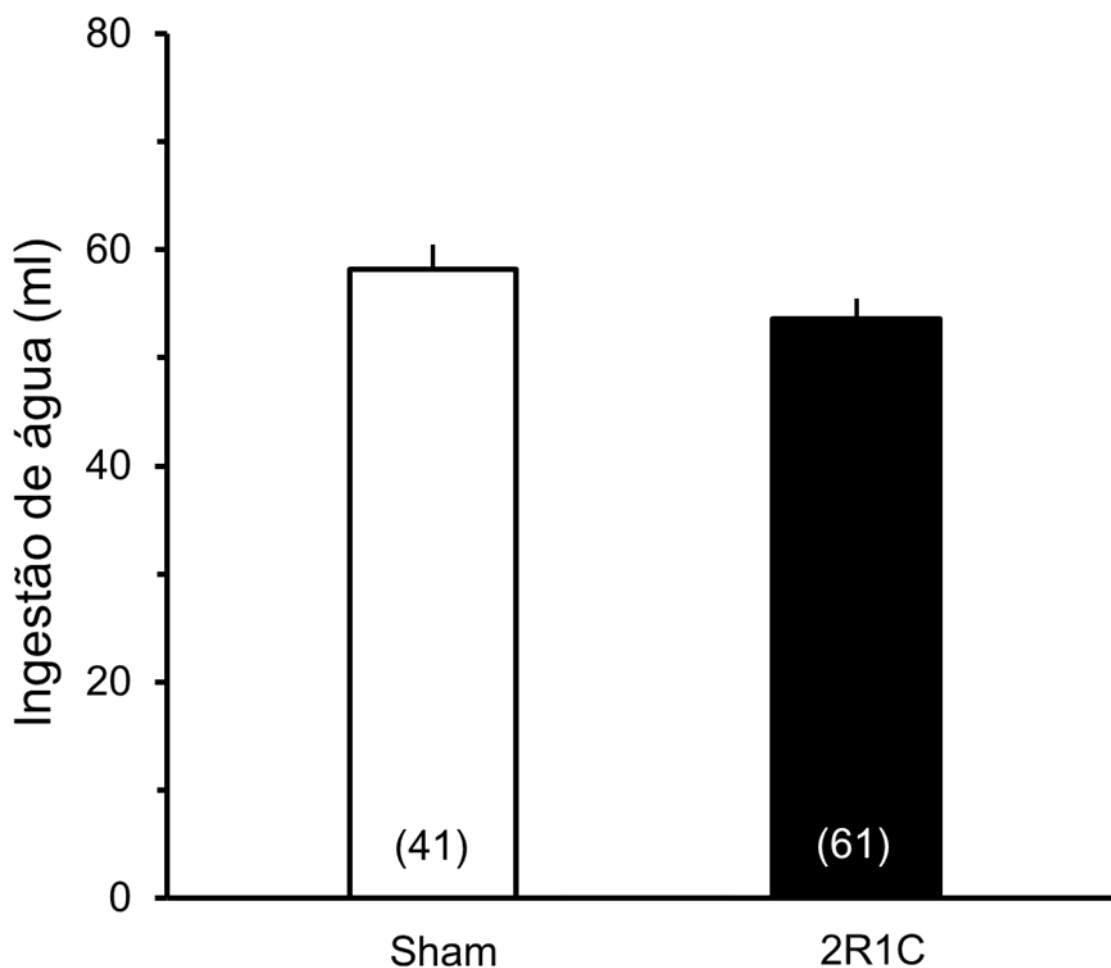


Figura 13. Média das Ingestões diárias de água (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.5 Ingestão diária de NaCl 0,3 M:

No dia 23 da quarta semana foi observado um aumento significativo na ingestão diária de NaCl 0,3 M no grupo 2R1C (11 ± 2 ml, $n = 61$) em comparação ao grupo Sham (6 ± 1 ml, $n = 41$). No dia 27 a ingestão também foi significativamente maior no grupo 2R1C (12 ± 2 ml, $n = 61$) em comparação ao grupo Sham (7 ± 2 ml, $n = 41$). No 28º a ingestão de NaCl 0,3 M manteve-se aumentada no grupo 2R1C (13 ± 2 ml, $n = 61$) em comparação ao grupo Sham (8 ± 1 ml, $n = 41$) [F grupo (1,700) = 12,8; $P < 0,05$; F dia (6,700) = 0,2; $P > 0,05$; F grupo x dia (6,700) = 0,5; $P > 0,05$; Figura 14].

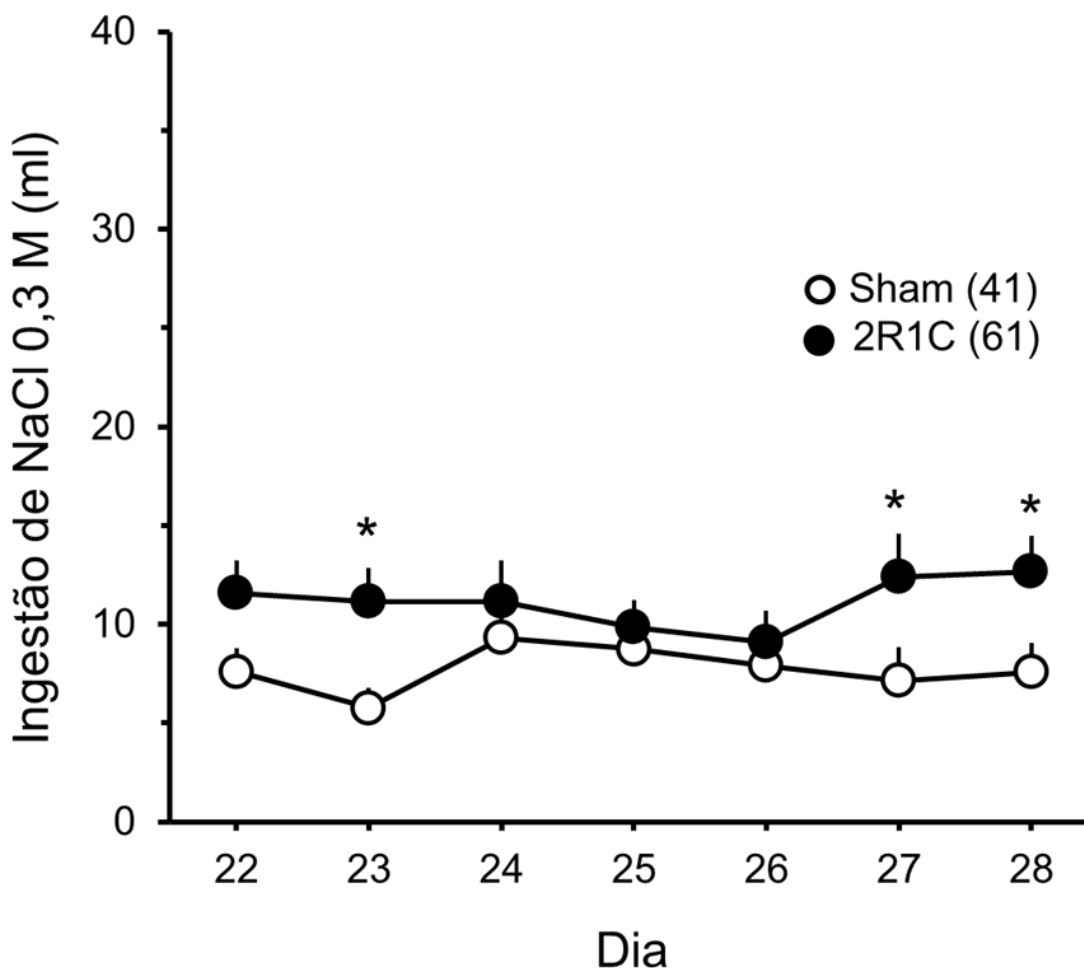


Figura 14. Ingestão diária de NaCl 0,3 M (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses; *, $p < 0,05$ vs. grupo Sham (Two-way ANOVA, pós-teste Student-Newman-Keuls).

Não foi observada diferença significativa na média das ingestões diárias de NaCl 0,3 M durante a 4ª semana entre os grupos 2R1C (54 ± 2 ml, $n = 61$) e Sham (58 ± 2 ml, $n = 41$) [$t = 1,842$; $P > 0,05$; Figura 15].

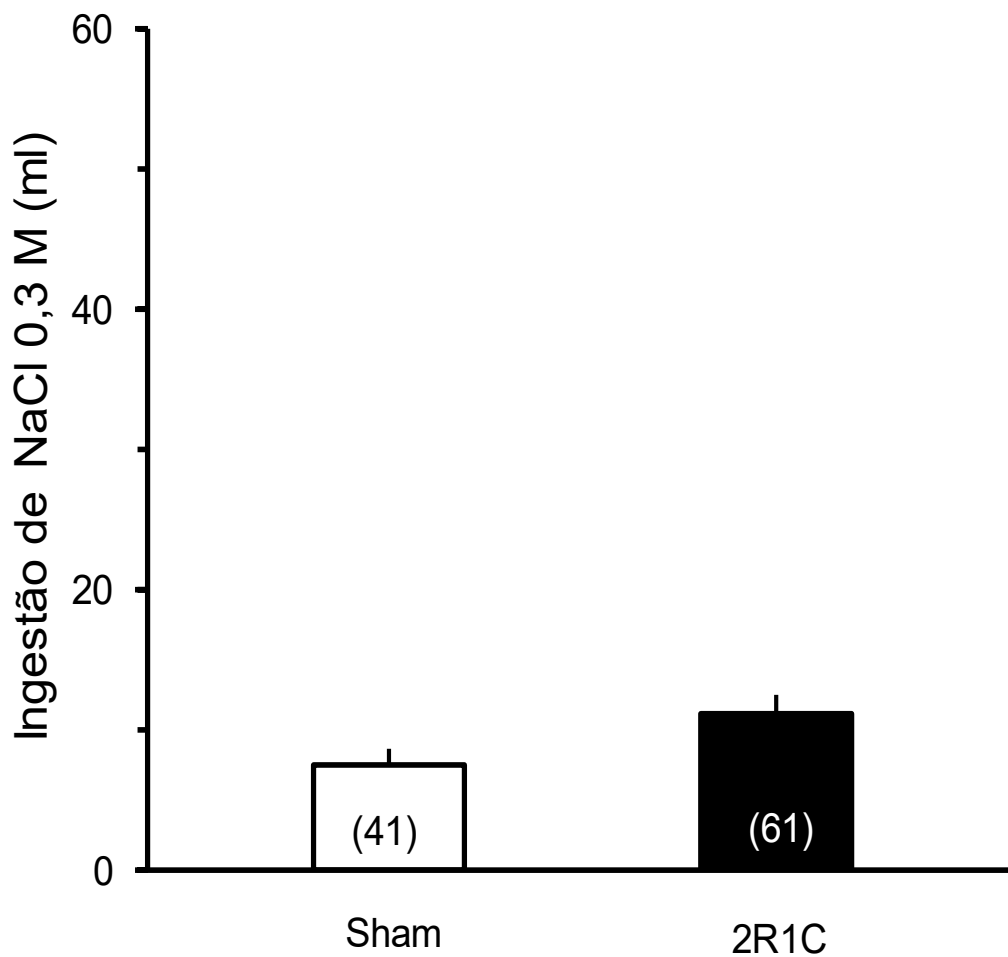


Figura 15. Média das Ingestões diárias de NaCl 0,3 M (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.6 Ingestão diária total (água + NaCl 0,3 M):

Não foi observado diferença significativa na ingestão diária total (água + NaCl 0,3 M) entre os grupos 2R1C e Sham [F grupo (1, 700) = 0,2; $P > 0,05$; F dia (6,700) = 2,9; $P < 0,05$; F grupo x dia (6,700) = 1,0; $P > 0,05$; Figura 16].

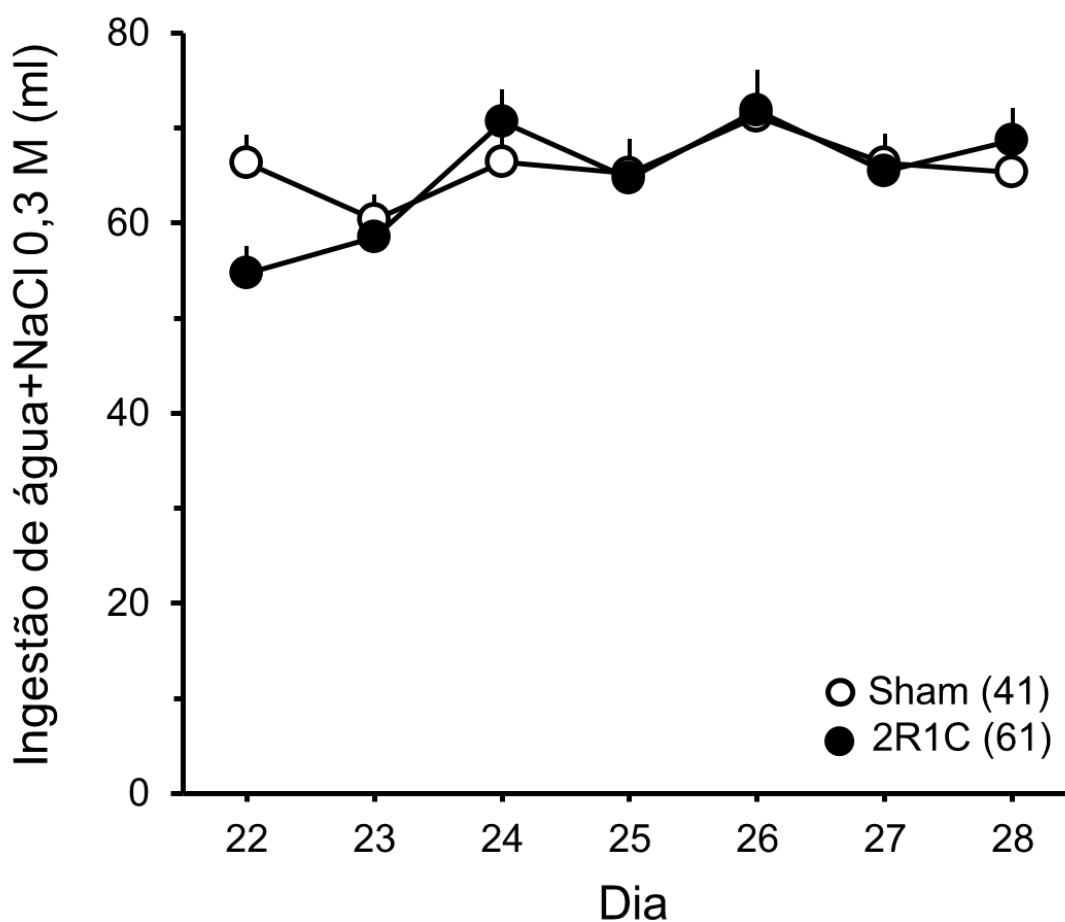


Figura 16. Ingestão diária total (água + NaCl 0,3 M, ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

Não foi observada diferença significativa na média das ingestões diárias totais (água + NaCl 0,3 M) durante a 4ª semana entre os grupos 2R1C (65 ± 2 ml, $n = 61$) e Sham (66 ± 3 ml, $n = 41$) [$t = 0,272$; $P > 0,05$; Figura 17].

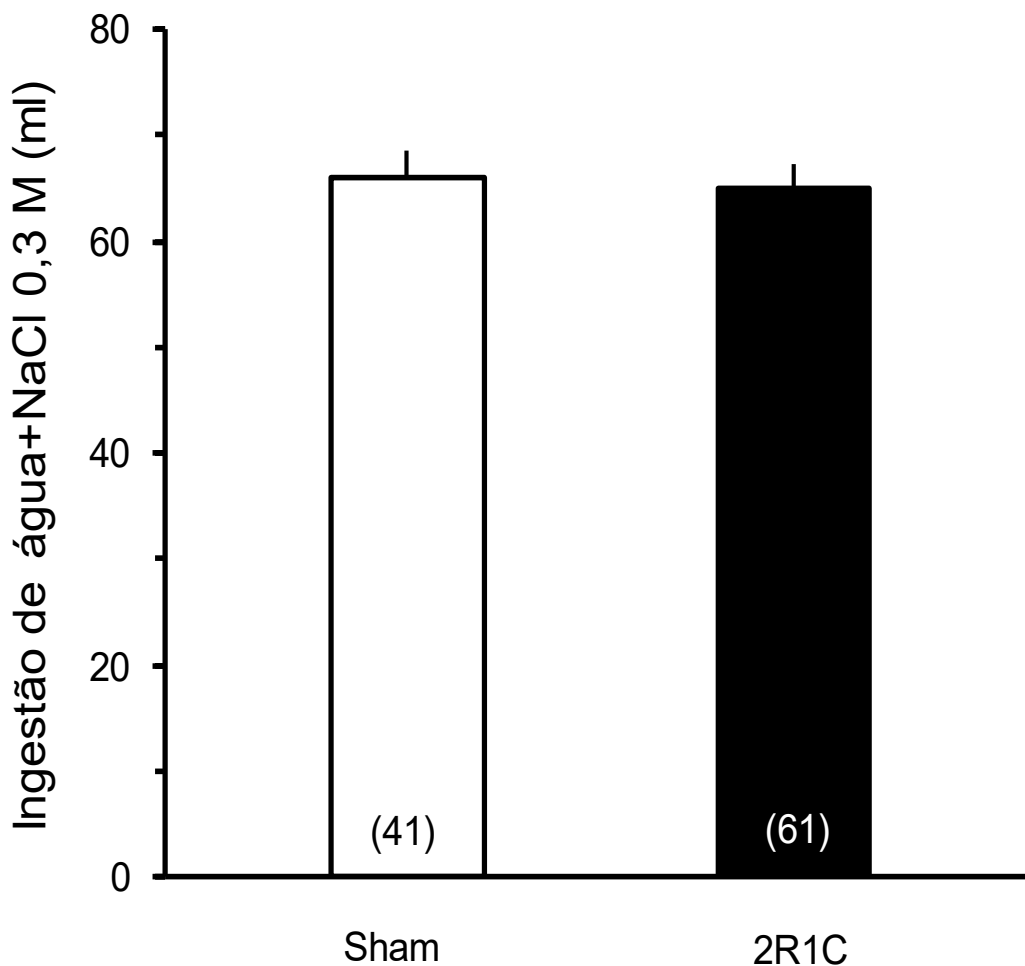


Figura 17. Média das ingestões diárias totais (NaCl 0,3 M + água, ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.7 Volume diário de urina:

Não foi observada diferença significativa no volume diário de urina entre os grupos 2R1C e Sham nos dias de avaliação durante a 4ª semana [F grupo (1, 700) = 1,3; $P > 0,05$; F dia (6,700) = 2,1; $P > 0,05$; F grupo x dia (6,700) = 0,6; $P > 0,05$; Figura 18].

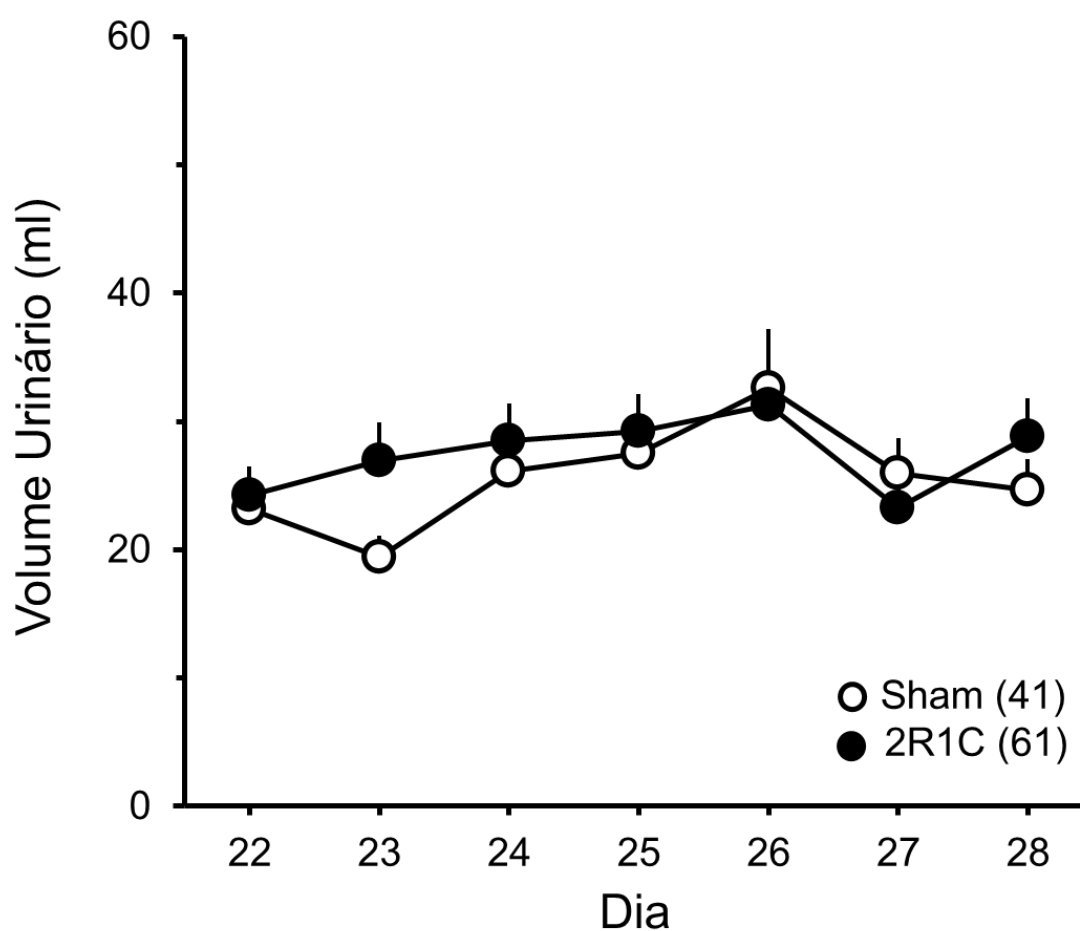


Figura 18. Volume diário de urina (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

Não foi observada diferença significativa na média dos volumes diários de urina entre os grupos 2R1C (27 ± 2 ml, $n = 61$) e Sham (26 ± 2 ml, $n = 41$) [$t = 0,593$; $P > 0,05$; Figura 19].

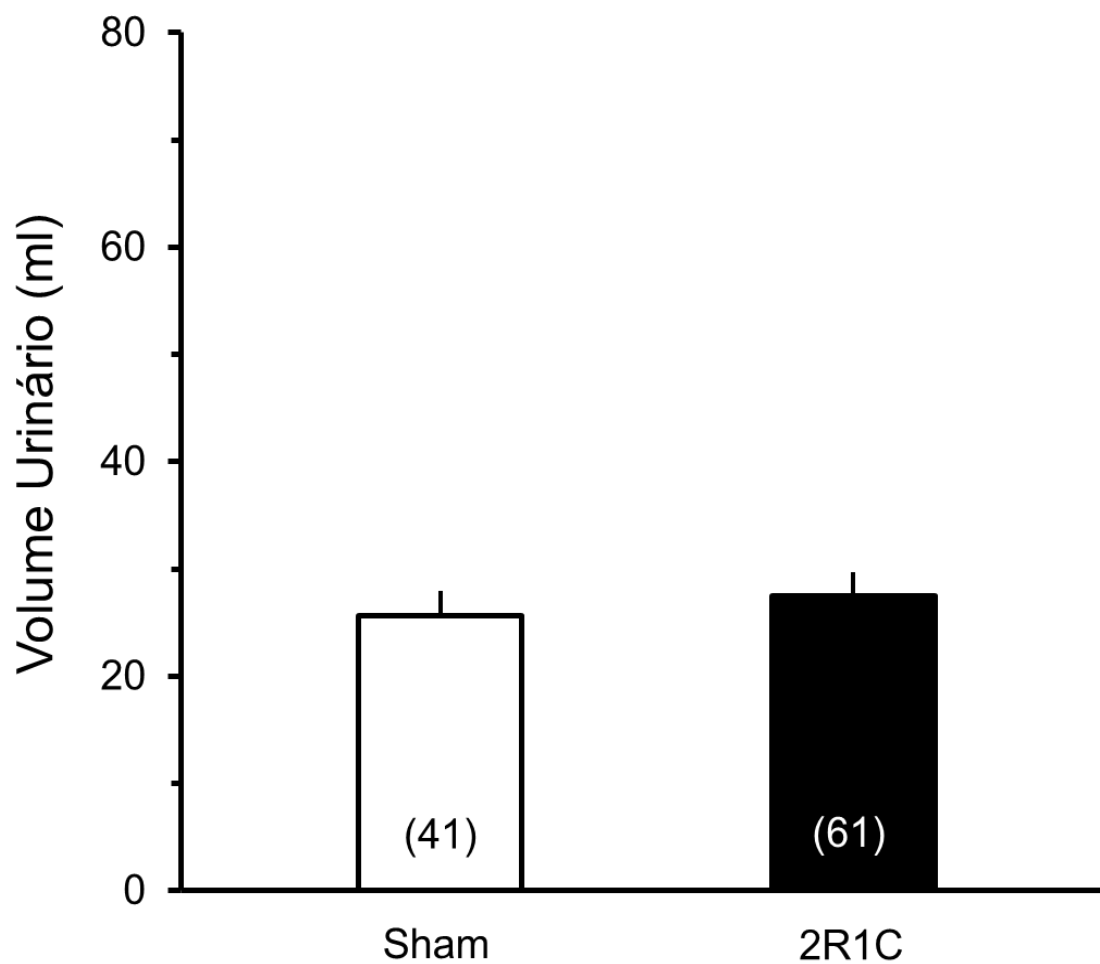


Figura 19. Média dos volumes diários de urina (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.8 Avaliação da retenção gástrica no tempo de 7,5 min com gavagem de 1,5 ml de NaCl 0,3 M:

4.1.8.1 Retenção de STL no estômago:

Não houve diferença na retenção de STL no estômago entre os grupos (2R1C 0,15 M: $33,9 \pm 2,1\%$, $n = 8$; 2R1C 0,3 M: $35,5 \pm 2,4\%$, $n = 11$ vs. Sham 0,15 M: $34,3 \pm 3,0\%$, $n = 7$; Sham 0,3 M: $38,6 \pm 2,0\%$, $n = 7$) [$F(3,29) = 0,6$; $P > 0,05$; Figura 20].

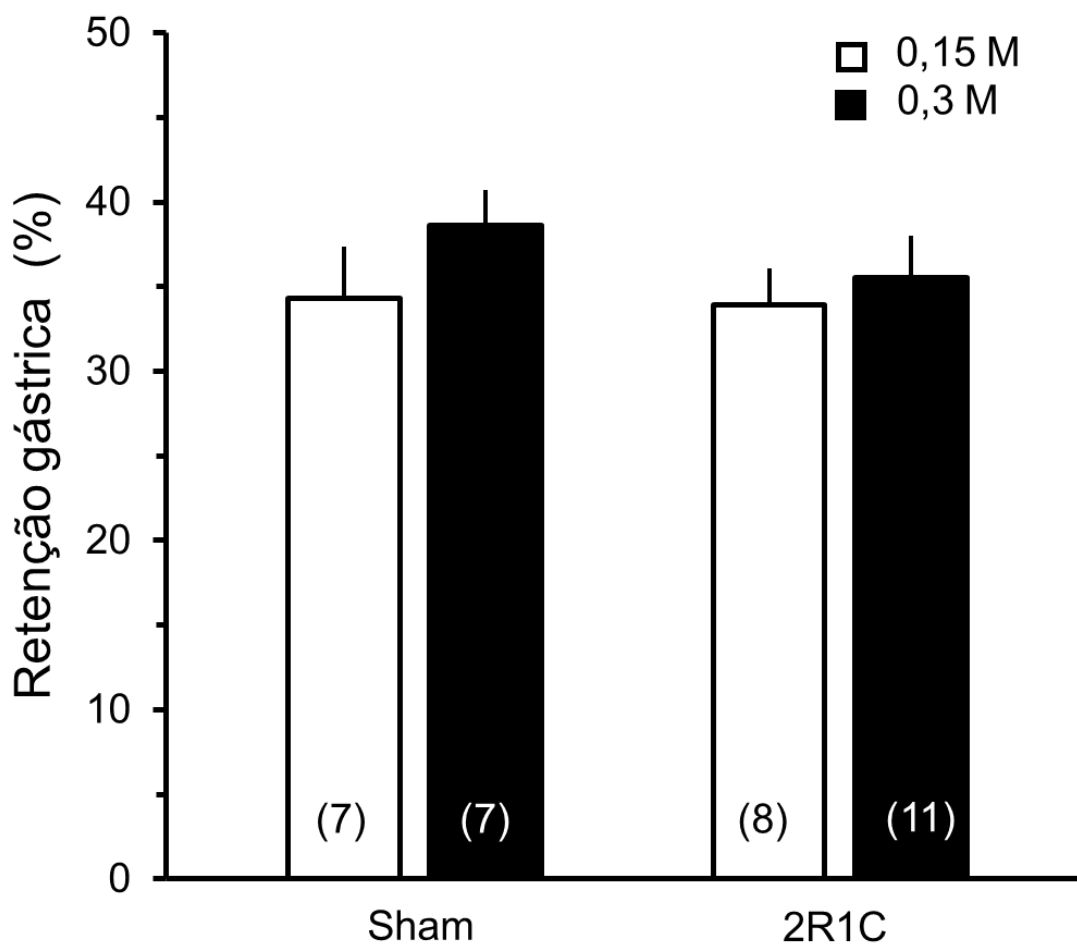


Figura 20. Retenção gástrica de 1,5 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ no tempo de 7,5 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.8.2 Retenção fracional de STL no intestino proximal:

Não houve diferença na retenção de STL no intestino proximal entre os grupos (2R1C 0,15 M: $29,1 \pm 1,8\%$, $n = 8$; 2R1C 0,3 M: $25,3 \pm 0,4\%$, $n = 11$ vs. Sham 0,15 M: $27,9 \pm 2,1\%$, $n = 7$; Sham 0,3 M: $25,1 \pm 1,7\%$, $n = 7$) [$F(3,29) = 1,7$; $P > 0,05$; Figura 21].

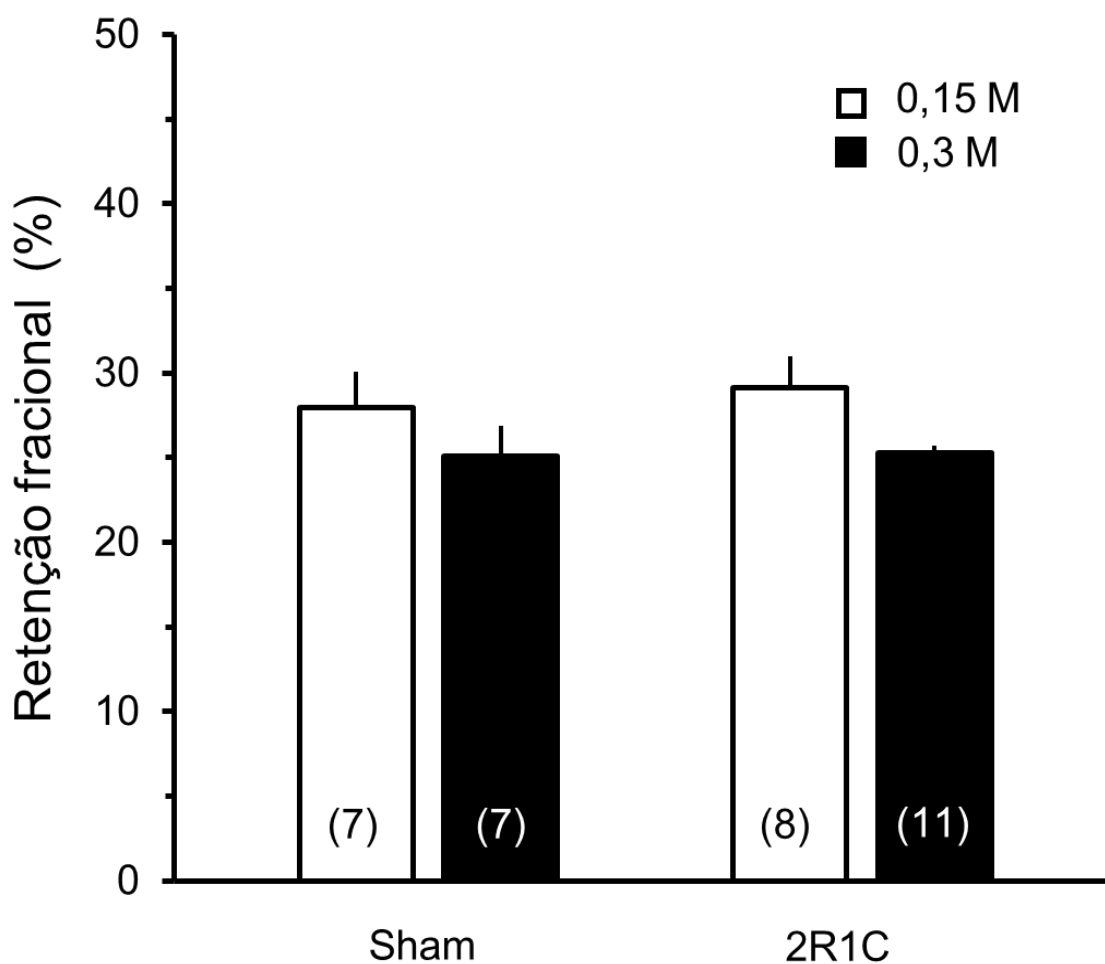


Figura 21. Retenção de 1,5 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino proximal no tempo de 7,5 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.8.3 Retenção fracional de STL no intestino medial:

Não houve diferença na retenção de STL no intestino medial entre os grupos (2R1C 0,15 M: $29,1 \pm 1,8\%$, $n = 8$; 2R1C 0,3 M: $25,3 \pm 0,4\%$, $n = 11$ vs. Sham 0,15 M: $27,9 \pm 2,1\%$, $n = 7$; Sham 0,3 M: $25,1 \pm 1,7\%$, $n = 7$) [$F(3,29) = 0,7$; $P > 0,05$; Figura 22].

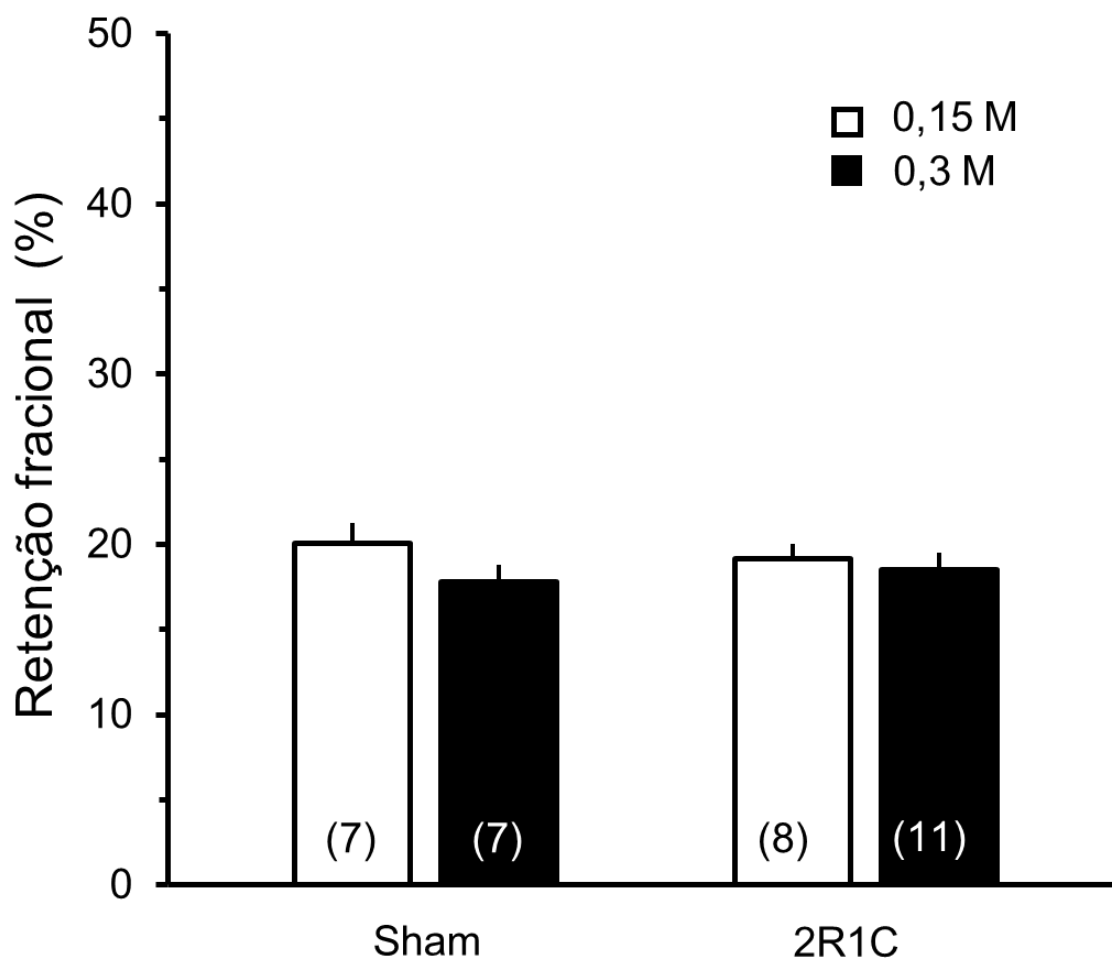


Figura 22. Retenção de 1,5 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino medial no tempo de 7,5 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.8.4 Retenção fracional de STL no intestino distal:

Não houve diferença na retenção de STL no intestino distal entre os grupos (2R1C 0,3 M: $17,7 \pm 0,4\%$, $n = 8$; 2R1C 0,3 M: $20,6 \pm 2,4\%$, $n = 11$ vs. Sham 0,15 M: $17,6 \pm 0,9\%$, $n = 7$; Sham 0,3 M: $18,4 \pm 0,4\%$, $n = 7$) [F (3,29) = 0,7; $P > 0,05$; Figura 23].

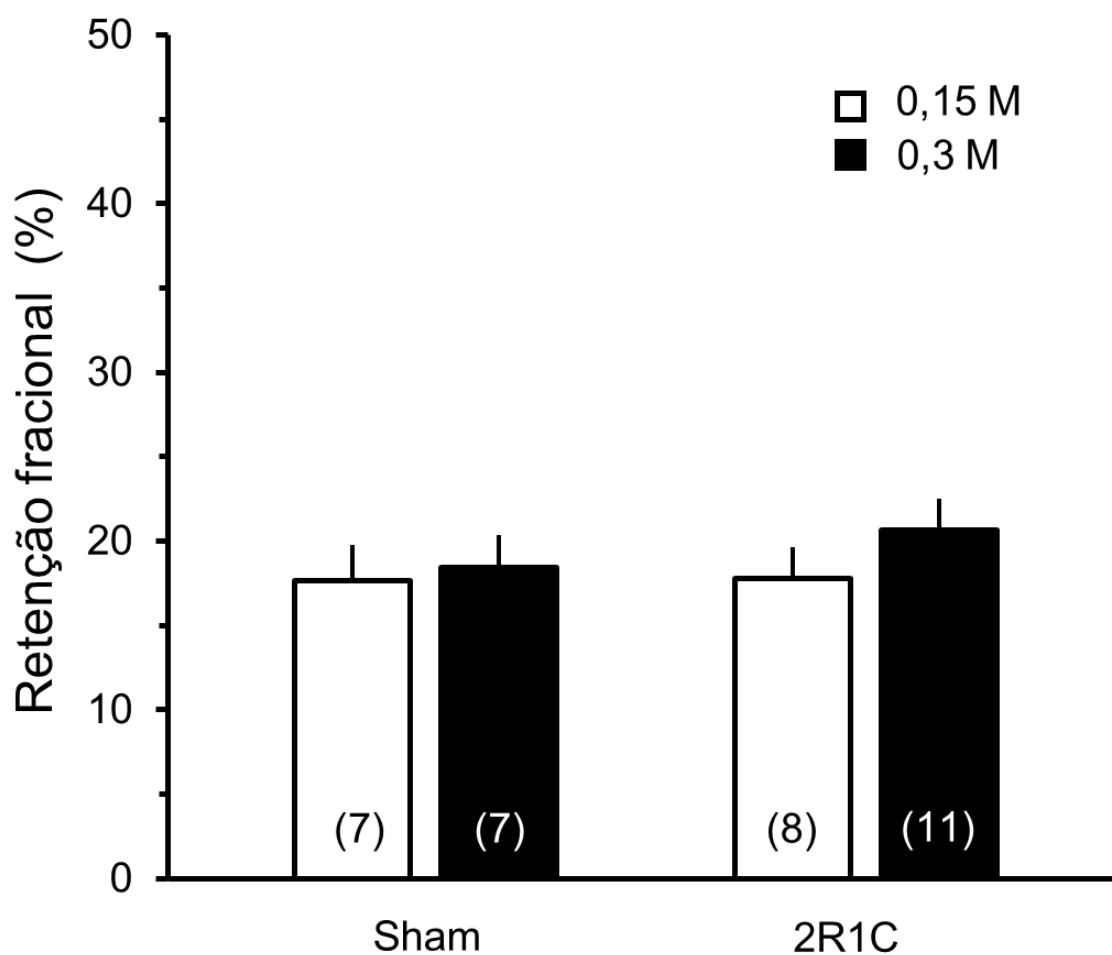


Figura 23. Retenção de 1,5 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino distal no tempo de 7,5 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.8.5 Centro geométrico:

Não houve diferença no centro geométrico do trânsito intestinal entre os grupos 2R1C (2R1C 0,15 M: $2,2 \pm 0,1$, $n = 8$; 2R1C 0,3 M: $2,2 \pm 0,1$, $n = 11$) e os grupos Sham (Sham 0,15 M: $2,2 \pm 0,9$, $n = 7$; Sham 0,3 M: $2,1 \pm 0,1$, $n = 7$) [$F(30,29) = 0,3$; $P > 0,05$; Figura 24].

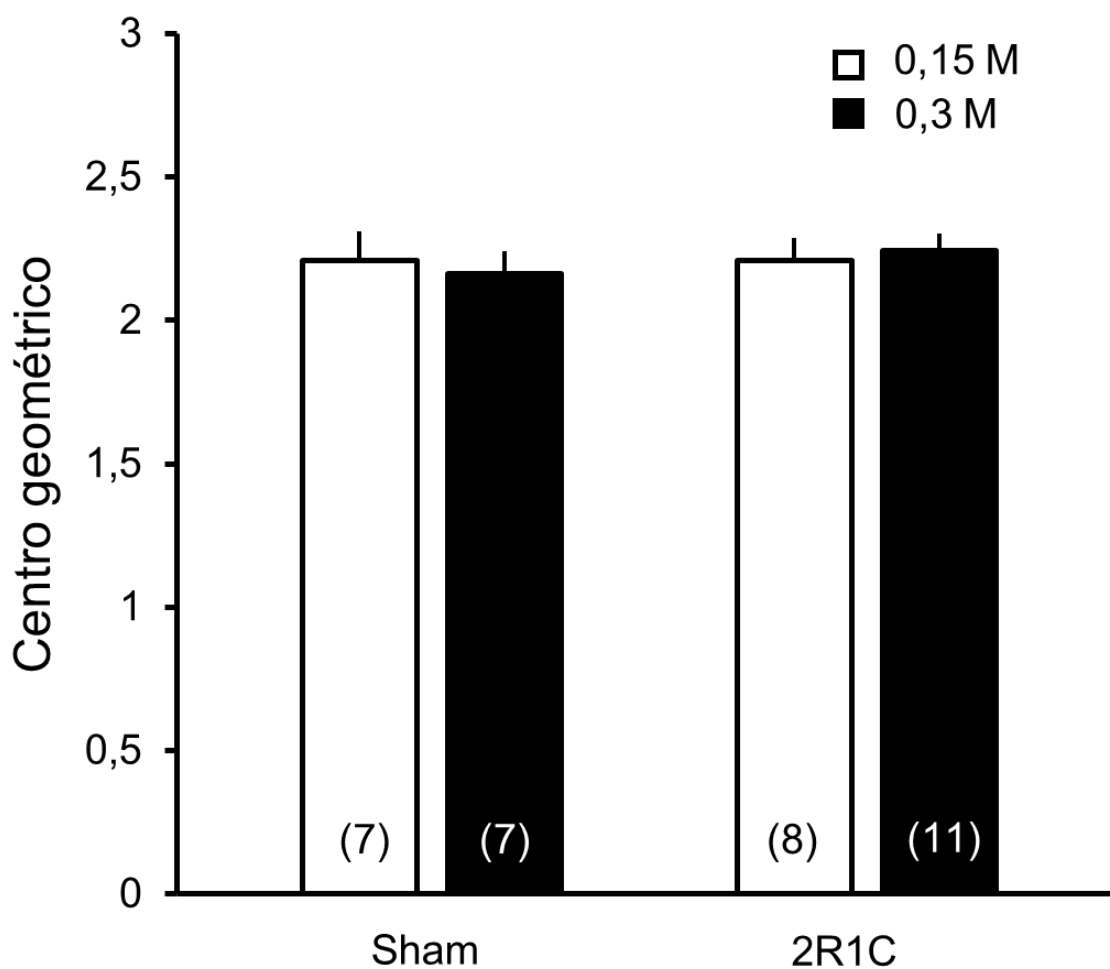


Figura 24. Centro geométrico do trânsito intestinal de 1,5 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no tempo de 7,5 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.9 Avaliação da retenção gástrica no tempo de 15 min com gavagem de 1,5 ml de NaCl 0,3 M

4.1.9.1 Retenção fracional de STL no estômago:

A retenção de STL no estômago foi significativamente maior no grupo Sham 0,3 M ($30,6 \pm 2,1\%$, $n = 9$) que no grupo Sham 0,15 ($21,2 \pm 2,2\%$, $n = 8$). Não houve diferença na retenção de corante no estômago entre os grupos 2R1C (2R1C 0,15 M: $25,3 \pm 1,3\%$, $n = 16$; vs. 2R1C 0,3 M: $24,8 \pm 0,5\%$, $n = 10$), entre os grupos 2R1C e Sham não foi observado diferença significativa na retenção das concentrações da STL de NaCl [$F(3,39) = 4,6$; $P < 0,05$; Figura 25].

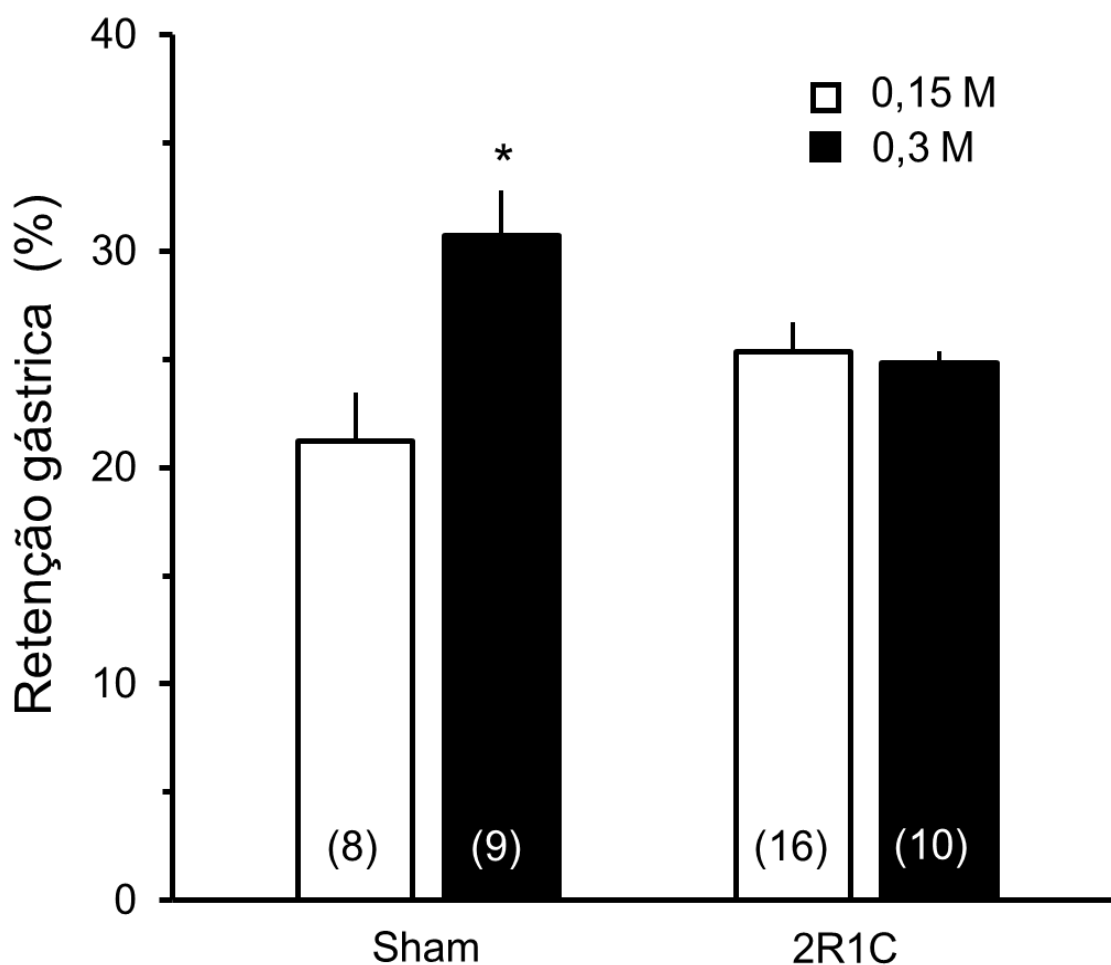


Figura 25. Retenção gástrica de 1,5 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses; *, $p < 0,05$ vs. Sham 0,15 M (*One-way ANOVA*, pós-teste Student-Newman-Keuls).

4.1.9.2 Retenção fracional de STL no intestino proximal:

Não houve diferença na retenção de corante no intestino proximal entre os grupos (2R1C 0,15 M: $26,5 \pm 1,2\%$, $n = 16$; 2R1C 0,3 M: $23,8 \pm 0,5\%$, $n = 10$ vs. Sham 0,15 M: $25,9 \pm 1,5\%$, $n = 8$; Sham 0,3 M: $30,6 \pm 2,1\%$, $n = 9$) [$F(3,39) = 1,5$; $P > 0,05$; Figura 26].

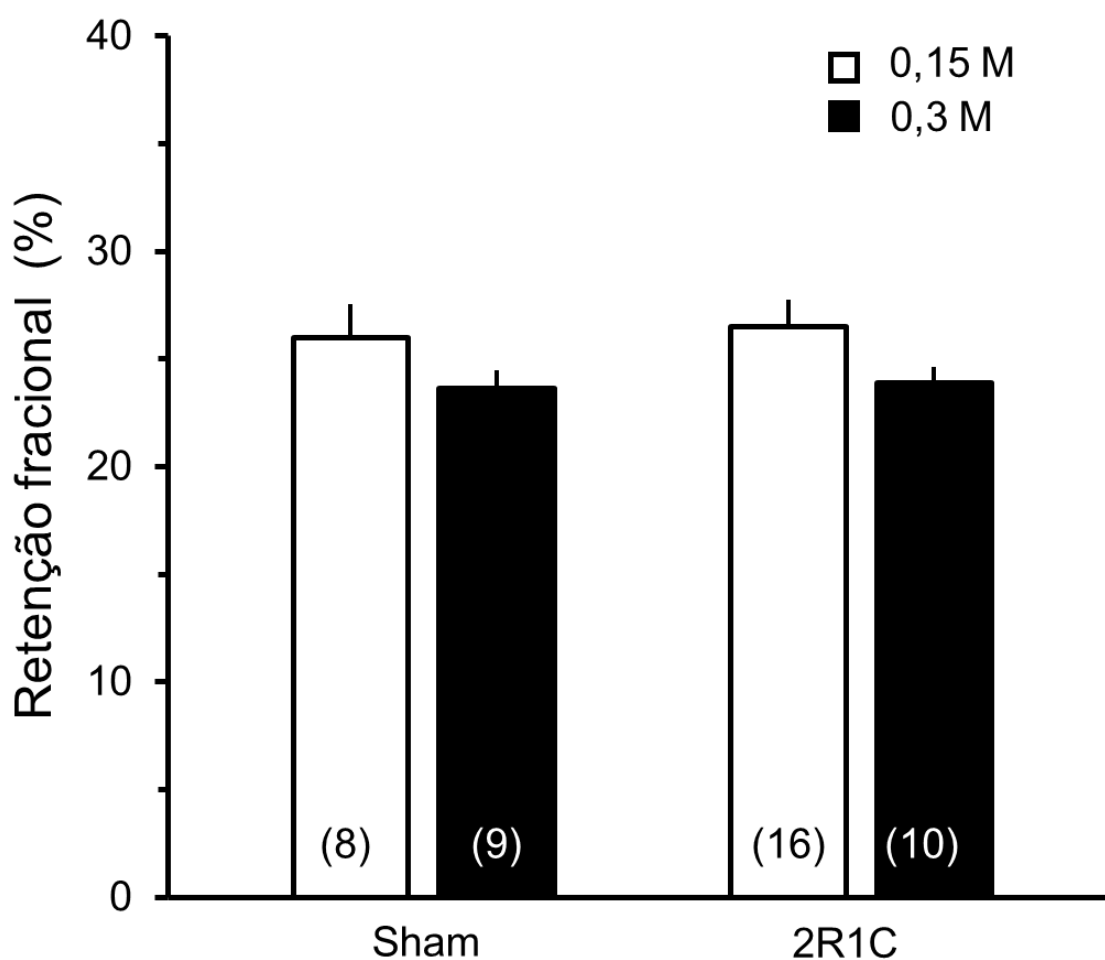


Figura 26. Retenção de 1,5 ml STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino proximal no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.9.3 Retenção fracional de STL no intestino medial:

Não houve diferença na retenção de STL no intestino medial entre os grupos (2R1C 0,15 M: $31,2 \pm 1,8\%$, $n = 16$; 2R1C 0,3 M: $31,8 \pm 0,8\%$, $n = 10$ vs. Sham 0,15 M: $35,0 \pm 2,7\%$, $n = 8$; Sham 0,3 M: $27,3 \pm 1,7\%$, $n = 9$) [$F(3,39) = 2,1$; $P > 0,05$; Figura 27].

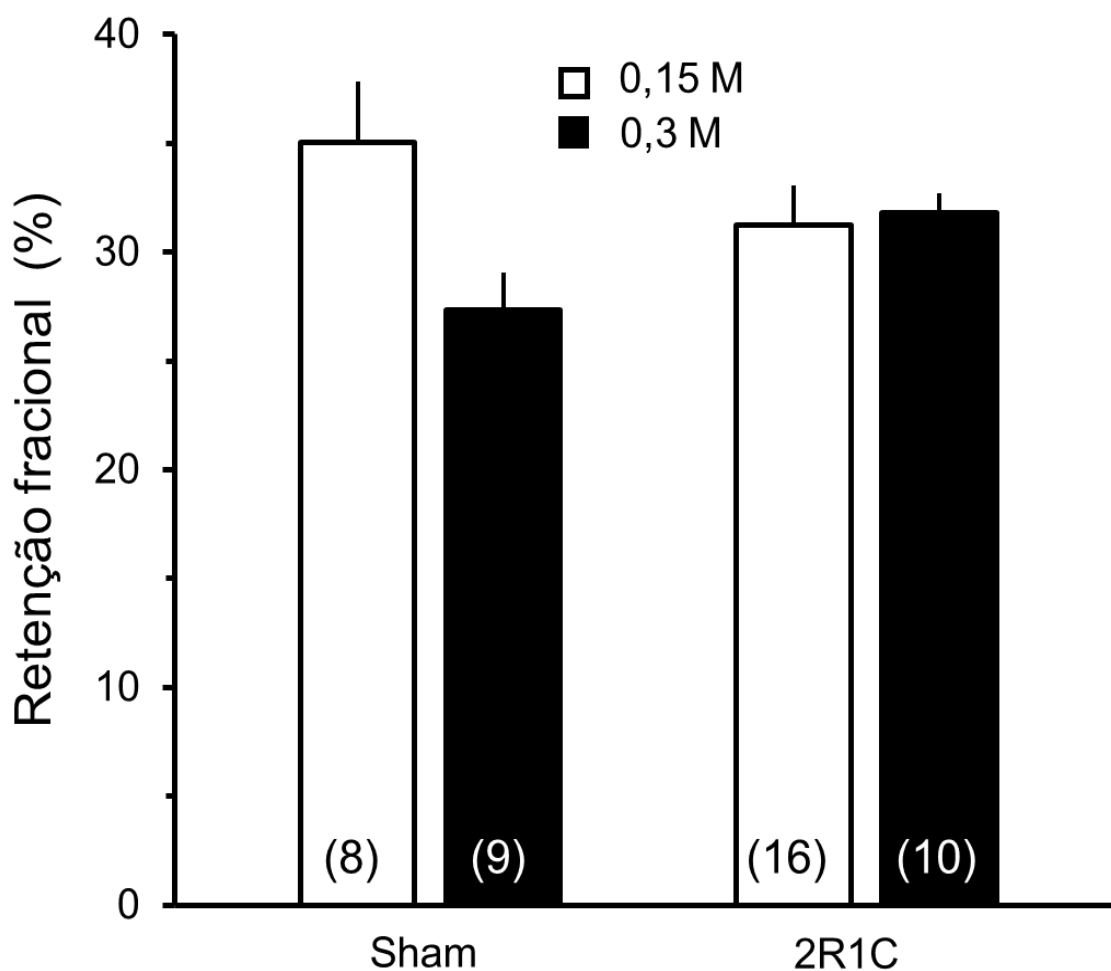


Figura 27. Retenção de 1,5 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino medial no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.9.4 Retenção fracional de STL no intestino distal:

Não houve diferença na retenção de STL no intestino distal entre os grupos (2R1C 0,15 M: $16,8 \pm 0,7\%$, $n = 16$; 2R1C 0,3 M: $19,4 \pm 1,2\%$, $n = 10$ vs. Sham 0,15 M: $17,8 \pm 1,1\%$, $n = 8$; Sham 0,3 M: $18,3 \pm 0,7\%$, $n = 9$) [$F(3,39) = 1,5$; $P > 0,05$; Figura 28].

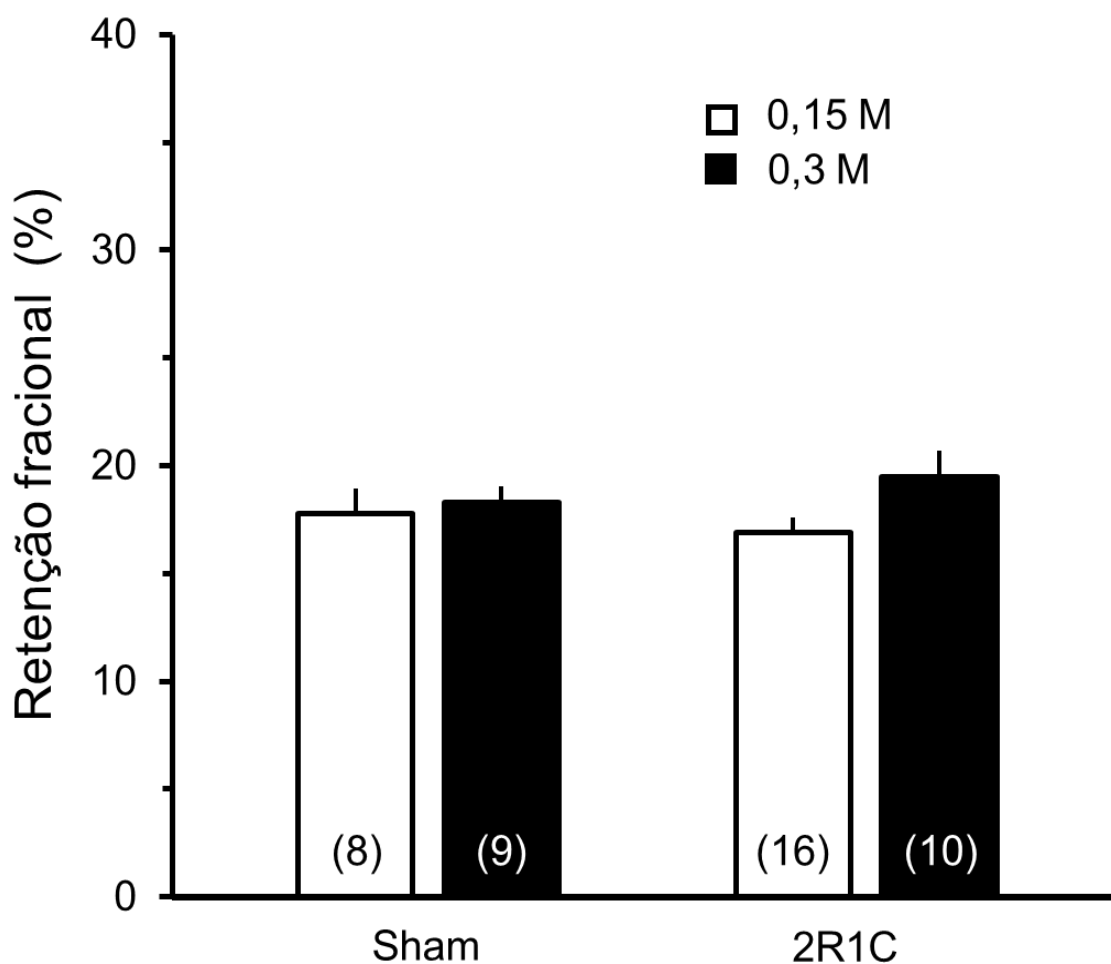


Figura 28. Retenção de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino distal no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.9.5 Centro geométrico:

Não houve diferença no centro geométrico do trânsito intestinal entre os grupos 2R1C (2R1C 0,15 M: $2,3 \pm 0,1$, $n = 16$; 2R1C 0,3 M: $2,4 \pm 0,1$, $n = 10$) e os grupos (Sham 0,15 M: $2,4 \pm 0,1$, $n = 8$; Sham 0,3 M: $2,3 \pm 0,1$, $n = 9$) [$F(3,39) = 2,4$; $P > 0,05$; Figura 29].

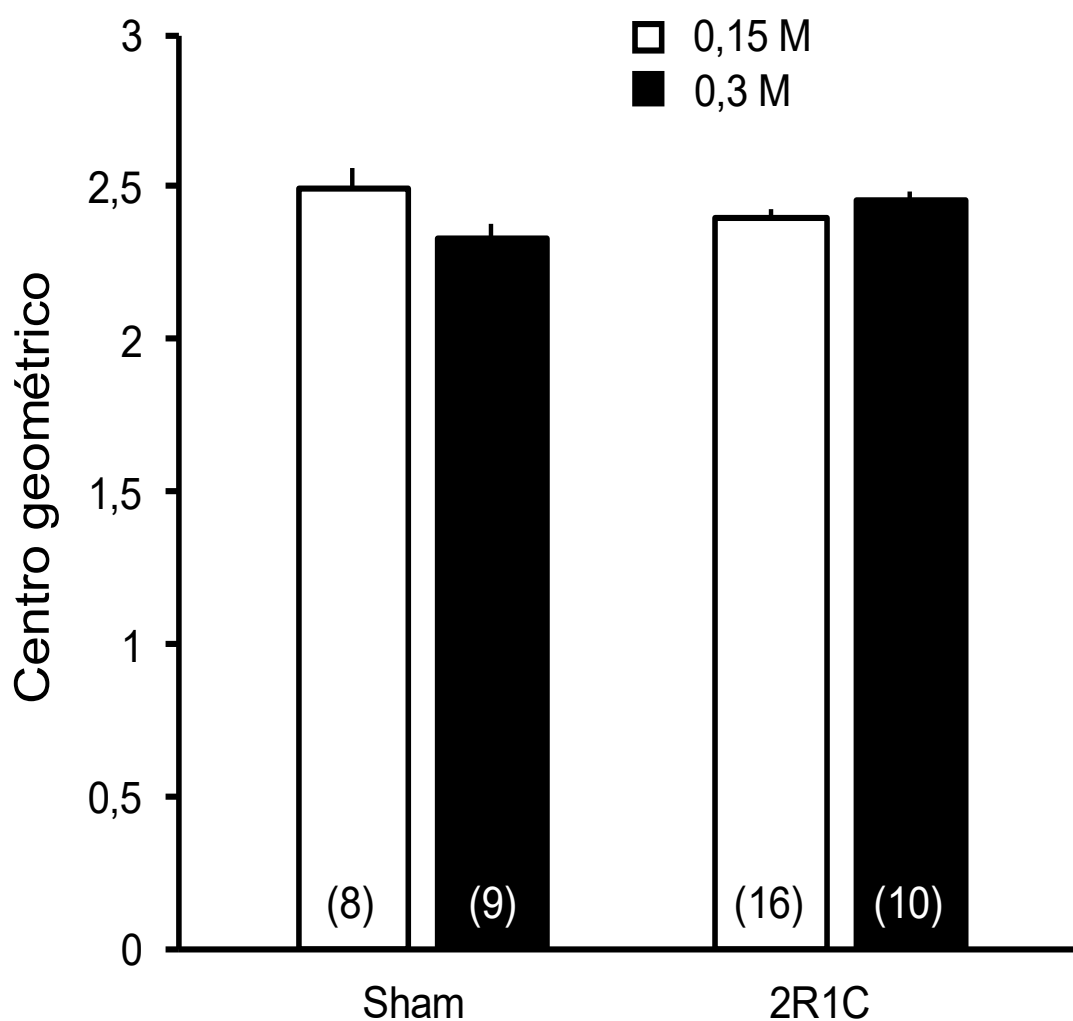


Figura 29. Centro geométrico do trânsito intestinal de 1,5 ml de SLT 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.10 Avaliação da retenção gástrica no tempo de 15 min com gavagem de 3 ml de NaCl 0,3 M:

4.1.10.1 Retenção de STL no estômago em 15 min de gavagem de 3 ml de NaCl 0,3 M:

A retenção de STL no estômago foi significativamente maior nos grupos 2R1C 0,3 M ($32,5 \pm 2,1\%$, $n = 9$) e no grupo Sham 0,3 M ($28,1 \pm 2,3\%$, $n = 6$) em comparação aos grupos e 2R1C 0,15 M ($20,4 \pm 1,2\%$, $n = 7$) e Sham 0,15 ($19,4 \pm 1,5\%$, $n = 4$). Não houve diferença na retenção de STL entre os grupos 2R1C e Sham tanto na concentração 0,15 M como na 0,3 M [$F(3,22) = 9,9$; $P < 0,05$; Figura 30].

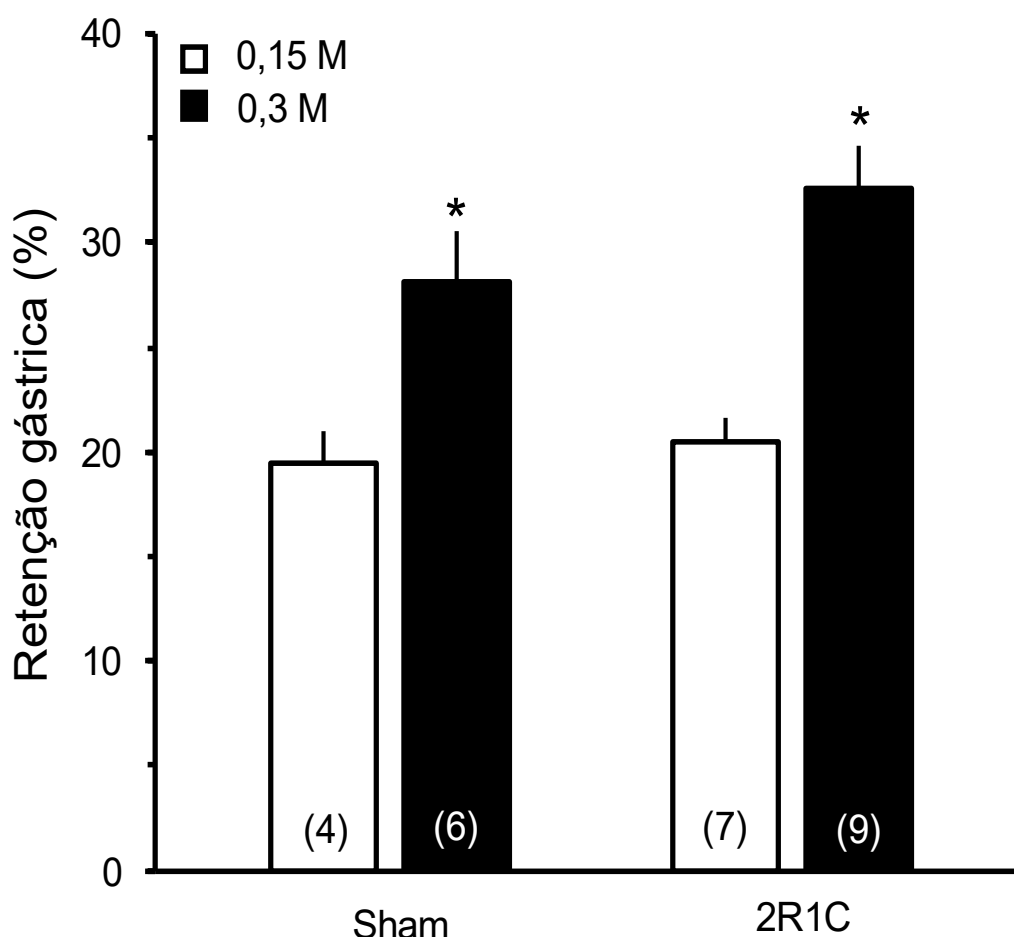


Figura 30. Retenção gástrica de 3 ml STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham 0,15, Sham 0,3 M ou 2R1C 0,15 M, 2R1C 0,3 M. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses; *, $p < 0,05$ vs. Sham 0,15 M e 2R1C 0,15 M (*One-way ANOVA*, pós-teste Student-Newman-Keuls).

4.1.10.2 Retenção de STL no intestino proximal em 15 min de gavagem de 3 ml de NaCl 0,3 M:

Não houve diferença na STL no intestino proximal entre os grupos (2R1C 0,15 M: $25,2 \pm 1,4\%$, $n = 7$; 2R1C 0,3 M: $22,3 \pm 1,1\%$, $n = 9$ vs. Sham 0,15 M: $23,1 \pm 2,1\%$, $n = 4$; Sham 0,3 M: $22,3 \pm 1,9\%$, $n = 6$) [$F(3,22) = 0,8$; $P > 0,05$; Figura 31].

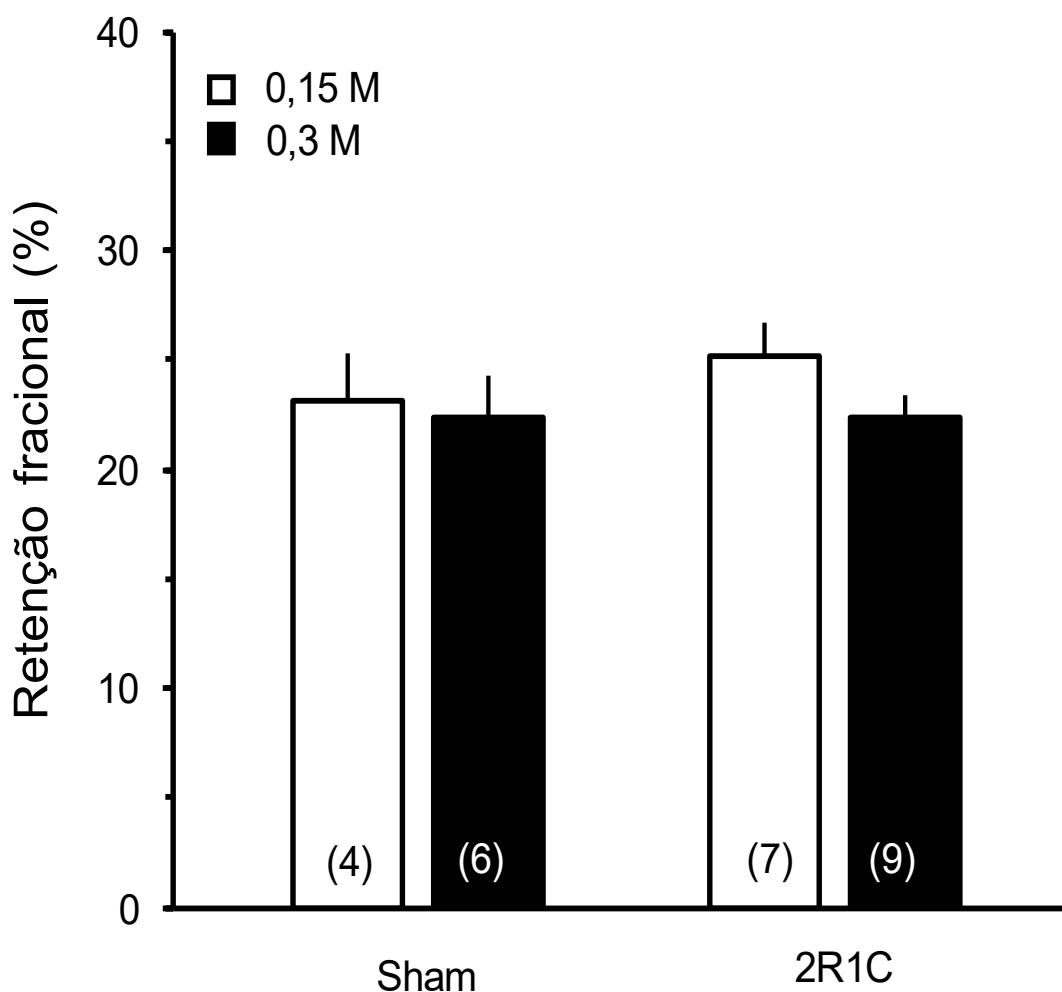


Figura 31. Retenção de 3 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino proximal no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.10.3 Retenção de STL no intestino medial em 15 min de gavagem de 3 ml de NaCl 0,3 M:

A retenção de STL no intestino medial foi significativamente menor nos grupos 2R1C 0,3 M ($28,1 \pm 1,2\%$, $n = 9$) e Sham 0,3 M ($31,3 \pm 1,7\%$, $n = 6$) em relação ao grupo 2R1C 0,15 M ($38,5 \pm 2,2\%$, $n = 7$) e Sham 0,15 M ($39,3 \pm 2,9\%$, $n = 4$) [F (3,22) = 8,6; $P < 0,05$; Figura 32].

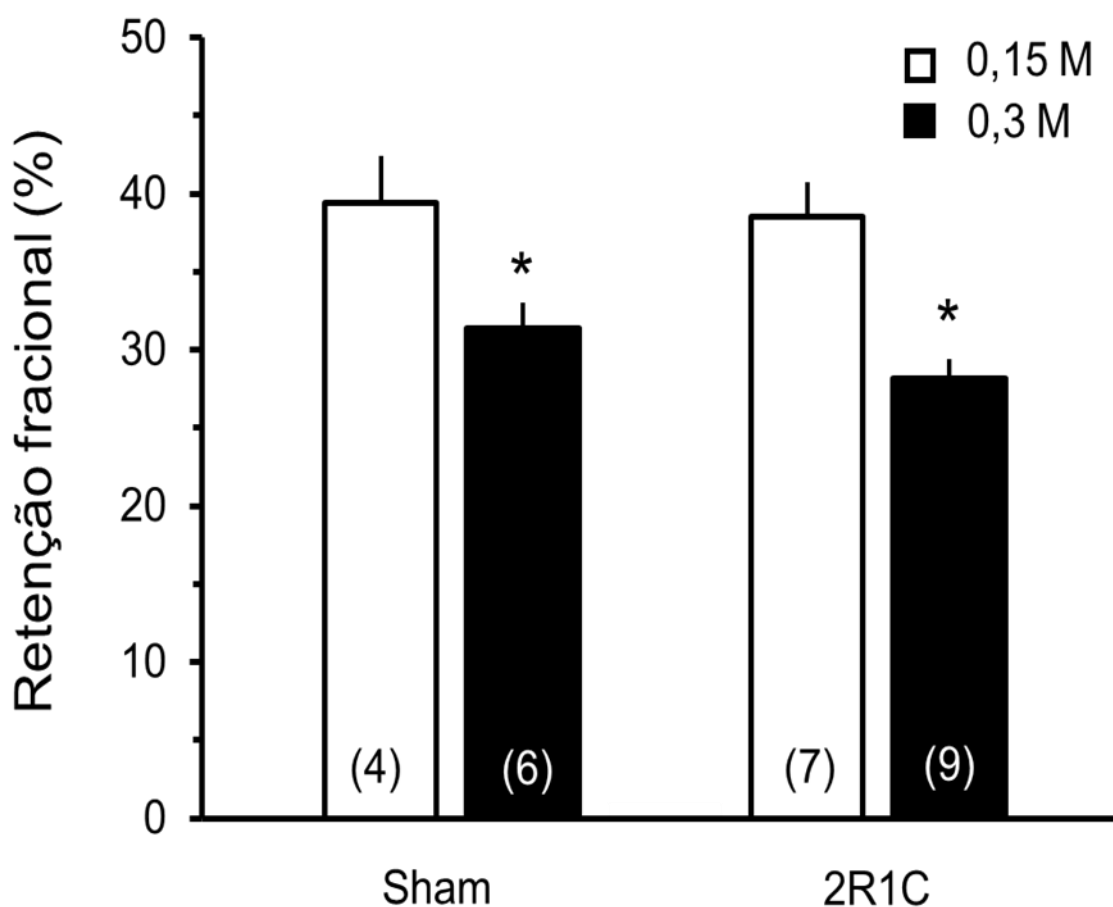


Figura 32. Retenção de 3 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino medial no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses. *, $p < 0,05$ vs. Sham 0,3 M e 2R1C 0,3 M (One-way ANOVA, pós-teste Student-Newman-Keuls).

4.1.10.4 Retenção fracional de STL no intestino distal:

Não houve diferença na retenção de STL no intestino distal entre os grupos (2R1C 0,15 M: $15,8 \pm 1,5\%$, $n = 7$; 2R1C 0,3 M: $16,9 \pm 1,5\%$, $n = 9$ vs. Sham 0,15 M: $17,9 \pm 3,5\%$, $n = 4$; Sham 0,3 M: $18,1 \pm 2,1\%$, $n = 6$) [$F(3,22) = 0,2$; $P > 0,05$; Figura 33].

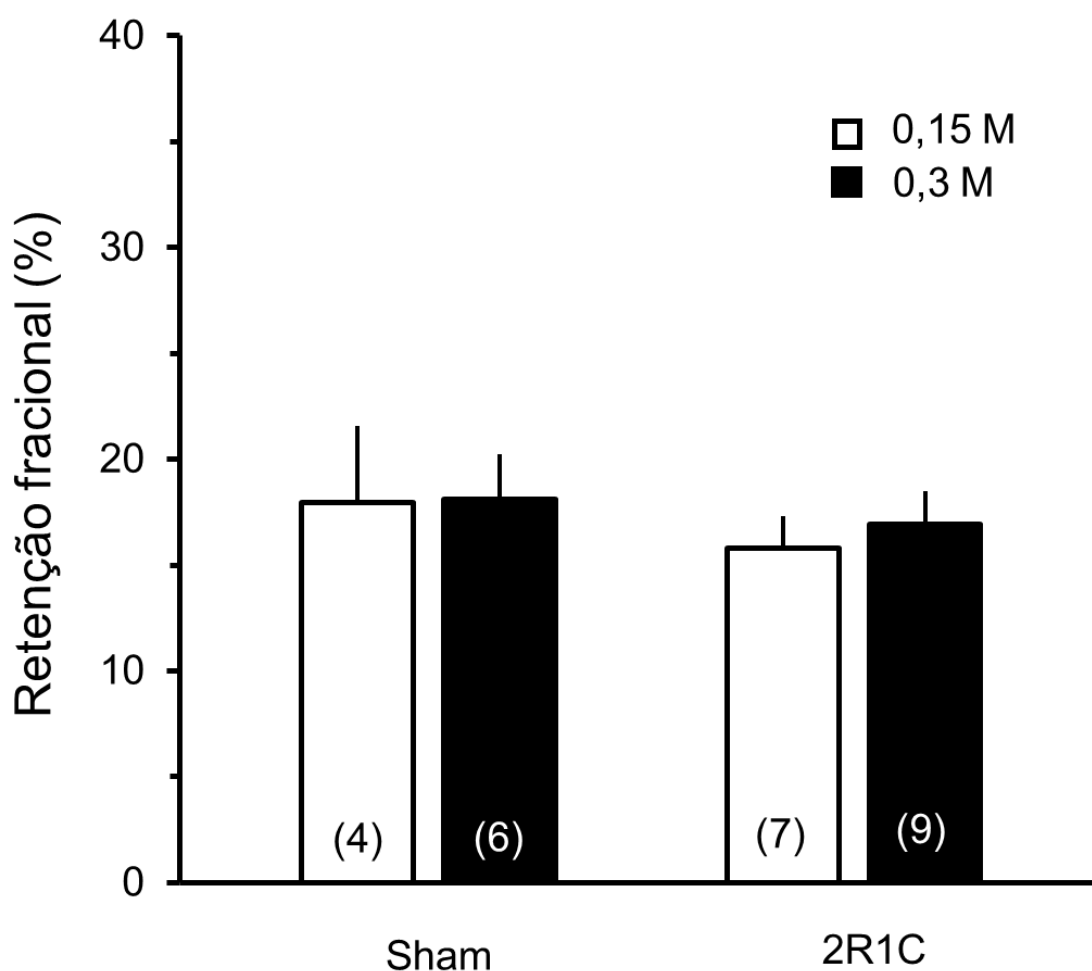


Figura 33. Retenção de 3 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no intestino distal no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média ± EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.1.10.5 Centro geométrico:

O centro geométrico do trânsito intestinal foi significativamente menor nos grupos 2R1C 0,3 M ($2,2 \pm 0,1$, $n = 9$) e Sham 0,3 M ($2,3 \pm 0,1$, $n = 6$) em relação aos grupos Sham 0,15 M ($2,5 \pm 0,1$, $n = 4$) e 2R1C 0,15 M ($2,5 \pm 0,1$, $n = 7$) ([F (3,22) = 5,2; $P < 0,05$; Figura 34].

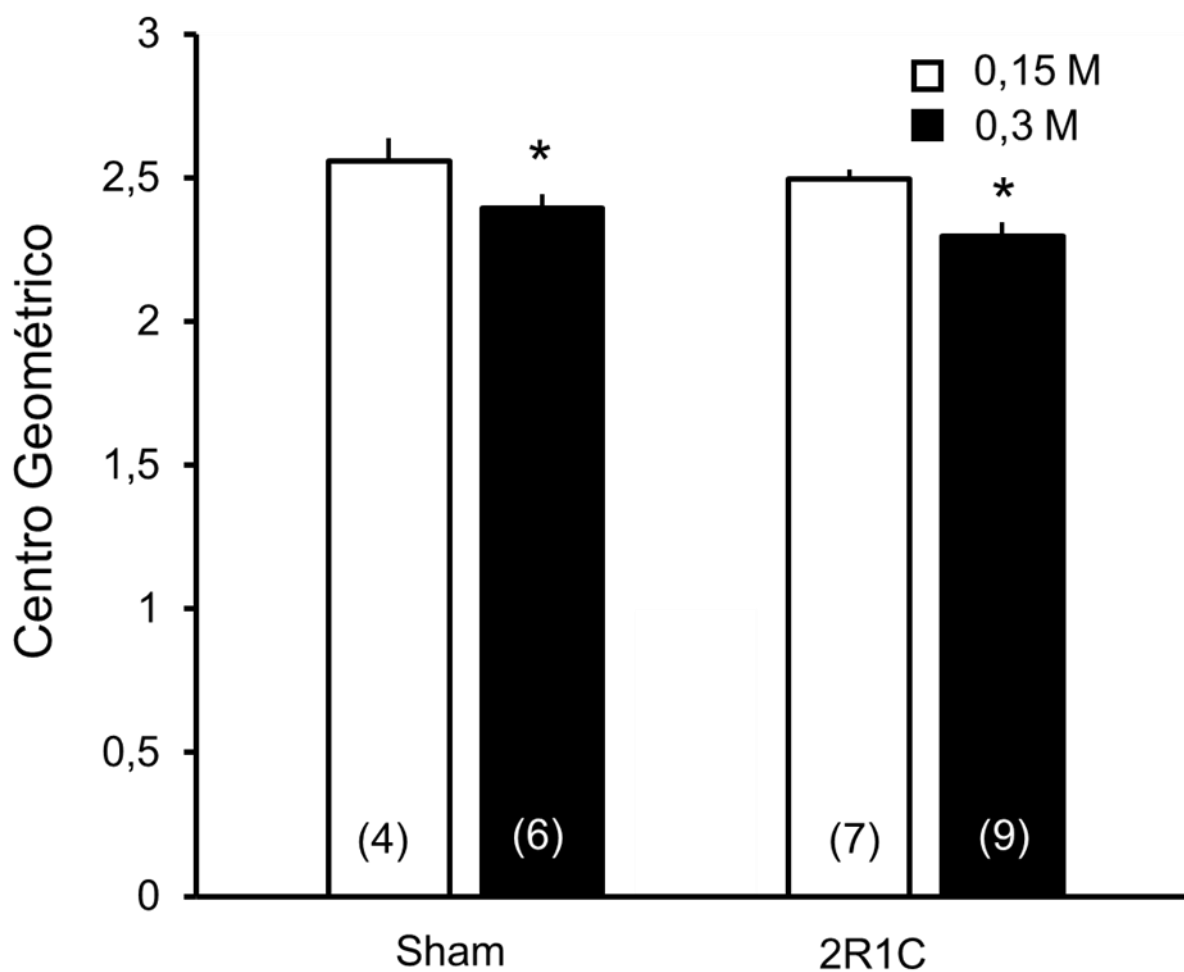


Figura 34. Centro geométrico do trânsito intestinal de 3 ml de STL 0,15 M □ e 0,3 M ■ de NaCl no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses. *Diferente de Sham 0,3 M e 2R1C 0,3 M (One-way ANOVA, pós-teste Student-Newman-Keuls).

4.2 EXPERIMENTO 2: Avaliação da ingestão de NaCl 0,23 M e retenção gástrica (15 min) de 3 ml de NaCl 0,23 M em ratos 2R1C ou Sham

4.2.1 Variação do peso corporal:

Não foi observada diferença na variação do peso corporal entre o grupo 2R1C ou Sham durante o acompanhamento [F grupo (1, 48) = 2,1; P > 0,05; F dia (4,48) = 614,3; P < 0,05; F grupo x dia (4, 48) = 0,4; P > 0,05; Figura 35].

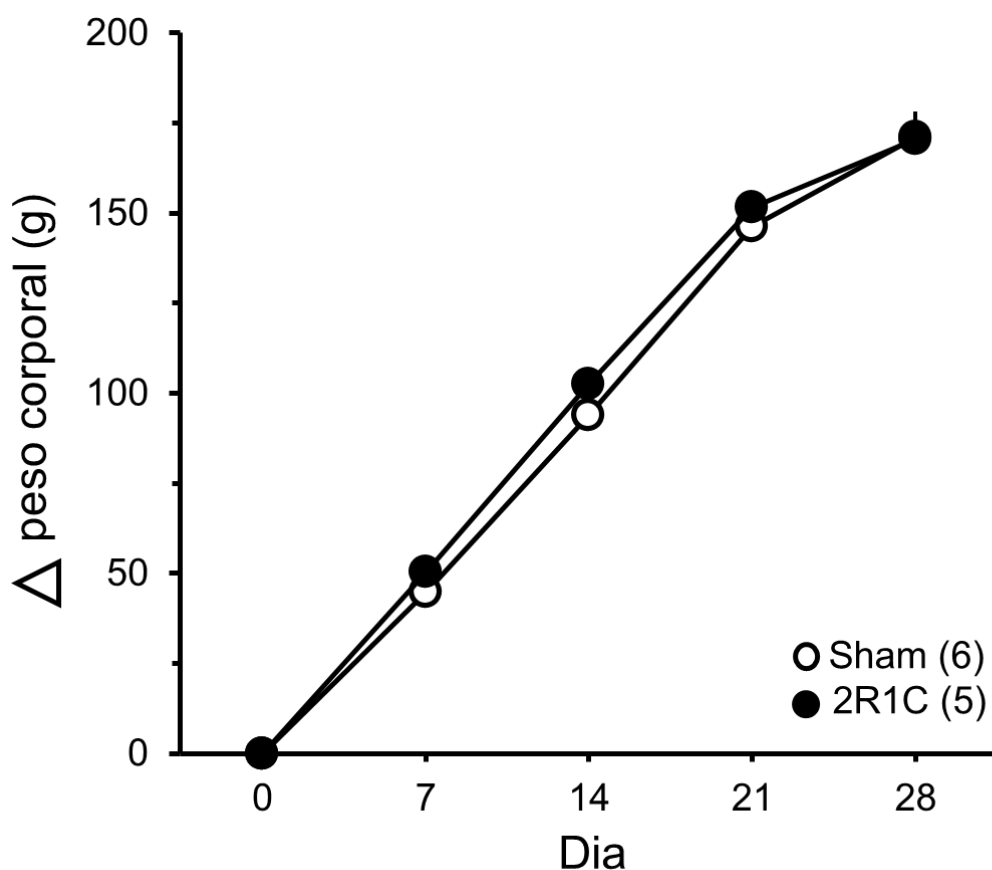


Figura 35. Variação do peso corporal (g) entre os grupos Sham ou 2R1C durante as quatro semana pós-cirúrgica. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parêntese.

4.2.1 Ingestão diária de ração:

Não foi observada diferença significativa na ingestão de ração entre os grupos 2R1C e Sham entre os dias 22 a 28 [F grupo (1,63) = 1,5; $P > 0,05$; F dia (6,63) = 2,6; $P < 0,05$; F grupo x dia (6,63) = 1,7; $P > 0,05$; Figura 36].

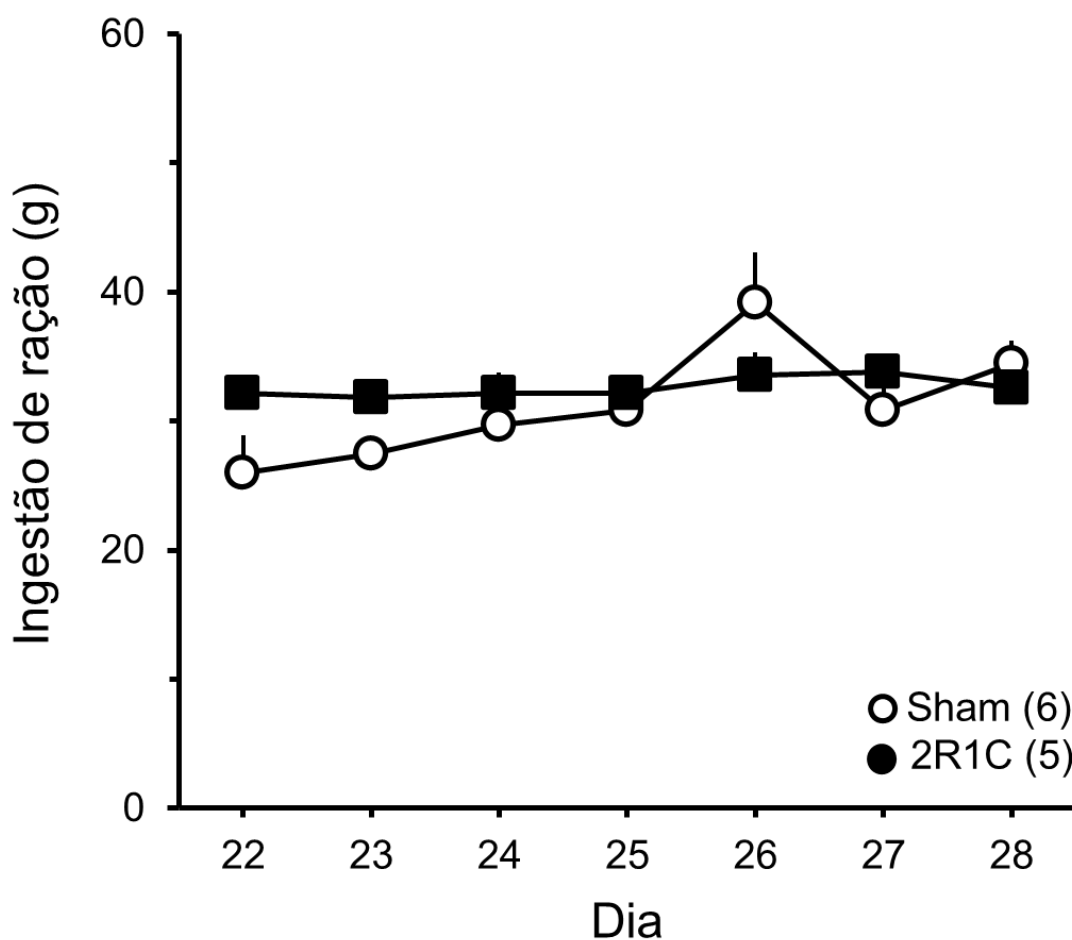


Figura 36. Registro da ingestão diária de ração (g) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

Não foi observada diferença significativa na média das ingestões diárias de ração entre os grupos 2R1C (33 ± 1 g, $n = 5$) e Sham (31 ± 1 g, $n = 6$) [$t = 0,965$; $P > 0,05$; Figura 37].

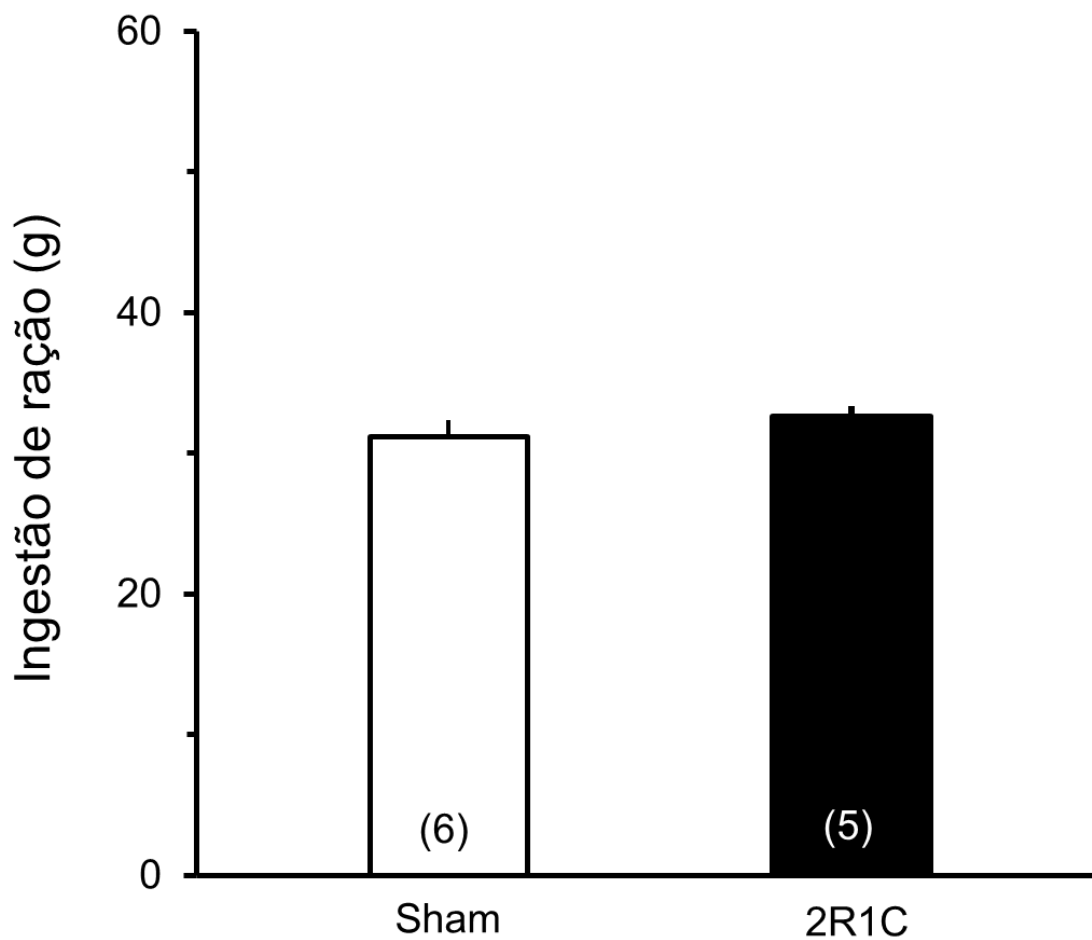


Figura 37. Média das ingestões diárias de ração (g) durante 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.2.2 Pressão arterial sistólica:

Na 2ª semana, foi observado no grupo 2R1C (151 ± 4 mmHg, $n = 4$) um aumento significativo nos valores da PAS em relação ao grupo Sham (132 ± 2 mmHg, $n = 6$). Na 3ª semana o grupo 2R1C (158 ± 7 mmHg, $n = 61$) apresentou a PAS significativamente aumentada em relação ao grupo Sham (133 ± 2 mmHg, $n = 6$). Na 4ª semana de aferição a PAS permaneceu significativamente aumentada no grupo 2R1C (167 ± 8 mmHg, $n = 61$) em relação ao grupo Sham (132 ± 2 mmHg, $n = 6$) [F grupo (1, 27) = 55,1; $P < 0,05$; F dia (2,27) = 1,6; $P > 0,05$; F grupo x dia (2,27) = 1,6; $P > 0,05$; Figura 38].

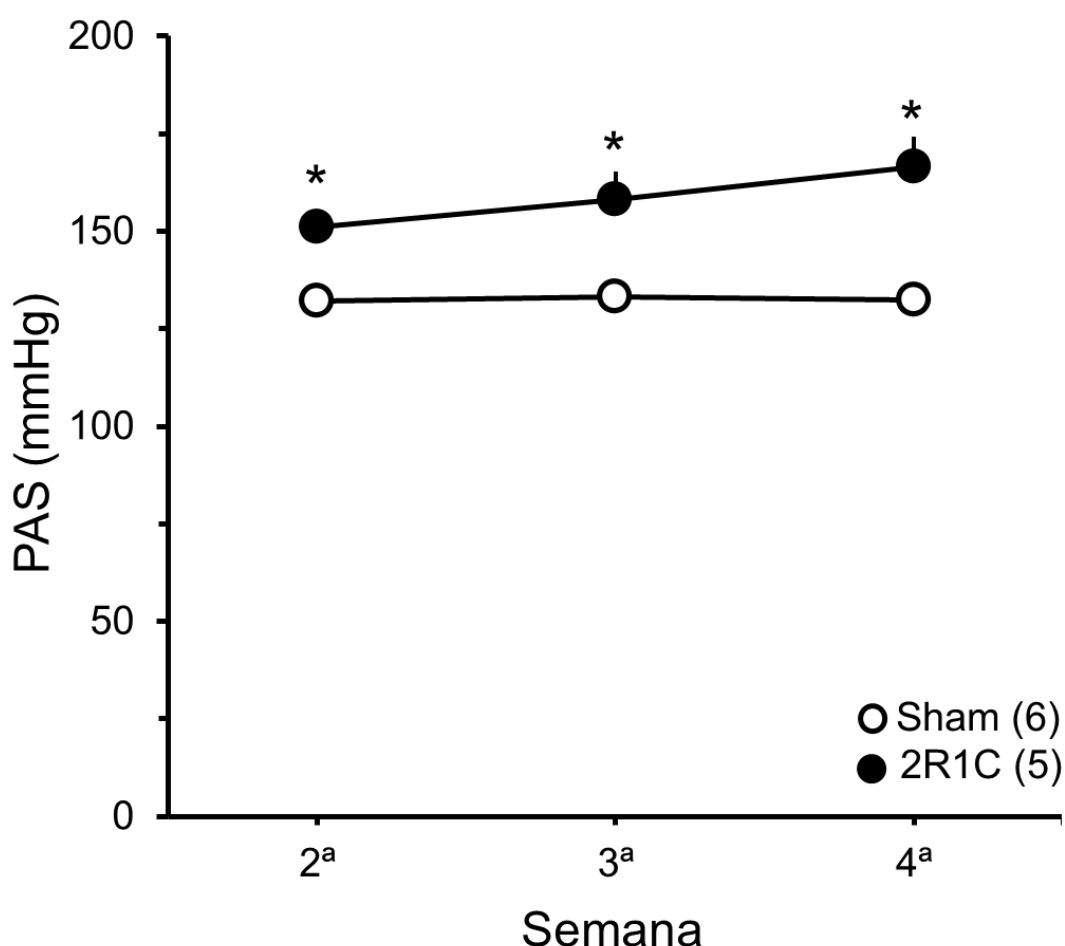


Figura 38. Pressão Arterial Sistólica (PAS, em mmHg) durante o desenvolvimento da hipertensão renovascular nos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses; *, $p < 0,05$ vs. grupo Sham (*Two-way ANOVA*, pós-teste Student-Newman-Keuls).

4.2.3 Ingestão diária de água:

Não foi observada diferença significativa na ingestão diária de água entre os dias 22 a 28 entre o grupo 2R1C em comparação ao grupo Sham [F grupo (1, 63) = 0,4; $P > 0,05$; F dia (6,63) = 0,5; $P < 0,05$; F grupo x dia (6,63) = 0,6; $P > 0,05$; Figura 39].

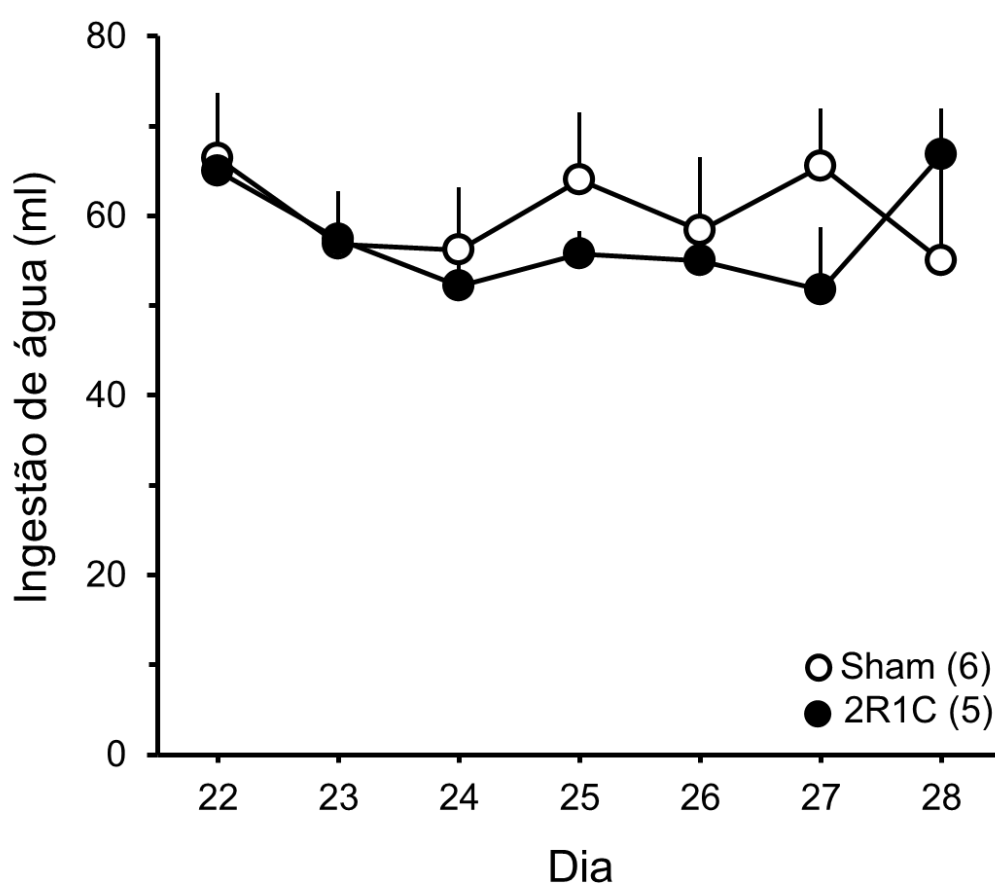


Figura 39. Ingestão diária de água (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

Não houve diferença significativa na média das ingestões diárias de água durante a 4ª semana entre os grupos 2R1C (58 ± 3 ml, $n = 5$) e Sham (60 ± 6 ml, $n = 6$) [$t = 0,377$; $P > 0,05$; Figura 40].

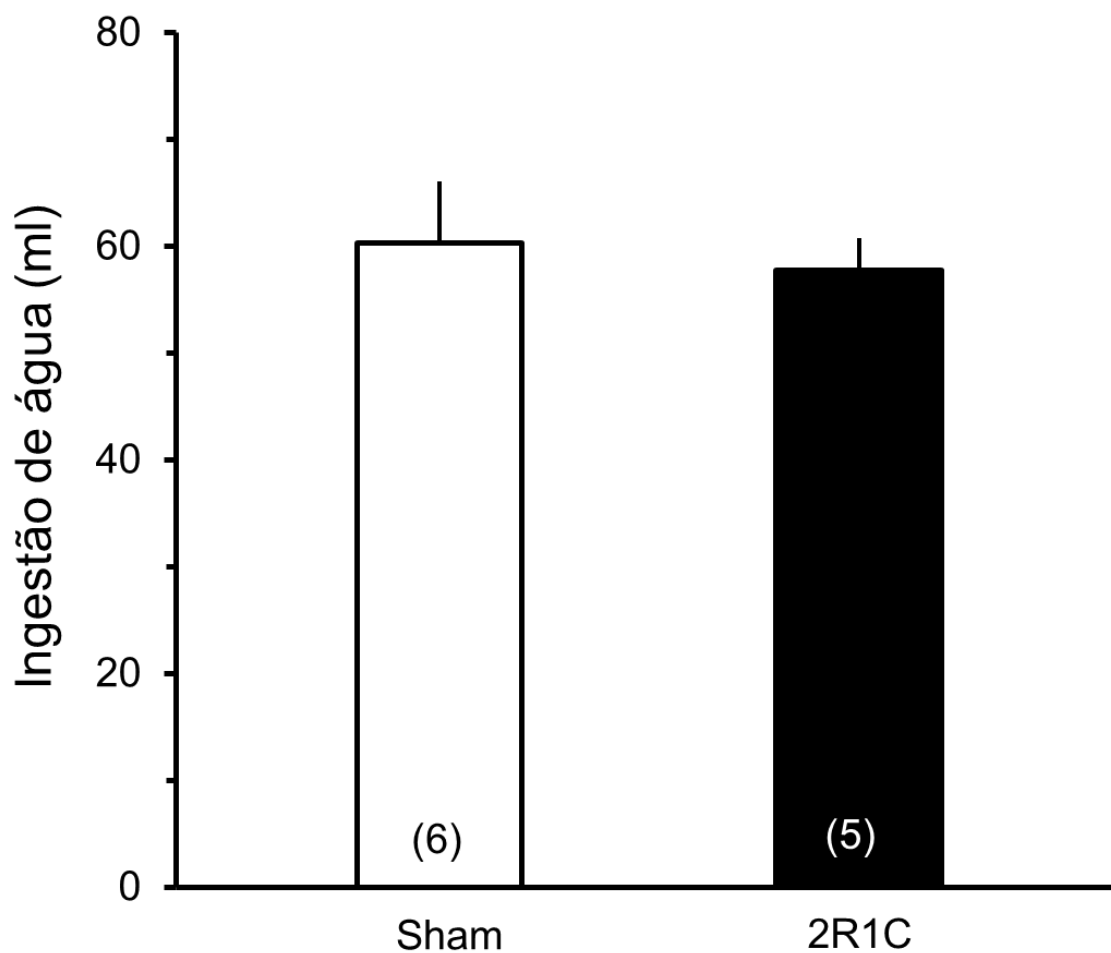


Figura 40. Média das Ingestões diárias de água (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.2.4 Ingestão diária de NaCl 0,23 M:

No dia 27 da quarta semana, foi observado um aumento significativo na ingestão diária de NaCl 0,23 M no grupo 2R1C (37 ± 8 ml, $n = 5$) em comparação ao grupo Sham (9 ± 4 ml, $n = 6$). No dia 28 a ingestão também foi significativamente maior no grupo 2R1C (36 ± 11 ml, $n = 5$) em comparação ao grupo Sham (12 ± 5 ml, $n = 6$) [F grupo (1,63) = 9,2; $P < 0,05$; F dia (6,63) = 1,1; $P > 0,05$; F grupo x dia (6,63) = 1,4; $P > 0,05$; Figura 41].

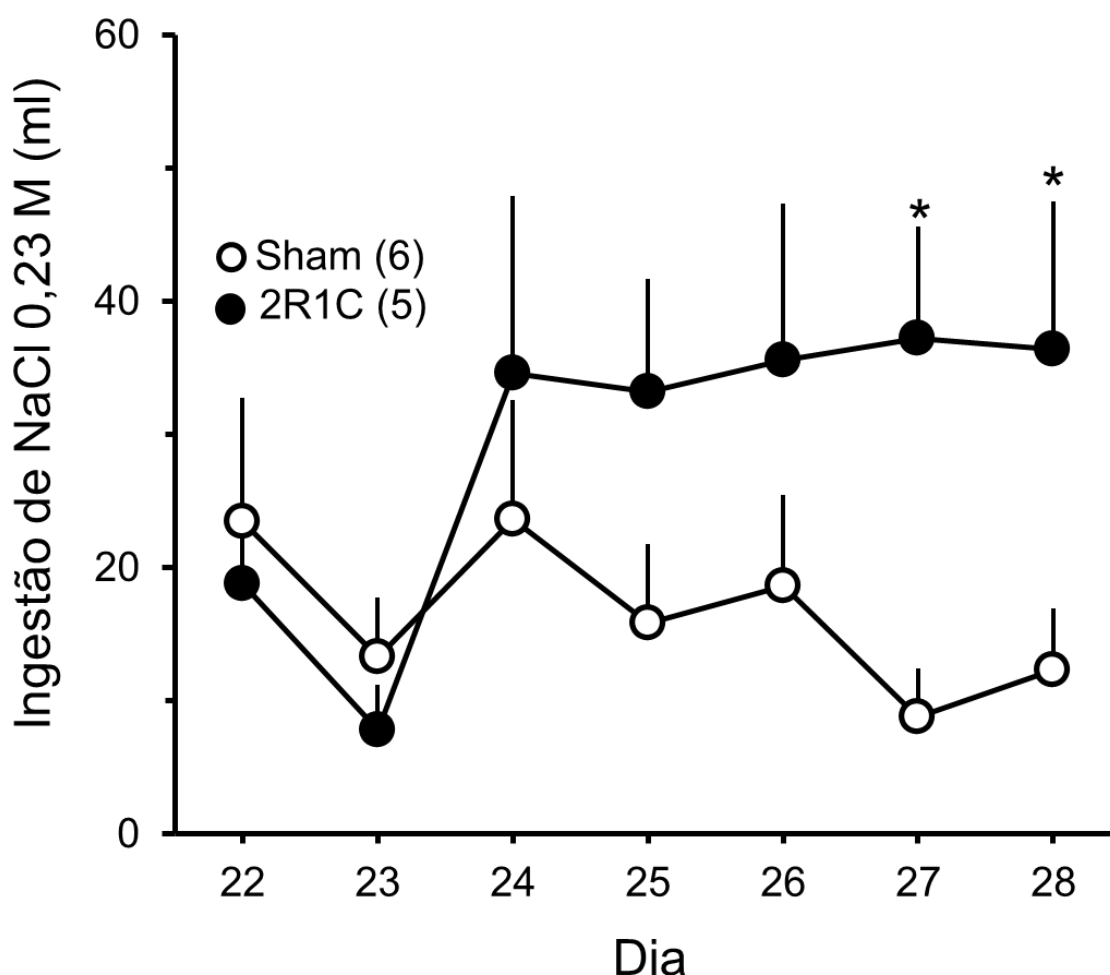


Figura 41. Ingestão diária de NaCl 0,23 M (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses; *, $p < 0,05$ vs. grupo Sham (*Two-way ANOVA*, pós-teste Student-Newman-Keuls).

Não foi observada diferença significativa na média das ingestões diárias de NaCl 0,23 M durante a 4^a semana entre os grupos 2R1C (29 ± 7 ml, $n = 5$) e Sham (17 ± 5 ml, $n = 6$) [$t = 1,565$; $P > 0,05$; Figura 42].

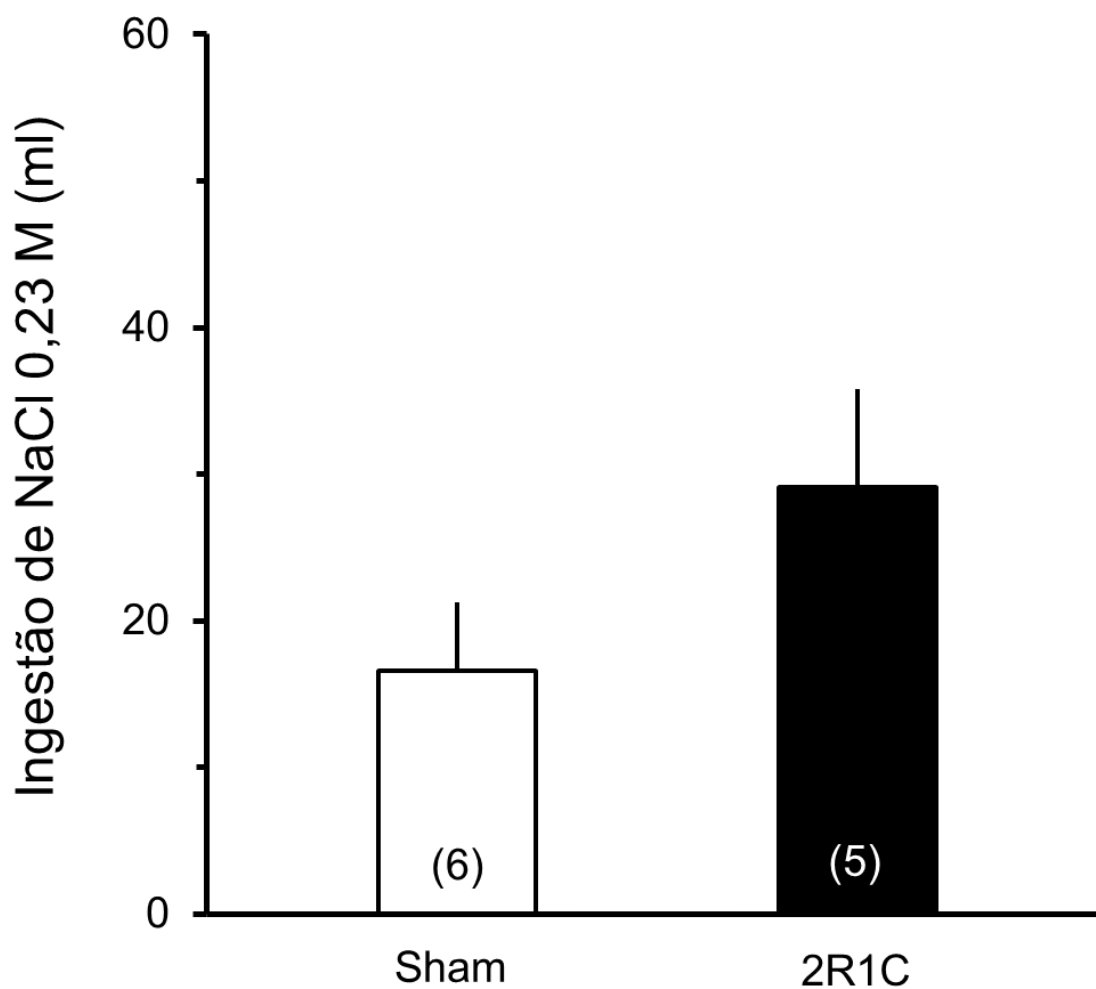


Figura 42. Média das Ingestões diárias de NaCl 0,23 M (ml) durante a 4^a semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.2.5 Ingestão diária total (água + NaCl 0,23 M):

Não foi observada diferença significativa na ingestão diária total (água + NaCl 0,23 M) entre os grupos 2R1C e Sham [F grupo (1,63) = 3,4; $P > 0,05$; F dia (6,63) = 0,8; $P > 0,05$; F grupo x dia (6,63) = 0,9; $P > 0,05$; Figura 43].

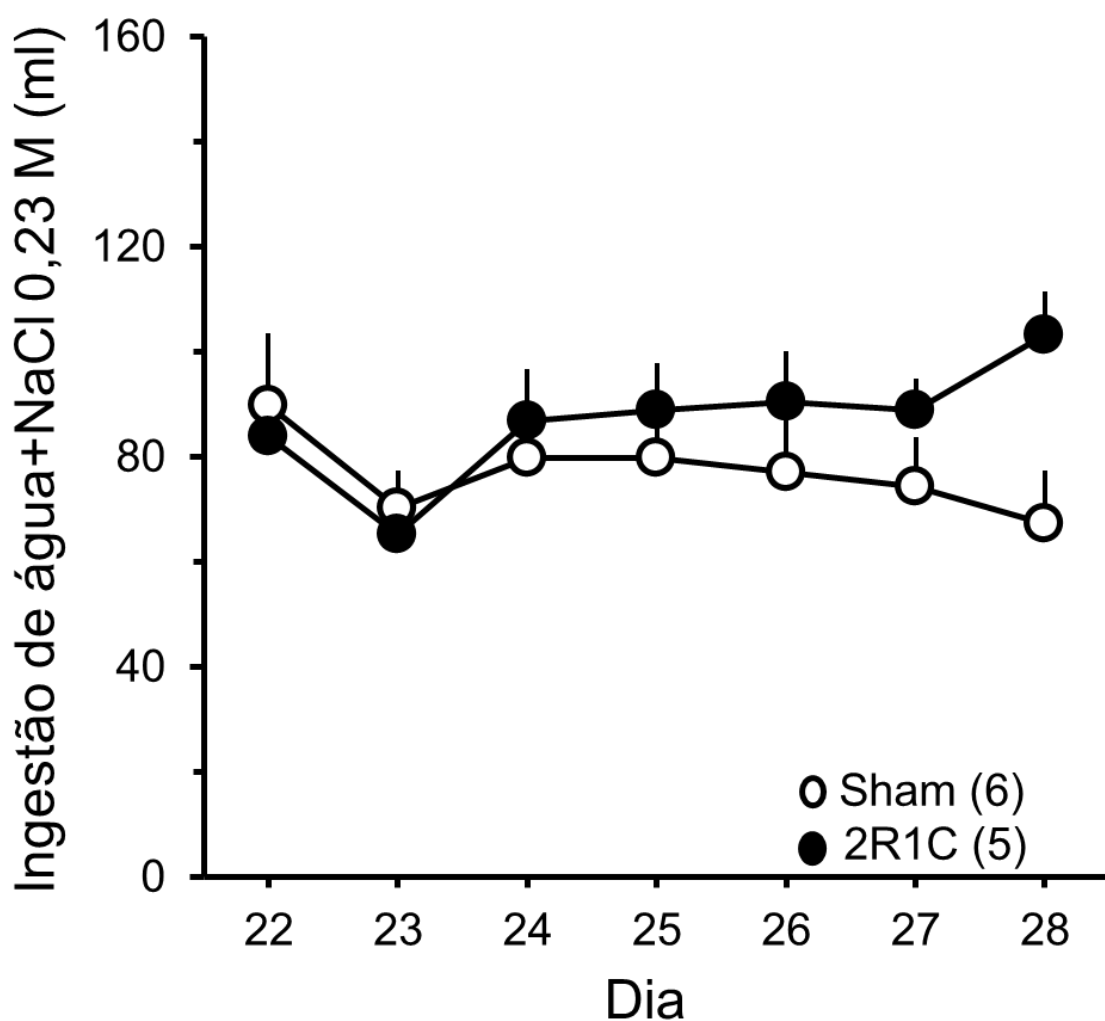


Figura 43. Ingestão diária tota (água + NaCl 0,23 M, ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

Não foi observada diferença significativa na média das ingestões diárias totais (água + NaCl 0,23 M) durante a 4ª semana entre os grupos 2R1C (87 ± 6 ml, $n = 5$) e Sham (78 ± 8 ml, $n = 6$) [$t = 0,803$; $P > 0,05$; Figura 44].

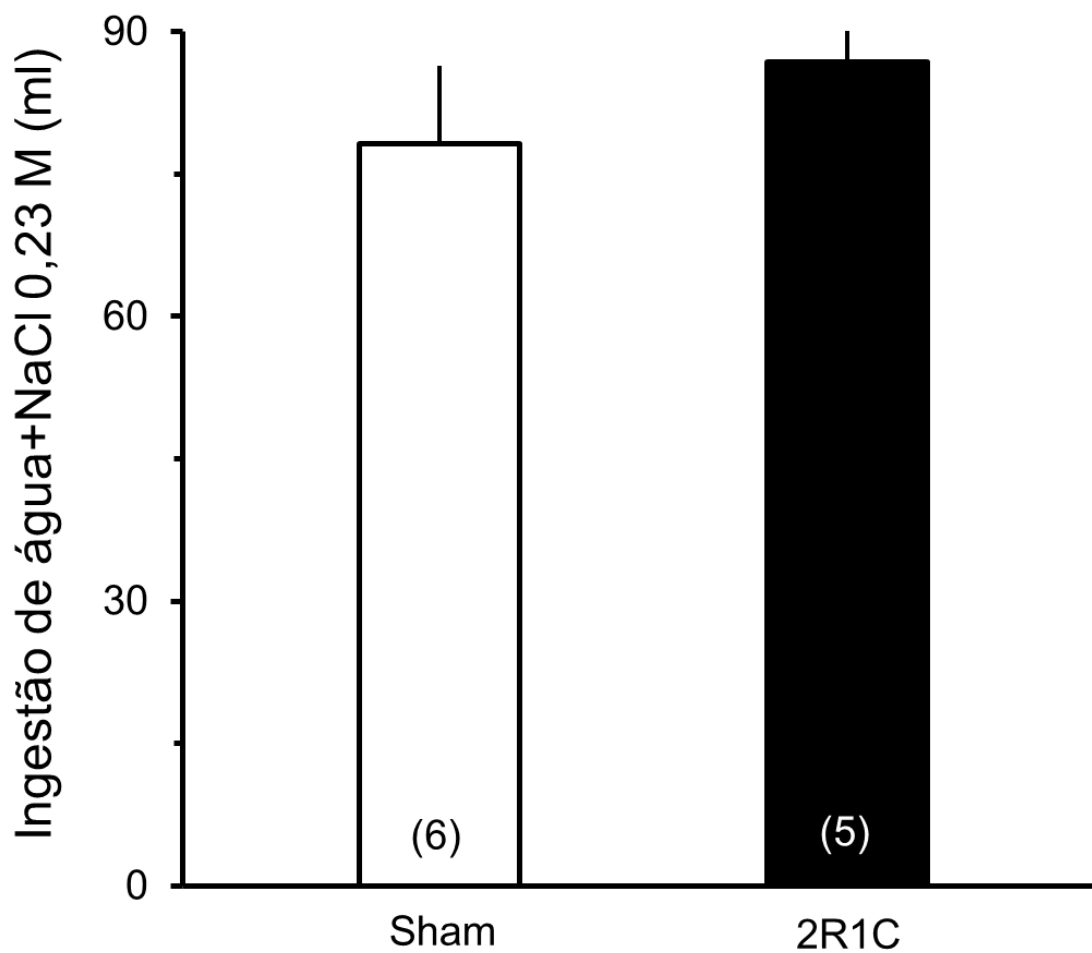


Figura 44. Média das ingestões diárias totais (água + NaCl 0,23 M, ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.2.6 Volume diário de urina:

Não foi observada diferença significativa no volume diário de urina entre os grupos 2R1C e Sham nos dias de avaliação durante a 4ª semana [F grupo (1,63) = 0,6; $P > 0,05$; F dia (6,63) = 0,3; $P > 0,05$; F grupo x dia (6,63) = 0,3; $P > 0,05$; Figura 45].

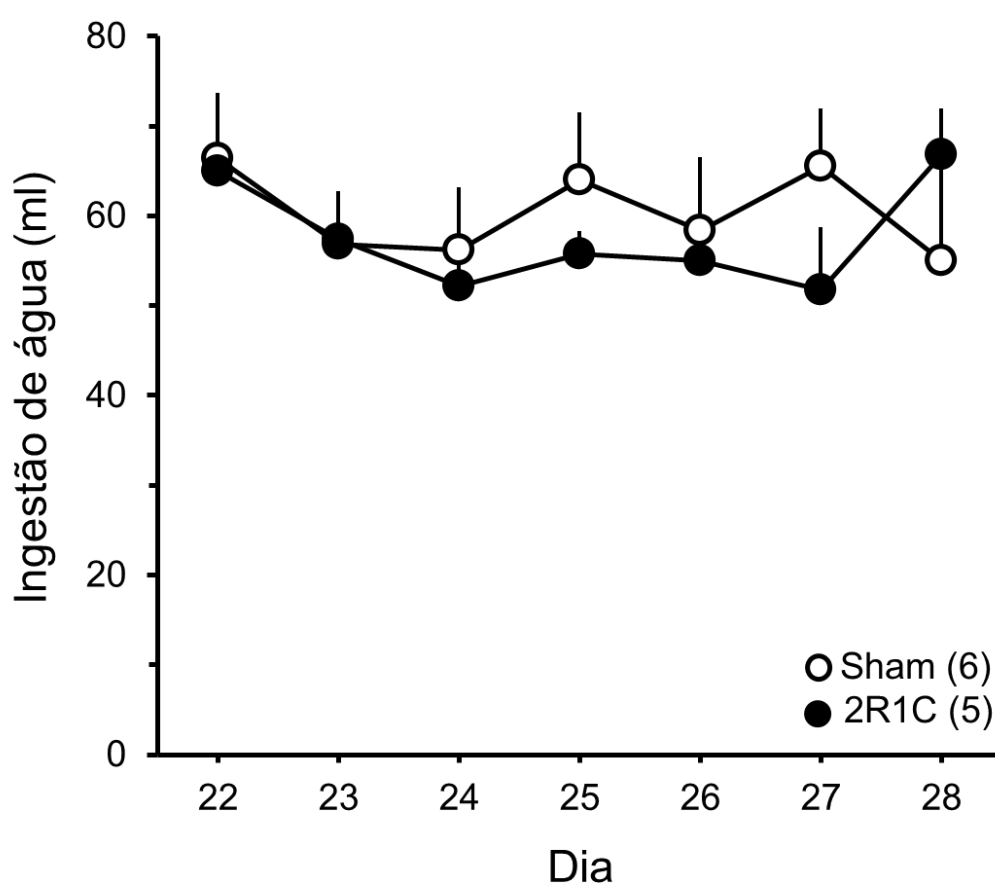


Figura 45. Volume diário de urina (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

Não foi observada diferença significativa na média dos volumes diários de urina entre os grupos 2R1C (38 ± 6 ml, $n = 5$) e Sham (35 ± 7 ml, $n = 6$) [$t = 0,398$; $P > 0,05$; Figura 46].

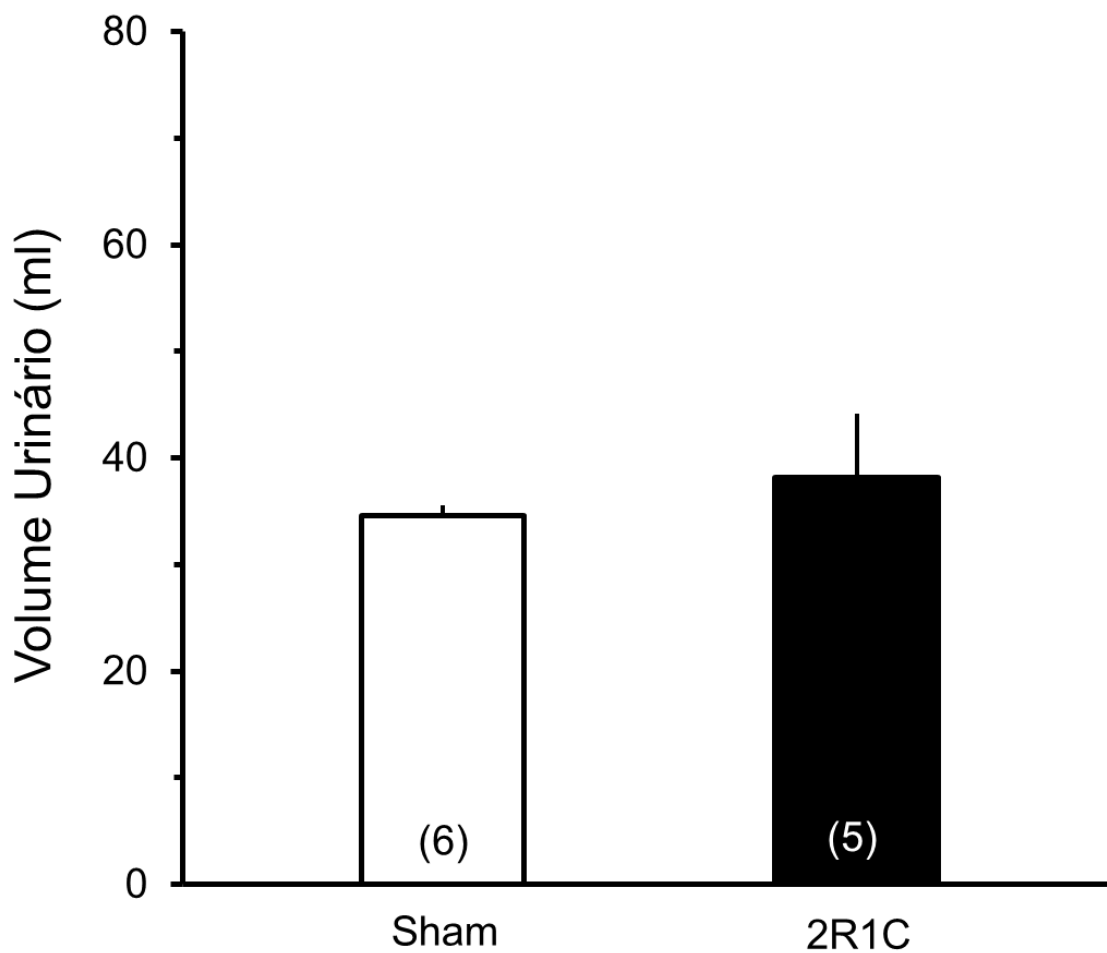


Figura 46. Média dos volumes diários de urina (ml) durante a 4ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham ou 2R1C. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.2.7 Avaliação da retenção no tempo de 15 min com gavagem de 3 ml de NaCl 0,23 M:

4.2.7.1 Retenção de STL no estômago:

Não houve diferença na retenção de STL no estômago entre os grupos 2R1C 0,23 M ($29,5 \pm 1,9\%$, $n = 5$) e Sham 0,23 M ($27,2 \pm 1,5\%$, $n = 6$) [$t = 0,986$; $P > 0,05$; Figura 47].

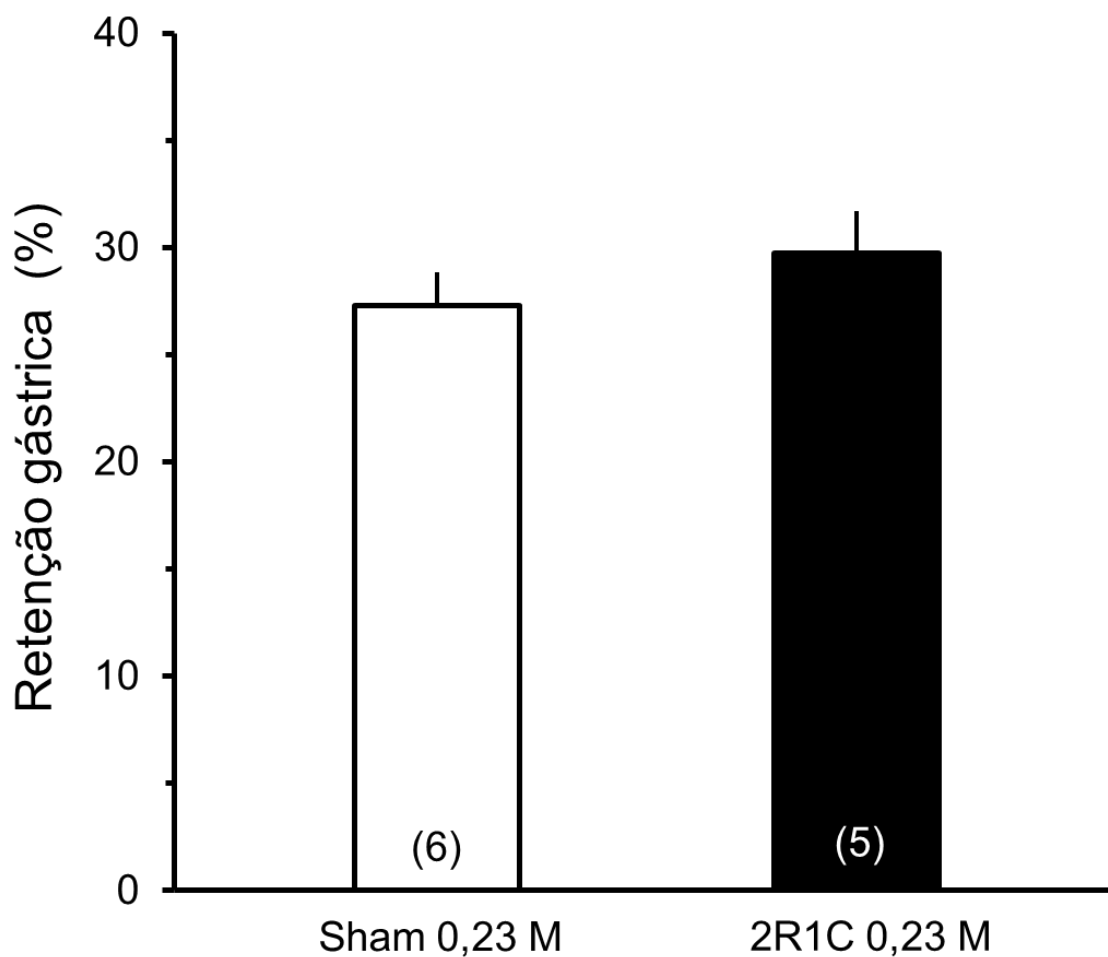


Figura 47. Retenção gástrica de 3 ml de STL no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham 0,23 M ou 2R1C 0,23 M. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.2.7.2 Retenção fracional de STL no intestino proximal:

Não houve diferença na retenção de STL no intestino proximal entre os grupos 2R1C 0,23 M ($24,1 \pm 0,4\%$, $n = 5$) e Sham 0,23 M ($20,90 \pm 1,2\%$, $n = 6$) [$t = 2,178$; $P > 0,05$; Figura 48].

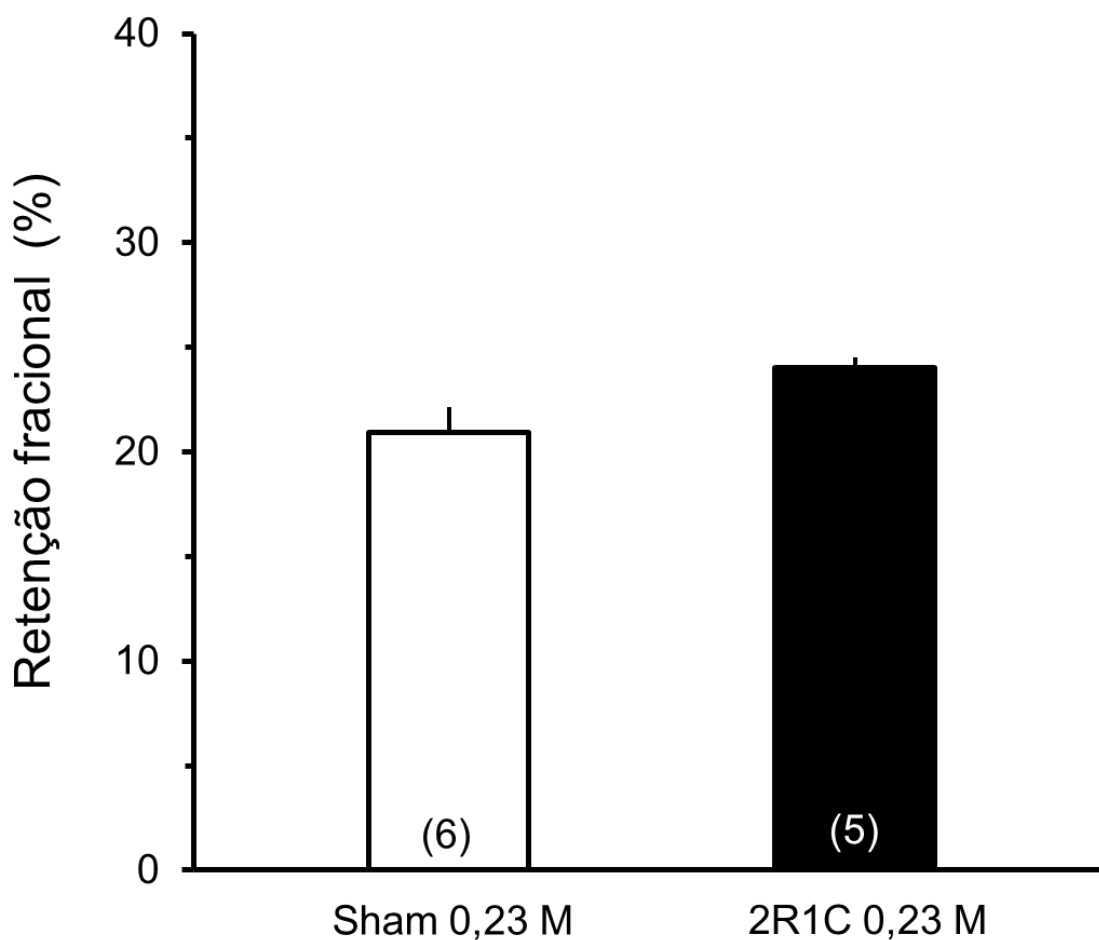


Figura 48. Retenção de 3 ml de STL no intestino proximal no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham 0,23 M ou 2R1C 0,23 M. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.2.7.3 Retenção fracional de STL no intestino medial:

Não houve diferença na retenção do STL no intestino medial entre os grupos 2R1C 0,23 M ($27,2 \pm 2,4\%$, $n = 5$) e Sham 0,23 M ($31,7 \pm 1,1\%$, $n = 6$) [$t = 1,765$; $P > 0,05$; Figura 49].

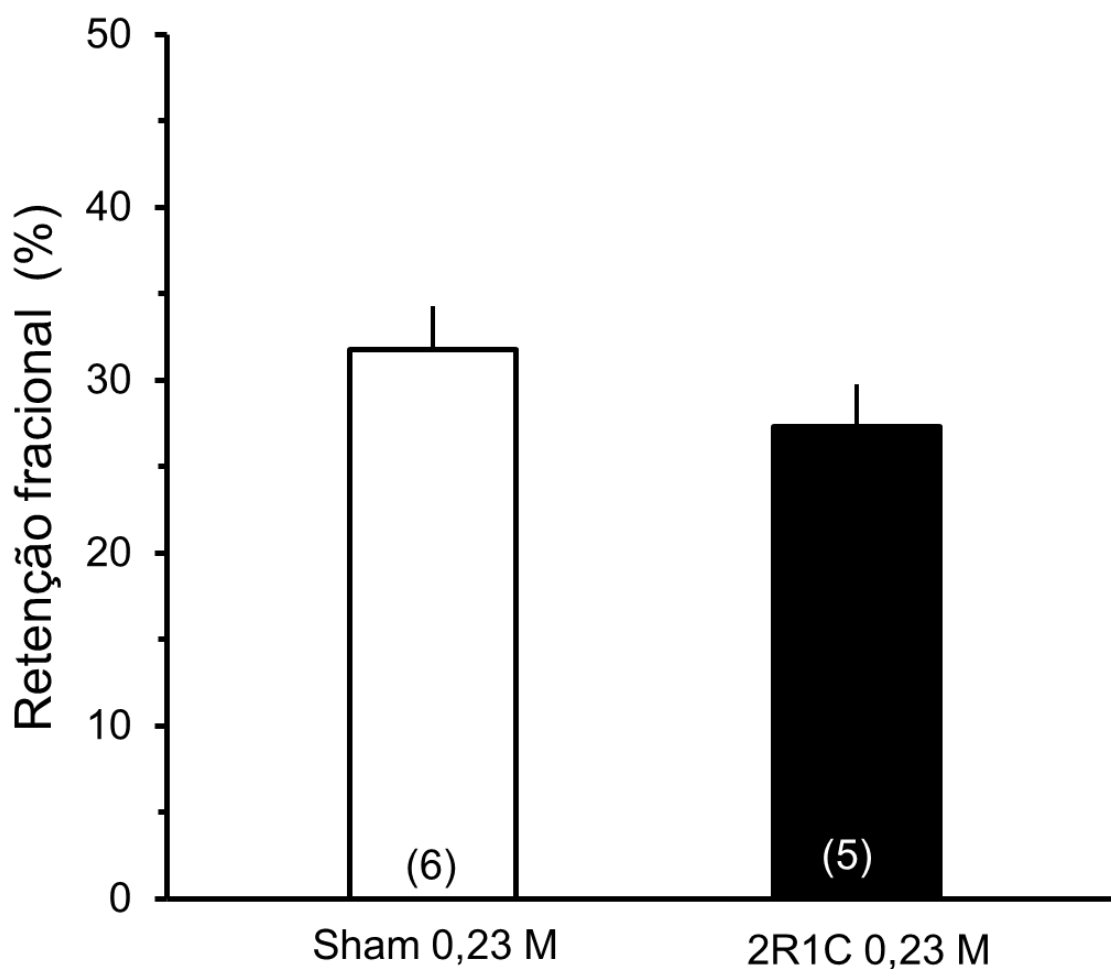


Figura 49. Retenção de 3 ml de STL no intestino medial no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham 0,23 M ou 2R1C 0,23 M. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.2.7.4 Retenção fracional de STL no intestino distal:

Não houve diferença na retenção de STL no intestino distal entre os grupos 2R1C 0,23 M ($18,9 \pm 2,4\%$, $n = 5$) e Sham 0,23 M ($20,1 \pm 2,7\%$, $n = 6$) [$t = 0,295$; $P > 0,05$; Figura 50].

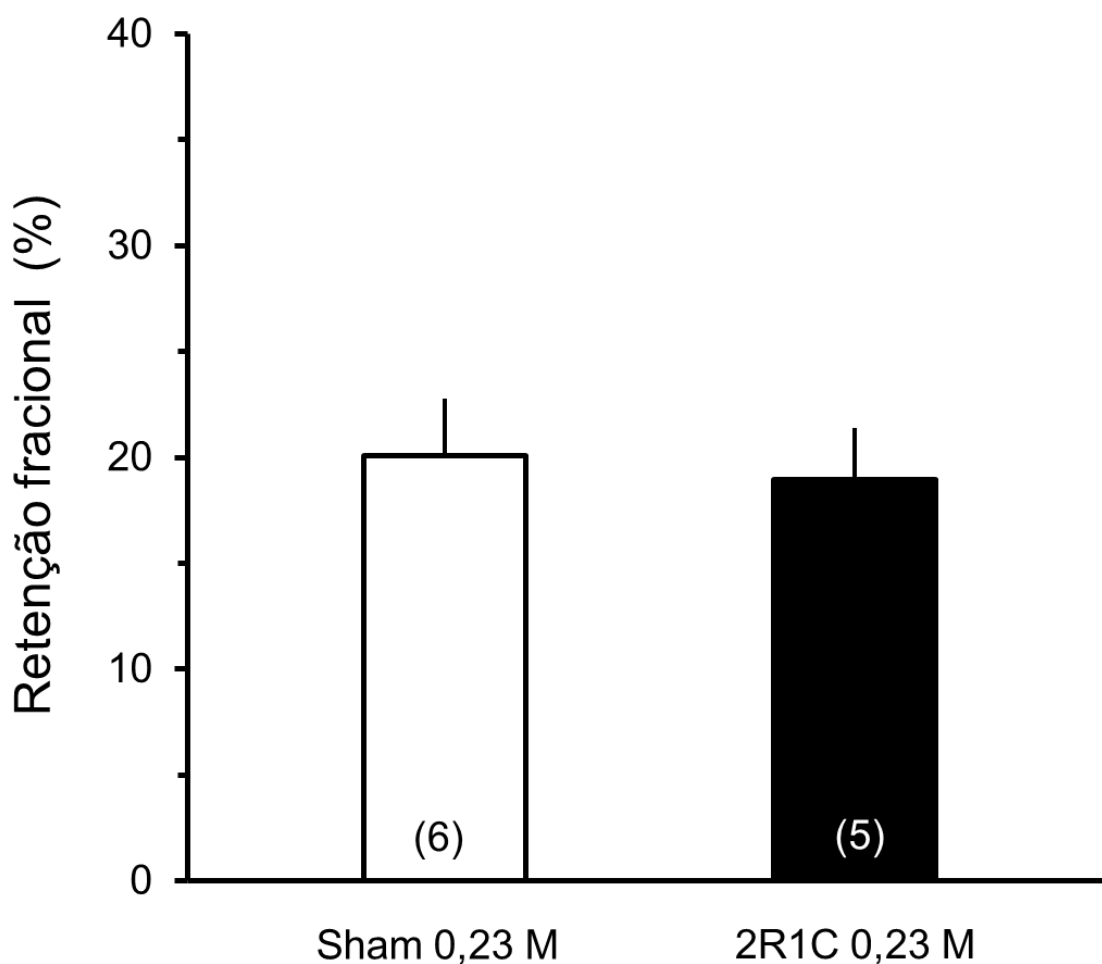


Figura 50. Retenção de 3 ml de STL no intestino distal no tempo de 15 min na 5ª semana pós-cirúrgica dos grupos Sham 0,23 M ou 2R1C 0,23 M. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

4.2.7.5 Centro geométrico:

Não foi observada diferença significativa no centro geométrico do trânsito intestinal entre os grupos 2R1C 0,23 M ($2,4 \pm 0,1$, $n = 5$) e Sham 0,23 M ($2,4 \pm 0,1$, $n = 6$) [$t = 1,071$; $P > 0,05$; Figura 51].

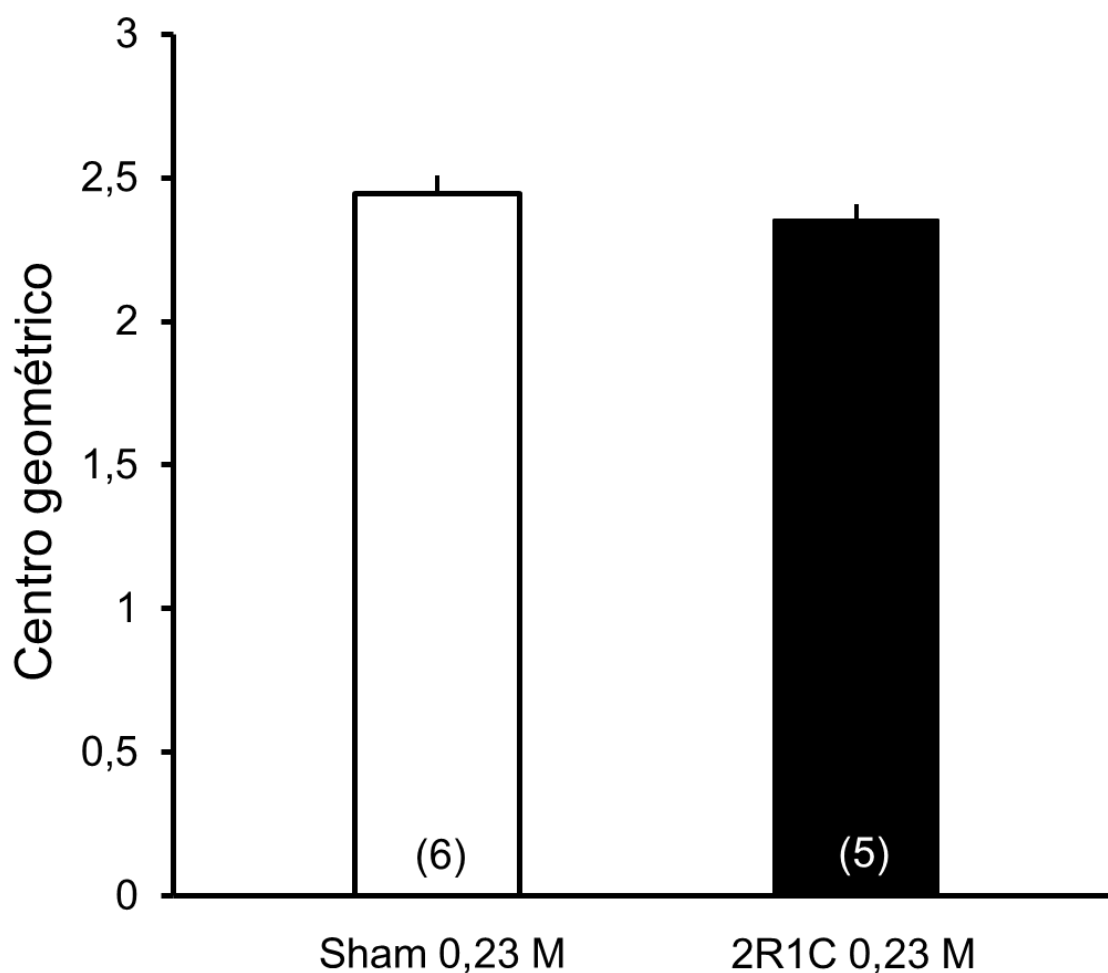


Figura 51. Centro geométrico do trânsito intestinal de STL 3 ml no tempo de 15 min nos grupos Sham 0,23 M ou 2R1C 0,23 M. Valores são representados como média \pm EPM; o número de animais está representado entre parênteses.

5 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

No presente estudo observou-se que o modelo experimental de hipertensão renovascular 2R1C, decorrente da estenose parcial da artéria renal esquerda, induziu o aumento da pressão arterial, conforme descrito em estudos prévios (GOLDBLATT, 1958; MARTINEZ-MALDONADO, 1991; BARBOSA *et al.*, 2017; RONCARI *et al.*, 2018; LUCERA *et al.*, 2021). Os resultados também mostraram que os ratos 2R1C apresentam aumento da ingestão de NaCl 0,23 M ou NaCl 0,3 M ao final da 4ª semana pós-cirúrgica em relação ao Sham, sem alterações observadas na ingestão espontânea de água e de ração, tampouco no ganho de peso corporal. Diferentemente do previsto, não foram observadas alterações na retenção gástrica da solução-teste de NaCl 0,23 M ou 0,3 M na 5ª semana pós-cirúrgica.

Estudos prévios demonstraram que a cirurgia experimental de indução da hipertensão renovascular 2R1C em ratos promove aumento da atividade do SRA elevando a pressão arterial (GOLDBLATT, 1958; MARTINEZ-MALDONADO, 1991; BARBOSA *et al.*, 2017; RONCARI *et al.*, 2018; LUCERA *et al.*, 2021). No presente estudo, em relação ao grupo Sham, os ratos hipertensos apresentaram aumento persistente da PAS de aproximadamente 30% ao longo das quatro semanas que precederam o teste de motilidade gástrica. Possivelmente decorrente ao aumento da secreção de renina e produção de Ang II circulante neste período (MARTINEZ-MALDONADO, 1991). A Ang II interage com receptores AT₁ promovendo vasoconstrição (vasos sanguíneos) e estimula a secreção de aldosterona (glândulas adrenais) aumentando a reabsorção de sódio e água no ducto coletor renal levando a expansão do volume plasmático (SANJULIANI *et al.*, 2011; VERBALIS, 2003).

Além de participar da regulação da pressão arterial, a Ang II também induz ingestão de água e NaCl (FITZSIMONS, 1998). O SRA está ativado quando o animal se encontra desidratado (NICOLANTONIO; MENDELSON, 1986), e o restabelecimento fisiológico da hidratação depende da indução da ingestão de água e soluções de NaCl. A água reabastece o volume do LIC na correção da desidratação intracelular, enquanto o íon sódio e a água são ambos necessários para o restabelecimento do volume do LEC na desidratação extracelular, como, por exemplo, após episódio de privação hídrica (DE LUCA JR *et al.*, 2010).

O modelo experimental de hipertensão renovascular 2R1C é utilizado para estudar a fisiopatologia da hipertensão arterial, onde ocorre aumento da atividade do SRA sendo responsável pelo desenvolvimento da hipertensão renovascular (GOLDBLATT, 1934). Estudos prévios demonstraram que a estenose parcial da artéria renal aumenta a ingestão de água e NaCl em ratos 2R1C (MOHRING *et al.*, 1975; SCHOMIG *et al.*, 1980; RONCARI *et al.*, 2018). No presente estudo, os ratos hipertensos da linhagem Wistar apresentaram ingestão diária de NaCl 0,3 M aumentada apenas nos dias 23, 27 e 28 (protocolo experimental 1) NaCl 0,23 M nos dias 27 e 28 (protocolo experimental 2). Este padrão de ingestão de NaCl 0,3 M assemelha-se em parte ao aumento no volume diário de NaCl 0,3 M ingerido para esta mesma fase do desenvolvimento da hipertensão renovascular em ratos da linhagem Holtzman (Unesp/Araraquara), que apresentaram aumento na ingestão diária de NaCl 0,3 M entre a 2ª e a 5ª semana pós-cirúrgica, retornando a níveis comparáveis ao grupo Sham na 6ª semana pós-cirúrgica, como demonstrado por Roncari *et al.* (2018).

Os dados de ingestão devem ser interpretados levando-se em consideração o padrão de preferência às soluções de NaCl apresentado por roedores. Ratos apresentam preferência pela solução de NaCl isotônico (palatável) em comparação a soluções hipotônicas ou hipertônicas (não palatáveis ou aversivas), tanto durante a ingestão espontânea quanto no apetite ao sódio induzido por hipovolemia (BRESLIN *et al.*, 1993). Como, então, a ingestão de soluções palatáveis de NaCl é conspícua em roedores independentemente do status hidroeletrólítico, no campo experimental o apetite ao sódio é operacionalmente caracterizado pela ingestão de NaCl hipertônico secundária à depleção de sódio corporal (JOHNSON, 2007). Por isso, investigamos no presente estudo a retenção gástrica de soluções hipertônicas de NaCl, enquanto a retenção gástrica do NaCl isotônico foi obtida como parâmetro de comparação (controle).

Em geral, as concentrações das soluções hipertônicas de NaCl utilizadas em protocolos de ingestão variam entre 1,5% e 3% (0,25 a 0,5 M). Ainda, a curva de preferência para soluções salinas pode variar de acordo com a espécie e linhagem de roedores (TORDOFF, 1994; BACHMANOV; TORDOFF; BEAUCHAMP, 1998; TORDOFF, BACHMANOV; REED, 2007). Até onde sabemos, a curva de preferência para soluções de NaCl em ratos Wistar da colônia de produção da UFC, em especial

após recente substituição das matrizes, ainda não foi obtida. Por isso, paralelamente a este trabalho, experimentos estão sendo realizados em nosso laboratório para obtenção das curvas de preferência ao NaCl e outras soluções sódicas em ratos normotensos e em ratos 2R1C hipertensos. Neste ensaio, dados preliminares indicam que ratos 2R1C hipertensos apresentaram maior ingestão diária de NaCl 0,23 M em relação aos ratos normotensos entre a 4^a e a 5^a semana pós-cirúrgica (dados não publicados). Portanto, optamos por realizar o Experimento 2.

O término da ingestão hidromineral depende de mecanismos inibitórios ativados por sinais pré-absortivos e pós-absortivos. Estes mecanismos são ativados de acordo com a composição dos líquidos ingeridos e exercem influência sobre a taxa de esvaziamento gástrico. Por exemplo, a osmolaridade (RYAN, 2018; STRICKER, 2011; HELLSTRÖM, GRYBÄCK; JACOBSSON, 2006). Por exemplo, a velocidade do esvaziamento gástrico de uma solução de NaCl varia dependente da concentração, soluções de NaCl 0,3 M ou 0,5 M possuem a taxa de esvaziamento gástrico lento em comparação com solução de NaCl 0,15 M. A ingestão de NaCl é inibida tanto pela concentração de NaCl 0,5 M como também pela solução retida no estômago e intestino (BYKOWSKI; SMITH; STRICKER, 2007). Administração intragástrica de NaCl 2 M inibe a motilidade gástrica e aumenta o nível plasmático de VP e OT (FLANAGAN *et al.*, 1993; STRICKER; CALLAHAN; SVED, 2002). Estudos sugerem que as informações sobre concentração da solução e distensão gastrointestinal são detectadas por osmorreceptores e mecanorreceptores viscerais. O sinal desses receptores pode inibir a ingestão e o esvaziamento gástrico de soluções NaCl hipertônica (CHOI-KWON; MCCARTY; BAERTSCHI, 1990; STRICKER *et al.*, 2002).

O circuito de inibição da ingestão hidromineral envolve a ativação do NPBL, área pontina inibitória para ingestão de água e sódio. Estudo prévio demonstrou que a desativação desse mecanismo inibidor pela injeção de metisergida no NPBL não alterou a taxa de esvaziamento gástrico em ratos hiperosmóticos, sugerindo que a redução da retenção gástrica não é condição necessária para a ingestão de NaCl hipertônico (DAVID *et al.*, 2015).

Além das ações comportamentais e hemodinâmicas, a Ang II parece estar relacionada à mecanismos de absorção de água e sódio intestinal, podendo estimular o aumento da expressão do transportador de sódio, aumentando assim a absorção de sódio e água no lúmen intestinal (LEVENS, 1985; RYUZAKI *et al.*, 2022). Foi

relatado que a Ang II promove o aumento da produção de óxido nítrico, o que contribui para a absorção de água e sódio, enquanto alta dose de Ang II com resposta pressórica simultânea inibe a absorção via estimulação dos receptores AT₁. É provável que a inibição da absorção decorra da ação pressora da Ang II nos vasos sanguíneos da região absorptiva (LEVENS, 1985; JIN *et al.*, 1998; JIN *et al.*, 1999).

Os componentes do sistema SRA, de origem sistêmica ou local, estão envolvidos na modulação de mecanismos fisiológicos do trato gastrointestinal. O angiotensinogênio, a ECA e os receptores AT₁ e AT₂ são expressos na mucosa gástrica e na região borda de escova dos enterócitos no intestino (GARG *et al.*, 2012). Erickson *et al.* (1992) demonstraram a ECA é predominantemente expressa nas porções proximal e medial do intestino. No intestino o SRA participa da regulação de processos fisiológicos (EWERT *et al.*, 2006; WONG, 2007; GARG, 2012). A interação da Ang II com os receptores AT₁ e AT₂ estimula secreção de bicarbonato no duodeno (JOHANSSON *et al.*, 2001). A Ang II também atua no controle do transporte intestinal de glicose, inibindo a captação de glicose no jejuno reduzindo a expressão de SGLT1 na membrana de borda de escova nos enterócitos. Essa inibição provavelmente é mediada por receptores AT₁ (WONG *et al.*, 2007).

Lima *et al.* (2018) avaliaram a retenção gástrica de glicose 5% (0,28 M) em ratos 2R1C na 5ª semana pós-cirúrgica, observando aumento da retenção gástrica. O pré-tratamento com fármacos que interferem na via do SRA foi capaz de prevenir a dismotilidade gástrica, demonstrando a participação do SRA para tal fenômeno. Outros estudos já demonstraram que a hipertensão renovascular 2R1C estar associada à inflamação no trato gastrointestinal e mudança na mucosa gástrica (SILVA *et al.*, 2021; KASACKA *et al.*, 2014).

Com relação aos resultados obtidos nos testes de retenção gástrica no presente estudo, foram realizados protocolos experimentais distintos, variando-se o tempo de retenção, a concentração e o volume da STL. Em nenhum dos protocolos experimentais realizados foi observada redução da retenção gástrica de NaCl hipertônico, o que poderia, em princípio, explicar o aumento da ingestão espontânea de solução salina dos ratos 2R1C. Especificamente, a retenção gástrica medida no tempo de 7,5 minutos com 1,5 ml de STL contendo NaCl 0,15 M ou 0,3 M, não se observou diferença entre os grupos 2R1C e Sham ou entre as concentrações testadas. Nos protocolo experimental de retenção gástrica no tempo de 15 minutos

com o mesmo volume de STL (1,5 ml), não foram observadas diferenças entre os grupos 2R1C e sham para nenhuma das soluções, porém a retenção gástrica similar entre as soluções de NaCl 0,15 M e 0,3 M, em contraste com a maior retenção gástrica hipertônica no grupo Sham (fisiologicamente esperada), constituiu uma evidência experimental de possível dismotilidade gástrica influenciando o esvaziamento gástrico de conteúdo hipertônico.

Porém, nos experimentos seguintes com avaliações de retenção gástrica após 15 minutos da administração da STL a 0,3 M ou 0,23 M, não foram observadas novamente diferenças no volume do conteúdo gástrico entre os grupos 2R1C e Sham. Portanto, com base nos resultados obtidos, podemos sugerir que a ingestão de NaCl hipertônico, seja 0,23 ou 0,3 M, independe de alterações na motilidade gástrica. Contudo, não podemos descartar com os presentes dados a presença de um quadro de dismotilidade gástrica nos ratos 2R1C.

A distensão gástrica causada pelo acúmulo de líquidos no estômago atua como sinal inibitório para ingestão e esvaziamento gástrico de soluções de NaCl hipertônica (BYKOWSKI; SMITH; STRICKER, 2007). Lima *et al.* (2018) observaram que ratos com hipertensão 2R1C possuem diminuição do tônus gástrico sugerindo que provavelmente o mecanismo de diminuição do esvaziamento gástrico pode ser devido ao aumento da complacência gástrica. É importante frisar que, no estudo citado, Lima *et al.* (2018) utilizaram solução isotônica de glicose como STL, enquanto no presente estudo, foram utilizadas soluções de NaCl. Talvez os mecanismos de controle do esvaziamento gástrico para soluções salinas e carboidratos sejam, ainda que em parte, distintos. Ademais, eventuais diferenças entre linhagens e origem dos animais utilizados entre ambos os estudos talvez possam ser responsáveis pela aparente diferença na motilidade gástrica de ratos 2R1C.

Os resultados mostraram que não houve diferença significativa na retenção gástrica de STL NaCl (0,23 M ou 0,3 M) entre os grupos hipertensos e normotensos. Segundo estudos prévios, soluções de NaCl hipertônica apresentam menor velocidade do esvaziamento gástrico e baixa absorção intestinal (BYKOWSKI; SMITH; STRICKER, 2007; STRICKER, 2009). Morita *et al.* (1990) relataram que a infusão de NaCl hipertônico na veia porta hepática reduziu a absorção de eletrólitos pelo intestino delgado. Outro estudo mostrou que uma carga intragástrica aumenta a osmolaridade do sangue na veia porta hepática em 7 minutos, estimulando respostas

osmorregulatórias antecipatórias, enquanto a osmolaridade sistêmica só é alterada em 15 minutos (CARLSON; BEITZ; OSBORN, 1997).

Essas informações osmossensoriais periféricas atingem o SNC mediante o nervo vago aferente, podendo ser enviadas diretamente para os circuitos do tronco encefálico que regulam a função gástrica. Os terminais centrais das fibras aferentes terminam dentro do NTS, utilizando principalmente o glutamato como neurotransmissor. Esses sinais aferentes são integrados por neurônios do NTS que se projetam para outras áreas como o NDV usando principalmente, glutamato, gaba ou norepinefrina como neurotransmissores (BOURQUE, 2008; TRAVAGLI *et al.*, 2006).

Os neurônios do NDV fornecem a saída motora para o TGI por meio do vago eferente, onde liberam acetilcolina em seu alvo pós-ganglionar atuando nos receptores muscarínicos do músculo liso gástrico, ICC e células parietais. A ativação dos receptores M₂ e M₃ despolariza o músculo liso e a ICC aumentando atividade do músculo liso que impulsiona o peristaltismo e o tônus gastrointestinal (TRAVAGLI *et al.*, 2006; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012;).

Os neurônios pós-ganglionares inibitórios compreendem o caminho NANC, tendo como os dois candidatos mais prováveis desta neurotransmissão o óxido nítrico e o polipeptídeo intestinal vasoativo, embora outros mediadores, como a adenosina e a serotonina (5-HT) possam também atuar. A ativação da via NANC vagal produz profundo relaxamento do estômago proximal e reduz a motilidade no antro gástrico. Juntos, esses mecanismos de controle eferente vagal excitatórios e inibitórios fornecem ao tronco encefálico as vias para modular de modo preciso a motilidade gástrica (TRAVAGLI *et al.*, 2003; TRAVAGLI *et al.*, 2006).

No presente trabalho observamos que a recuperação da STL no intestino medial e o índice do trânsito intestinal foi menor nos grupos que receberam 3 ml da STL de NaCl 0,3 M em relação aos grupos que receberam 3 ml da STL de NaCl 0,15 M. Tendo em vista que para evitar rápidas alterações na osmolaridade do LEC durante a absorção intestinal, os reflexos nervosos enterogástricos inibitórios desencadeados por soluções hipertônicas, além de inibir as contrações propulsivas do antro gástrico, aumentam o tônus do esfíncter pilórico, reduzindo o esvaziamento gástrico e conseqüentemente o fluxo de solução hipertônica no intestino delgado (GONELLA;

BOUVIER; BLANQUET, 1987; STRICKER, 2009; HALL; HALL, 2017; CAMILLERI, 2019).

Portanto, os presentes dados nos permitem sugerir que a ingestão espontânea de NaCl hipertônico, aumentada transitoriamente durante a fase inicial do desenvolvimento da hipertensão renovascular 2R1C, não ocorre por aumento da taxa de esvaziamento gástrico. Estudos posteriores serão necessários para determinar se a inibição tardia da ingestão de NaCl hipertônico está relacionada a motilidade gástrica. Concluimos, então, que o protocolo de indução de hipertensão renovascular 2R1C induz o aumento da ingestão de NaCl hipertônico em ratos Wistar 2R1C, e esta ingestão independe de alteração na taxa de esvaziamento gástrico.

Considerações finais e perspectivas

No projeto originalmente proposto era previsto estudar a sensibilidade do mecanismo dependente de ativação do adrenoceptor α_2 do núcleo parabraquial lateral (NPBL), ao longo do desenvolvimento da hipertensão renovascular 2R1C, sobre a ingestão de NaCl hipertônico e o esvaziamento gástrico de conteúdo hipertônico. O projeto era baseado em três premissas: I) O NPBL é uma estrutura da ponte encefálica que pertence a um circuito inibitório para a ingestão de sódio em ratos (MENANI *et al.*, 2014); II) Ratos 2R1C apresentam na fase inicial do desenvolvimento da hipertensão renovascular um período de aumento da ingestão espontânea de sódio (RONCARI *et al.*, 2018), potencializado pela desativação farmacológica do mecanismo inibitório do NPBL (dados prévios do nosso grupo não publicados); e III) Ratos 2R1C apresentam dismotilidade gastrointestinal com retenção gástrica revertida por exercício físico (LIMA *et al.*, 2018). Com isso, esperávamos testar se a moxonidina (agonista de receptores adrenérgicos alfa-2/imidazólicos) aumentaria o esvaziamento gástrico de solução de NaCl hipertônico.

No entanto, os resultados parciais do presente estudo não indicavam o esperado aumento da ingestão de NaCl 0,3 M e da retenção gástrica em ratos 2R1C, em oposição às premissas I e II. Por isso, optamos por testar o esvaziamento gástrico de NaCl 0,23 M, concentração de uso não usual no campo de estudo, porém menos

aversiva aos ratos Wistar da UFC submetidos à indução de hipertensão 2R1C conforme observado em estudo paralelo realizado no nosso laboratório.

Desta forma, os resultados do presente trabalho nos permitem inferir que o aumento da ingestão de NaCl hipertônico independe de alterações da taxa de esvaziamento gástrico, a exemplo dos ratos hiperosmóticos (DAVID *et al.*, 2015). Como ainda não testamos o efeito da moxonidina no NPBL de ratos Wistar da UFC, a premissa III não pode ser confirmada ou descartada. Assim, estudos futuros serão necessários para determinar o papel do tronco encefálico e dos mecanismos inibitórios pré-absortivos na natriorexigênese transitória observada em ratos 2R1C.

REFERÊNCIAS

ABDUL-HAFEZ, A.; MOHAMED, T.; UHAL, B. D. Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2) role in disease and future in research. **Journal of lung, pulmonary & respiratory research**, v. 8, n. 2, p. 54–60, 2021.

ANDRADE, C. A. Role of α 2-adrenoceptors in the lateral parabrachial nucleus in the control of body fluid homeostasis. Brazilian journal of medical and biological research. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, n. 1, p. 11–18, 2014.

ANTUNES-RODRIGUES, J. *et al.* Atrial natriuretic factor inhibits dehydration- and angiotensin II-induced water intake in the conscious, unrestrained rat. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 82, n. 24, p. 8720–8723, 1985.

ANTUNES-RODRIGUES, J. *et al.* Neuroendocrine control of Body Fluid Metabolism. **Physiological reviews**, v. 84, n. 1, p. 169–208, 2004.

BACHMANOV, A. A.; TORDOFF, M. G.; BEAUCHAMP, G. K. Voluntary sodium chloride consumption by mice: differences among five inbred strains. **Behavior genetics**, v. 28, n. 2, p. 117–124, 1998.

BARBOSA, R. M. *et al.* Increased expression of macrophage migration inhibitory factor in the nucleus of the solitary tract attenuates renovascular hypertension in rats. **American journal of hypertension**, v. 30, n. 4, p. 435–443, 2017.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021.

BISINOTTO, F. M. B. *et al.* Comparative ultrasound study of gastric emptying between an isotonic solution and a nutritional supplement. **Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)**, v. 69, n. 2, p. 115–121, 2019.

BOURQUE, C. W. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 9, n. 7, p. 519–531, 2008.

BRESLIN, P. A. *et al.* Lick rate analysis of sodium taste-state combinations. **The American journal of physiology**, v. 264, n. 2 Pt 2, p. R312-8, 1993.

BRUNTON, L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. (org.). **As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre. McGraw-Hill/Artmed, 2012.

BYKOWSKI, M. R.; SMITH, J. C.; STRICKER, E. M. Regulation of NaCl solution intake and gastric emptying in adrenalectomized rats. **Physiology & behavior**, v. 92, n. 5, p. 781–789, 2007.

CAMILLERI, M. Gastrointestinal hormones and regulation of gastric emptying. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 26, n. 1, p. 3–10, 2019.

CARLSON, S. H.; BEITZ, A.; OSBORN, J. W. Intra-gastric hypertonic saline increases vasopressin and central Fos immunoreactivity in conscious rats. **The American journal of physiology**, v. 272, n. 3 Pt 2, p. R750-8, 1997.

CARLSON, S. H.; OSBORN, J. W. Splanchnic and vagal denervation attenuate central Fos but not AVP responses to intra-gastric salt in rats. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 274, n. 5, p. R1243–R1252, 1998.

CHOI-KWON, S.; MCCARTY, R.; BAERTSCHI, A. J. Splanchnic control of vasopressin secretion in conscious rats. **The American journal of physiology**, v. 259, n. 1 Pt 1, p. E19-26, 1990.

COLLINS, P. J. *et al.* Role of the proximal and distal stomach in mixed solid and liquid meal emptying. **Gut**, v. 32, n. 6, p. 615–619, 1991.

CULLEN, J. J.; KELLY, K. A. Gastric motor physiology and pathophysiology. **The Surgical clinics of North America**, v. 73, n. 6, p. 1145–1160, 1993.

CURTIS, K. S.; STRICKER, E. M. Enhanced fluid intake by rats after capsaicin treatment. **The American journal of physiology**, v. 272, n. 2 Pt 2, p. R704-9, 1997.

DAVID, R. B. *et al.* Sodium intake, brain c-Fos protein and gastric emptying in cell-dehydrated rats treated with methysergide into the lateral parabrachial nucleus. **Physiology & behavior**, v. 151, p. 111–120, 2015.

DE LUCA, L. A., Jr. *et al.* Water deprivation-induced sodium appetite. **Physiology & behavior**, v. 100, n. 5, p. 535–544, 2010.

DE LUCA, L. A., Jr; BARBOSA, S. P.; MENANI, J. V. Brain serotonin blockade and paradoxical salt intake in rats. **Neuroscience**, v. 121, n. 4, p. 1055–1061, 2003.

EDWARDS, G. L. *et al.* Rapid-onset “need-free” sodium appetite after lesions of the dorsomedial medulla. **The American journal of physiology**, v. 264, n. 6 Pt 2, p. R1242-7, 1993.

ERICKSON, R. H. *et al.* Rat intestinal angiotensin-converting enzyme: purification, properties, expression, and function. **The American journal of physiology**, v. 263, n. 4 Pt 1, p. G466-73, 1992.

EWERT, S. *et al.* Angiotensin II induced contraction of rat and human small intestinal wall musculature in vitro. **Acta physiologica (Oxford, England)**, v. 188, n. 1, p. 33–40, 2006.

FITZSIMONS, J. T. Angiotensin, thirst, and Sodium Appetite. **Physiological reviews**, v. 78, n. 3, p. 583–686, 1998.

FLANAGAN, L. M. NaCl hipertônico inibe a motilidade gástrica e a ingestão alimentar em ratos com lesões na região rostral AV3V. **The American journal of physiology**, v. 263, p. R9–R14, 1992.

GARG, M. *et al.* Review article: the pathophysiological roles of the renin-angiotensin system in the gastrointestinal tract. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 35, n. 4, p. 414–428, 2012.

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.

GONELLA, J.; BOUVIER, M.; BLANQUET, F. Extrinsic nervous control of motility of small and large intestines and related sphincters. **Physiological reviews**, v. 67, n. 3, p. 902–961, 1987.

GREENWOOD-VAN, M.; JOHNSON, A. C.; GRUNDY, D. Gastrointestinal Physiology and Function. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 239, p. 1–16, 2017.

HALL, J. E.; HALL, M. E. **Guyton e Hall - Tratado de Fisiologia**. 13. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2017.

HAYES, R. M.; COVASA, M. Gastric distension enhances CCK-induced Fos-like immunoreactivity in the dorsal hindbrain by activating 5-HT₃ receptors. **Brain Research**, n. 1, p. 120–130, 2006.

HELLSTRÖM, P. M.; GRYBÄCK, P.; JACOBSSON, H. The physiology of gastric emptying. **Best practice & research. Clinical anaesthesiology**, v. 20, n. 3, p. 397–407, 2006.

HIRATA, E. S. *et al.* Gastric emptying and chronic renal failure. **Revista brasileira de anesthesiologia**, v. 57, n. 4, p. 421–430, 2007.

HOFFMANN, M. L. *et al.* Inhibition of thirst when dehydrated rats drink water or saline. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 290, n. 5, p. R1199-207, 2006.

IMAI, Y. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. **Nature**, v. 436, n. 7047, p. 112–116, 2005.

JIN, X. H. *et al.* Compartmentalization of extracellular cGMP determines absorptive or secretory responses in the rat jejunum. **The journal of clinical investigation**, v. 103, n. 2, p. 167–174, 1999.

JIN, X.-H. *et al.* Regulation of jejunal sodium and water absorption by angiotensin subtype receptors. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 275, n. 2, p. R515–R523, 1998.

JOHANSSON, B. *et al.* Angiotensin II type 2 receptor-mediated duodenal mucosal alkaline secretion in the rat. **American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology**, v. 280, n. 6, p. G1254–G1260, 2001.

JOHNSON, A. K. The sensory psychobiology of thirst and salt appetite. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 39, n. 8, p. 1388–1400, 2007.

KASACKA, I.; PIOTROWSKA, Z.; LEWANDOWSKA, A. Alterations of rat stomach endocrine cells under renovascular hypertension. **Advances in medical sciences**, v. 59, n. 2, p. 190–195, 2014.

KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Berne E Levy Fisiologia**. 7. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2018.

KUNZE, W. A. A.; FURNESS, J. B. The Enteric nervous system and regulation of intestinal motility. **Annual review of physiology**, v. 61, n. 1, p. 117–142, 1999.

LAM, I. P. Y. Multiple Actions of Secretin in the human bory. **International Review of Cytology**, v. 265, p. 159–190, 2008.

LANÇA, A. J.; VAN DER KOOY, D. A serotonin-containing pathway from the area postrema to the parabrachial nucleus in the rat. **Neuroscience**, v. 14, n. 4, p. 1117–1126, 1985.

LEIB, D. E.; ZIMMERMAN, C. A.; KNIGHT, Z. A. Thirst. **Current biology: CB**, v. 26, n. 24, p. R1260–R1265, 2016.

LEVENS, N. R. Control of intestinal absorption by the renin-angiotensin system. **American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology**, v. 249, n. 1, p. G3–G15, 1985.

LIMA, E. B. *et al.* Moderate-intensity exercise and renin angiotensin system blockade improve the renovascular hypertension (2K1C)-induced gastric dysmotility in rats. **Life sciences**, v. 210, p. 55–64, 2018.

LINCEVICIUS, G. S. *et al.* Aldosterone contributes to sympathoexcitation in renovascular hypertension. **American journal of hypertension**, v. 28, n. 9, p. 1083–1090, 2015.

LUCERA, G. M. *et al.* ANG II and aldosterone acting centrally participate in the enhanced sodium intake in water-deprived renovascular hypertensive rats. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, p. 679985, 2021.

MALJAARS, J.; PETERS, H. P. F.; MASCLEE, A. M. Review article: The gastrointestinal tract: neuroendocrine regulation of satiety and food intake: REVIEW: GI TRACT, SATIETY AND FOOD INTAKE. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 26 Suppl 2, p. 241–250, 2007.

MANDELBLAT-CERF, Y. *et al.* Bidirectional anticipation of future osmotic challenges by vasopressin neurons. **Neuron**, v. 93, n. 1, p. 57–65, 2017.

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

MCAREAVEY, D. *et al.* Exchangeable sodium in Goldblatt one-kidney one-clip hypertension in the rat. **Clinical science (London, England: 1979)**, v. 66, n. 5, p. 545–549, 1984.

MENANI, J. V.; DE LUCA, L. A., Jr; JOHNSON, A. K. Role of the lateral parabrachial nucleus in the control of sodium appetite. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 306, n. 4, p. R201-10, 2014.

MÖHRING, J. *et al.* Salt and water balance and renin activity in renal hypertension of rats. **The American journal of physiology**, v. 228, n. 6, p. 1847–1855, 1975.

MORITA, H. *et al.* Effects of portal infusion of hypertonic solution on jejunal electrolyte transport in anesthetized dogs. **The American journal of physiology**, v. 259, n. 6 Pt 2, p. R1289-94, 1990.

NICOLANTONIO, R.; MENDELSON, F. A. Plasma renin and angiotensin in dehydrated and rehydrated rats. **Integrative and Comparative Physiology**, p. R898–R901, 1986.

OSBORN, J. W.; COLLISTER, J. P.; CARLSON, S. H. Angiotensin and osmoreceptor inputs to the area postrema: role in long-term control of fluid homeostasis and arterial pressure. **Clinical and experimental pharmacology & physiology**, v. 27, n. 5–6, p. 443–449, 2000.

PRICE, C. J.; HOYDA, T. D.; FERGUSON, A. V. The area postrema: a brain monitor and integrator of systemic autonomic state. **The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry**, v. 14, n. 2, p. 182–194, 2008.

RANG, H. P. *et al.* **Rang&Dale: farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2016.

REYNELL, P. C.; SPRAY, G. H. A technique for the simultaneous measurement of gastrointestinal transit and intestinal absorption in rats. **The Journal of Physiology**, n. 2, p. 452–462, 1956.

ROGERS, R. C.; HERMANN, G. E.; TRAVAGLI, R. A. Brainstem control of gastric function. In: **Physiology of the Gastrointestinal Tract**. [s.l.] Elsevier, 2006. p. 851–875.

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

ROWLAND, N. E. **Thirst and Body Fluid Regulation: From Nephron to Neuron**. Cambridge. Cambridge University Press, 2021.

RYAN, P. J. The Neurocircuitry of fluid satiation. **Physiological reports**, v. 6, n. 12, p. e13744, 2018.

- RYUZAKI, M. *et al.* Activation of the intestinal tissue renin-angiotensin system by transient sodium loading in salt-sensitive rats. **Journal of hypertension**, v. 40, n. 1, p. 33–45, 2022.
- SANJULIANI, A. F. Eixo renina-angiotensina-aldosterona: bases fisiológicas e fisiopatológicas. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*. **UERJ**, 2011.
- SANTOS, R. A. S. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. **The journal of endocrinology**, v. 216, n. 2, p. R1–R17, 2013.
- SCHÖMIG, A. *et al.* Fluid and salt intake during the development of renal hypertension in rats. **Clinical and experimental pharmacology & physiology**, v. 7, n. 2, p. 169–182, 1980.
- SCHREIHOFER, A. M. **Thirst and salt appetite elicited by hypovolemia in rats with chronic lesions of the nucleus of the solitary tract**. The. [s.l.] American Physiological Society, 1999.
- SILVA, A. C. A. Moderate physical exercise activates ATR2 receptors improving inflammation and oxidative stress in the duodenum of 2K1C hypertensive rats. **Frontiers in physiology**, n. 12, 2021.
- SMITH, C. A. *et al.* Presystemic influences on thirst, salt appetite, and vasopressin secretion in the hypovolemic rat. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 292, n. 5, p. R2089-99, 2007.
- STRICKER, E. M. *et al.* Early osmoregulatory stimulation of neurohypophyseal hormone secretion and thirst after gastric NaCl loads. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 282, n. 6, p. R1710-7, 2002.
- STRICKER, E. M. *et al.* Inhibition of NaCl appetite when DOCA-treated rats drink saline. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 292, n. 1, p. R652-62, 2007.
- STRICKER, E. M. *et al.* Gastric emptying and intestinal absorption of ingested water and saline by hypovolemic rats. **Physiology & behavior**, v. 98, n. 5, p. 570–578, 2009.
- STRICKER, E. M.; STRICKER, M. L. Pre-systemic controls of fluid intake and vasopressin secretion. **Physiology & behavior**, v. 103, n. 1, p. 86–88, 2011.
- STRICKER, E. M.; SVED, A. F. Thirst. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 16, n. 10, p. 821–826, 2000.
- TEXTOR, S. C. Renal arterial disease and hypertension. **The Medical clinics of North America**, v. 101, n. 1, p. 65–79, 2017.

THUNHORST, R. L.; LEWIS, S. J.; JOHNSON, A. K. Role of arteria baroreceptor input on thirst and urinary responses to intracerebroventricular angiotensin II. **The American journal of physiology**, v. 265, n. 3 Pt 2, p. R591-5, 1993.

TORDOFF, M. G. Voluntary intake of calcium and other minerals by rats. **The American journal of physiology**, v. 267, n. 2 Pt 2, p. R470-5, 1994.

TORDOFF, M. G.; BACHMANOV, A. A.; REED, D. R. Forty mouse strain survey of water and sodium intake. **Physiology & behavior**, v. 91, n. 5, p. 620–631, 2007.

TRAVAGLI, R. A. Musings on the wanderer: what s net in or understanding of vago vagal reflexes? III. Activity-dependent plasticity in vago-vagal reflexes controlling the stomach. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, n. 2, p. 180–187, 2003.

TRAVAGLI, R. A. *et al.* Brainstem circuits regulating gastric function. **Annual review of physiology**, v. 68, n. 1, p. 279–305, 2006.

VELLA, A.; CAMILLERI, M. The gastrointestinal tract as an integrator of mechanical and hormonal response to nutrient ingestion. **Diabetes**, v. 66, n. 11, p. 2729–2737, 2017.

VERBALIS, J. G. *et al.* Inhibitory controls of drinking: satiation of thirst. **Thirst: Physiological and Psychological Aspects**, v. 19, p. 313–334, 1991.

VERBALIS, J. G. Disorders of body water homeostasis. **Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism**, v. 17, n. 4, p. 471–503, 2003.

VIVAS, L. *et al.* Neurochemical Circuits Subservicing Fluid Balance and Baroreflex: A Role for Serotonin, Oxytocin, and Gonadal Steroids. In: DE LUCA, L. A. (Ed.). **Neurobiology of Body Fluid Homeostasis: Transduction and Integration**. Taylor & Francis: CRC Press, 2014.

WONG, T. P.; DEBNAM, E. S.; LEUNG, P. S. Involvement of an enterocyte renin-angiotensin system in the local control of SGLT1-dependent glucose uptake across the rat small intestinal brush border membrane: Angiotensin II and intestinal glucose uptake. **The journal of physiology**, v. 584, n. Pt 2, p. 613–623, 2007.

ZIMMERMAN, C. A. *et al.* Thirst neurons anticipate the homeostatic consequences of eating and drinking. **Nature**, v. 537, n. 7622, p. 680–684, 2016.

APÊNDICE

Apêndice A – Valores individuais do registro da ingestão de água, NaCl 0,3 M, ração, volume urinário e retenção de STL (0,3 M) de 1,5 ml ou 3 ml em 7,5 ou 15 min pós-gavagem em ratos 2R1C ou Sham

Nº animal	Δ Peso corporal (g) grupo sham				
	Dia				
	0	7	14	21	28
7	0	27	61	89	124
8	0	39	81	127	155
9	0	20	54	74	106
10	0	9	35	60	88
12	0	21	57	81	111
13	0	36	65	84	116
14	0	31	67	89	130
16	0	21	65	95	117
18	0	24	60	78	109
31	0	35	78	97	94
38	0	54	112	126	132
39	0	54	96	122	124
40	0	46	103	132	133
43	0	49	114	149	179
44	0	50	115	129	182
45	0	45	110	146	176
46	0	46	116	151	191
56	0	44	95	130	169
57	0	35	81	125	153
58	0	37	66	104	129
59	0	34	72	114	141
71	0	41	76	107	139
75	0	60	106	148	186
76	0	51	101	136	172
79	0	47	81	107	131
80	0	61	108	147	189
81	0	59	114	135	171
82	0	56	112	144	174
83	0	59	114	139	171
87	0	61	120	151	180
88	0	62	120	158	195
96	0	41	90	156	171
99	0	-7	38	87	97
101	0	58	95	151	166
103	0	53	95	149	168

104	0	55	114	178	189
108	0	61	102	136	171
109	0	76	110	148	189
115	0	71	112	154	191
121	0	75	125	146	204
124	0	68	107	147	187

Δ do peso corporal (g) grupo 2R1C

Nº animal	Dia				
	0	7	14	21	28
19	0	36	96	118	163
20	0	30	85	116	136
21	0	-2	65	106	155
22	0	32	97	131	170
23	0	30	87	130	161
24	0	17	80	127	169
25	0	23	106	103	121
26	0	34	79	143	175
27	0	26	77	113	140
28	0	25	84	119	150
29	0	30	97	144	176
30	0	17	90	124	143
32	0	38	95	123	157
34	0	30	74	108	145
35	0	37	92	129	161
36	0	50	103	144	167
41	0	36	81	98	119
42	0	43	92	129	156
47	0	58	113	145	182
48	0	56	107	150	183
49	0	64	108	154	179
50	0	56	115	129	165
51	0	30	84	127	159
52	0	57	109	154	179
53	0	28	83	133	157
54	0	52	99	142	177
61	0	36	96	151	185
62	0	24	71	115	137
63	0	24	67	120	145
64	0	35	85	127	156
65	0	-18	63	122	150
66	0	43	104	172	213
67	0	21	-33	118	157
69	0	37	84	121	154
70	0	46	93	138	162
72	0	24	87	83	133
74	0	32	98	151	173

77	0	40	74	100	124
84	0	47	103	143	175
85	0	30	77	110	131
86	0	52	107	138	175
89	0	48	90	125	146
90	0	49	116	148	169
91	0	35	89	115	138
92	0	45	102	133	152
93	0	37	85	151	164
94	0	30	81	138	150
95	0	44	90	139	160
97	0	32	69	122	141
98	0	43	72	108	92
100	0	38	89	121	131
102	0	45	75	134	137
105	0	60	112	150	181
106	0	49	100	145	176
107	0	58	77	121	152
110	0	66	81	90	125
112	0	55	103	142	142
114	0	46	85	120	140
116	0	58	95	138	174
122	0	64	108	84	164
127	0	-29	47	35	122

Ingestão de ração (g) do grupo sham

Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
7	40	36	33	34	26	31	30
8	49	40	36	45	32	38	32
9	49	21	31	25	33	29	31
10	31	32	31	29	27	29	30
12	40	37	34	34	33	41	27
13	32	26	33	31	29	31	30
14	35	34	30	30	24	37	8
16	31	27	27	28	27	28	28
18	57	38	30	43	29	33	29
31	24	27	25	24	26	27	25
38	31	34	9	32	32	33	33
39	21	21	34	31	32	32	33
40	29	42	30	40	40	50	33
43	32	30	28	23	20	31	30
44	33	29	28	51	29	53	29

45	39	30	32	30	34	28	30
46	31	31	24	12	26	38	28
56	37	29	45	38	44	10	70
57	38	38	63	9	39	42	38
58	38	34	67	7	39	36	34
59	35	35	68	11	39	68	8
71	41	44	40	37	39	14	42
75	49	18	50	44	38	5	41
76	35	29	31	32	34	33	35
79	32	42	38	47	36	30	42
80	43	47	42	36	83	42	44
81	31	38	34	40	40	40	35
82	38	40	38	8	37	38	33
83	39	46	40	49	52	43	46
87	50	50	49	49	52	57	40
88	32	22	41	39	41	38	40
96	33	33	32	31	32	32	34
99	30	26	31	28	30	32	34
101	29	31	35	5	34	34	34
103	39	36	43	38	41	38	38
104	41	42	39	39	49	39	37
108	40	39	36	34	42	37	40
109	34	49	49	49	52	58	54
115	47	50	45	59	62	56	60
121	48	50	41	14	48	44	40
124	39	47	36	42	53	44	38

Ingestão de ração (g) do grupo 2R1C

Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
19	30	33	27	30	30	33	31
20	27	35	25	34	27	32	25
21	31	29	27	28	30	30	34
22	30	23	35	32	32	33	36
23	26	28	30	26	30	33	32
24	32	29	29	28	32	31	24
25	30	3	3	23	40	39	60
26	29	43	22	29	38	36	35
27	29	30	22	36	28	29	32

28	28	59	16	37	36	34	34
29	35	44	29	40	48	54	34
30	21	33	32	49	10	28	1
32	21	54	31	31	36	28	32
34	33	34	29	33	30	26	31
35	27	5	54	32	35	23	30
36	64	13	32	34	46	39	33
41	13	11	10	43	36	38	42
42	38	37	62	33	49	24	34
47	14	40	33	33	32	7	30
48	41	37	39	30	32	33	37
49	36	36	33	31	31	29	10
50	12	40	34	29	30	33	38
51	33	34	31	28	30	12	9
52	28	38	35	28	27	35	34
53	33	5	36	34	40	37	44
54	24	51	15	40	19	46	17
61	59	11	46	43	42	66	11
62	47	29	41	39	41	33	43
63	37	31	38	32	40	33	40
64	41	38	39	43	37	32	30
65	32	36	40	33	35	66	6
66	49	50	58	48	58	73	28
67	28	60	42	34	43	62	12
69	29	31	30	31	32	15	32
70	43	23	45	31	34	33	34
72	46	41	43	43	41	44	42
74	37	37	33	36	41	29	37
77	30	36	41	38	42	43	45
84	15	50	50	50	56	49	46
85	33	40	36	33	36	38	33
86	54	79	67	60	67	69	54
89	34	45	37	40	70	16	44
90	35	46	49	45	51	59	55
91	18	41	41	43	38	45	39
92	2	43	37	19	45	47	38
93	42	70	42	41	41	36	22
94	79	40	46	32	42	37	40
95	34	36	33	37	39	24	38
97	38	38	39	29	32	53	38
98	21	10	12	3	24	36	43
100	37	46	30	35	37	32	42
102	33	39	36	29	34	30	31

105	37	50	59	49	69	52	49
106	42	36	43	46	49	50	48
107	39	42	48	43	48	46	43
110	52	53	54	47	52	60	48
112	32	60	27	30	33	33	36
114	16	37	37	36	47	40	34
116	53	38	40	40	47	42	55
122	44	41	38	54	51	47	55
127	38	60	49	62	61	51	56

Grupo sham		Grupo 2R1C	
Nº do animal	Média da ingestão diária de ração	Nº do animal	Média da ingestão diária de ração
7	33	19	31
8	39	20	29
9	31	21	30
10	30	22	32
12	35	23	29
13	30	24	29
14	28	25	28
16	28	26	33
18	37	27	29
31	25	28	35
38	29	29	41
39	29	30	25
40	38	32	33
43	28	34	31
44	36	35	29
45	32	36	37
46	27	41	28
56	39	42	40
57	38	47	27
58	36	48	36
59	38	49	29
71	37	50	31
75	35	51	25
76	33	52	32
79	38	53	33
80	48	54	30
81	37	61	40
82	33	62	39

83	45	63	36
87	50	64	37
88	36	65	35
96	32	66	52
99	30	67	40
101	29	69	29
103	39	70	35
104	41	72	43
108	38	74	36
109	49	77	39
115	54	84	45
121	41	85	36
124	43	86	64
		89	41
		90	49
		91	38
		92	33
		93	42
		94	45
		95	34
		97	38
		98	21
		100	37
		102	33
		105	52
		106	45
		107	44
		110	52
		112	36
		114	35
		116	45
		122	47
		127	54

Pressão arterial sistólica (mmHg) grupo sham			
Nº do animal	2ª semana	3ª semana	4ª semana
7	131	131	134
8	119	127	136
9	136	133	144
10	129	131	143
12	128	130	134
13	127	136	134
14	119	128	136
16	134	132	146
18	123	123	118
31	121	117	130
38	109	127	123
39	126	133	125
40	132	129	135
43	119	128	126
44	122	112	123
45	117	121	123
46	132	124	133
56	131	133	132
57	134	130	131
58	131	128	129
59	127	132	133
71	130	128	135
75	128	134	133
76	122	135	132
79	127	130	136
80	126	131	137
81	131	134	136
82	129	131	147
83	133	128	135
87	126	134	122
88	136	129	132
96	116	126	126
99	127	132	132
101	131	128	128
109	125	127	136
103	111	125	125
104	124	126	126

108	118	128	135
115	119	119	124
121	130	123	130
124	122	122	122

Pressão arterial sistólica (mmHg) grupo 2R1C			
Nº do animal	2ª semana	3ª semana	4ª semana
19	136	162	159
20	150	148	145
21	114	135	146
22	128	123	124
23	157	154	159
24	157	175	167
25	169	205	182
26	167	183	196
27	159	160	164
28	140	161	156
29	148	179	178
30	181	181	220
32	118	126	131
34	129	134	135
35	128	128	130
36	117	134	127
41	157	210	162
42	134	142	153
47	130	141	126
48	130	144	133
49	147	139	152
50	156	190	201
51	127	131	138
52	130	140	120
53	130	131	136
54	133	133	123
61	133	143	141
62	140	140	147
63	139	149	159
64	156	189	194

65	163	205	187
66	118	134	141
67	126	133	133
69	129	133	137
70	131	138	142
72	157	168	160
74	153	181	173
77	150	147	153
84	171	201	179
85	157	161	206
86	188	191	209
89	176	202	213
90	178	214	235
91	173	145	142
92	138	143	140
93	164	198	214
95	143	183	193
100	173	207	228
102	121	137	138
105	211	204	192
106	145	135	135
110	221	217	228
94	134	140	151
97	200	220	223
98	159	200	201
107	208	183	198
112	219	243	235
114	169	180	182
116	162	170	164
122	149	176	190
127	190	187	163

Ingestão de água (ml) do grupo sham							
Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
7	45	46	47	80	43	46	38
8	89	71	79	80	90	92	63
9	76	65	75	73	78	91	64
10	62	58	62	63	66	78	58
12	58	46	58	53	60	64	50
13	92	95	86	90	20	90	94
14	53	49	50	5	69	80	64
16	65	57	59	58	57	65	52
18	58	53	59	57	59	71	54
31	74	38	40	39	43	40	42
38	84	47	52	48	54	55	55
39	91	91	88	80	90	91	90
40	87	75	15	66	65	66	69
43	52	66	80	86	152	57	47
44	59	44	66	90	135	53	51
45	38	38	45	52	71	40	43
46	91	92	91	91	176	79	82
56	83	72	78	64	89	74	62
57	59	64	64	54	27	9	72
58	42	42	49	43	56	52	54
59	65	27	89	83	89	90	88
71	41	41	39	41	40	40	47
75	60	60	51	1	49	55	70
76	43	44	39	55	40	45	47
79	26	34	27	31	28	19	38
80	48	47	47	50	47	55	56
81	63	58	59	71	67	66	69
82	53	60	50	51	55	60	55
83	43	50	46	48	47	53	53
87	63	73	69	67	67	76	70
88	40	32	56	50	45	49	46
96	41	35	38	33	35	45	42
99	33	28	35	38	38	43	44
101	58	55	60	58	56	58	60
103	55	48	58	47	56	57	62
104	74	72	72	68	78	79	77
108	56	55	53	54	53	50	55
109	39	50	50	49	45	48	53

115	48	49	59	55	55	49	50
121	51	58	47	41	45	38	37
124	50	52	57	54	60	58	47

Ingestão de água (ml) do grupo 2R1C							
Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
19	43	47	51	44	48	53	50
20	15	24	62	48	52	51	59
21	3	51	48	50	45	54	49
22	85	93	88	63	68	67	60
23	29	30	60	50	53	53	50
24	22	34	50	47	47	47	51
25	38	62	0	47	39	40	36
26	65	58	59	53	56	53	61
27	54	51	54	60	59	58	57
28	22	21	45	53	46	49	42
29	45	55	59	57	60	55	55
30	32	34	66	61	71	104	104
32	4	63	59	55	60	49	64
34	9	10	45	44	43	41	47
35	7	10	35	35	34	37	53
36	42	89	80	52	52	57	53
41	51	110	65	67	64	54	66
42	40	41	40	4	42	43	46
47	41	66	70	88	126	60	47
48	53	58	82	89	51	54	56
49	53	54	89	87	137	56	111
50	37	27	65	17	93	60	71
51	65	65	93	92	165	64	48
52	50	58	71	91	103	56	47
53	53	64	92	90	162	64	63
54	53	13	78	86	140	63	45
61	54	48	46	48	60	36	52
62	40	40	45	38	54	45	37
63	43	44	46	35	43	42	47
64	49	42	41	34	40	39	49
65	46	42	41	34	89	43	44
66	55	48	50	43	51	42	49
67	38	35	46	38	52	40	54
69	50	42	45	40	40	55	42

70	49	46	44	45	52	50	53
72	55	58	54	42	0	47	8
74	57	65	60	38	65	61	67
77	29	34	29	54	34	41	38
84	13	9	55	58	60	60	60
85	23	10	44	40	41	43	40
86	16	9	69	66	50	68	70
89	57	23	70	69	75	88	73
90	68	69	91	90	90	91	91
91	30	16	53	32	51	55	65
92	23	19	54	43	12	59	55
93	90	90	90	87	90	91	90
94	51	35	75	34	39	35	91
95	44	52	49	50	50	57	53
97	49	60	52	47	47	33	54
98	70	65	91	89	92	43	40
100	41	40	33	55	41	37	39
102	34	32	37	38	34	33	33
105	49	53	50	54	50	57	50
106	51	55	57	59	58	55	60
107	55	60	55	58	82	63	63
110	59	65	55	53	59	54	53
112	45	77	90	90	72	54	62
114	52	67	68	64	69	29	87
116	48	64	54	55	57	51	60
122	41	39	44	44	44	45	45
127	48	50	46	48	45	53	54

Grupo sham		Grupo 2R1C	
Nº do animal	Média da ingestão diária de água (ml)	Nº do animal	Média da ingestão diária de água (ml)
7	49	19	48
8	81	20	44
9	75	21	43
10	64	22	75
12	56	23	46
13	81	24	43
14	53	25	44
16	59	26	58
18	59	27	56
31	45	28	40

38	56	29	55
39	89	30	67
40	63	32	51
43	77	34	34
44	71	35	30
45	47	36	61
46	100	41	68
56	75	42	37
57	50	47	71
58	48	48	63
59	76	49	84
71	41	50	53
75	49	51	85
76	45	52	68
79	29	53	84
80	50	54	68
81	65	61	49
82	55	62	43
83	49	63	43
87	69	64	42
88	45	65	48
96	38	66	48
99	37	67	43
101	58	69	45
103	55	70	48
104	74	72	38
108	54	74	59
109	48	77	37
115	52	84	45
121	45	85	34
124	54	86	50
		89	65
		90	84
		91	43
		92	38
		93	90
		94	51
		95	51
		97	49
		98	70
		100	41
		102	34
		105	52

106	56
107	62
110	57
112	70
114	62
116	56
122	43
127	49

Ingestão de NaCl 0,3 M (ml) grupo sham

Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
7	20	7	17	19	24	16	15
8	10	7	7	21	31	20	17
9	1	1	0	28	2	2	1
10	1	1	0	0	1	1	0
12	1	1	2	1	5	2	0
13	5	2	0	7	6	12	1
14	3	1	1	1	5	3	11
16	18	7	8	20	26	19	17
18	9	2	2	2	6	0	7
31	10	6	1	4	0	1	1
38	1	3	0	1	2	2	2
39	5	5	0	0	1	0	0
40	14	15	40	1	0	0	0
43	1	2	16	7	0	1	2
44	7	0	13	7	0	2	0
45	0	0	0	1	0	1	2
46	1	3	23	14	0	2	2
56	21	9	38	10	28	40	37
57	7	15	23	24	16	28	28
58	0	0	2	1	0	1	4
59	4	16	0	21	25	10	15
71	13	6	7	27	9	6	4
75	17	4	6	7	0	0	7
76	1	3	0	11	3	3	1
79	26	29	38	32	40	45	36
80	3	0	1	4	3	0	1
81	0	0	3	5	9	3	6
82	7	4	15	10	8	9	7
83	6	4	6	5	0	3	2
87	10	12	9	14	9	13	8
88	9	4	0	7	9	7	5

96	5	7	7	3	5	0	7
99	6	14	10	0	4	5	4
101	12	16	32	8	5	9	1
103	7	0	13	19	9	0	0
104	18	15	8	2	5	0	17
108	0	0	0	1	0	0	12
109	0	0	0	0	4	1	0
115	0	0	0	0	0	0	0
121	29	15	31	14	14	22	21
124	4	1	3	0	10	4	10

Ingestão de NaCl 0,3 M (ml) grupo 2R1C

Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
19	2	1	8	4	6	3	5
20	0	1	1	1	3	0	0
21	46	3	7	4	2	10	11
22	2	15	11	7	8	12	14
23	3	3	0	4	6	7	9
24	24	16	25	5	10	23	12
25	30	37	55	16	10	22	16
26	54	29	23	26	8	16	14
27	43	23	22	20	42	76	51
28	11	6	15	10	5	15	17
29	9	13	3	15	2	15	6
30	8	13	12	21	23	10	61
32	31	1	1	0	1	1	5
34	8	12	7	7	4	1	2
35	0	12	0	2	7	2	0
36	2	30	23	24	3	0	2
41	21	60	20	1	0	1	0
42	6	8	0	3	1	4	14
47	5	4	5	0	1	1	2
48	2	0	2	1	3	1	1
49	5	0	5	12	1	0	30
50	13	14	28	18	20	33	30
51	2	3	10	15	0	4	2
52	2	0	12	0	1	10	1
53	1	0	1	3	0	3	1
54	1	0	0	14	0	2	1
61	6	12	31	11	9	20	16
62	2	9	3	5	2	8	9
63	3	8	10	5	4	8	18
64	1	3	2	3	2	1	1

65	2	7	0	1	2	1	0
66	5	10	4	9	8	11	9
67	22	21	43	43	46	41	31
69	13	0	0	5	3	4	3
70	3	6	0	0	0	0	3
72	5	0	15	29	13	10	13
74	32	3	2	10	10	23	49
77	5	10	0	5	10	6	14
84	10	4	3	16	9	8	5
85	17	10	2	13	14	13	12
86	3	2	0	4	3	3	4
89	36	16	12	14	20	55	25
90	20	15	3	5	3	5	18
91	10	5	5	11	0	0	0
92	4	1	5	0	3	4	3
93	18	20	6	0	0	0	24
94	43	31	90	25	33	24	57
95	5	6	0	0	3	3	18
97	10	60	4	5	2	3	5
98	22	25	0	50	10	15	11
100	14	35	15	12	14	6	4
102	5	7	11	1	2	2	5
105	0	0	0	5	0	0	3
106	8	0	18	11	15	20	8
107	10	10	23	17	23	56	25
110	25	20	20	15	20	35	18
112	5	14	55	34	40	74	35
114	4	0	0	0	0	5	0
116	2	0	0	0	0	2	2
122	3	0	0	1	3	8	9
127	1	6	2	4	60	10	9

Grupo sham		Grupo 2R1C	
Nº do animal	Média da ingestão diária de NaCl 0,3 M	Nº do animal	Média da ingestão diária de NaCl 0,3 M
7	17	19	4
8	16	20	1
9	5	21	12
10	1	22	10
12	2	23	5
13	5	24	16
14	4	25	27
16	16	26	24

18	4	27	40
31	3	28	11
38	2	29	9
39	2	30	21
40	10	32	6
43	4	34	6
44	4	35	3
45	1	36	12
46	6	41	15
56	26	42	5
57	20	47	3
58	1	48	1
59	13	49	8
71	10	50	22
75	6	51	5
76	3	52	4
79	35	53	1
80	2	54	3
81	4	61	15
82	9	62	5
83	4	63	8
87	11	64	2
88	6	65	2
96	5	66	8
99	6	67	35
101	12	69	4
103	7	70	2
104	9	72	12
108	2	74	18
109	1	77	7
115	0	84	8
121	21	85	12
124	5	86	3
		89	25

	90	10
	91	4
	92	3
	93	10
	94	43
	95	5
	97	13
	98	19
	100	14
	102	5
	105	1
	106	11
	107	23
	110	22
	112	37
	114	1
	116	1
	122	3
	127	13

Ingestão diária total (água + NaCl 0,3 M) grupo sham

Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
7	65	53	64	99	67	62	53
8	99	78	86	101	121	112	80
9	77	66	75	101	80	93	65
10	63	59	62	63	67	79	58
12	59	47	60	54	65	66	50
13	97	97	86	97	26	102	95
14	56	50	51	6	74	83	75
16	83	64	67	78	83	84	69
18	67	55	61	59	65	71	61
31	84	44	41	43	43	41	43
38	85	50	52	49	56	57	57

39	96	96	88	80	91	91	90
40	101	90	55	67	65	66	69
43	53	68	96	93	152	58	49
44	66	44	79	97	135	55	51
45	38	38	45	53	71	41	45
46	92	95	114	105	176	81	84
56	104	81	116	74	117	114	99
57	66	79	87	78	43	37	100
58	42	42	51	44	56	53	58
59	69	43	89	104	114	100	103
71	54	47	46	68	49	46	51
75	77	64	57	8	49	55	77
76	44	47	39	66	43	48	48
79	52	63	65	63	68	64	74
80	51	47	48	54	50	55	57
81	63	58	62	76	76	69	75
82	60	64	65	61	63	69	62
83	49	54	52	53	47	56	55
87	73	85	78	81	76	89	78
88	49	36	56	57	54	56	51
96	46	42	45	36	40	45	49
99	39	42	45	38	42	48	48
101	70	71	92	66	61	67	61
103	62	48	71	66	65	57	62
104	92	87	80	70	83	79	94
108	56	55	53	55	53	50	67
109	39	50	50	49	49	49	53
115	48	49	59	55	55	49	50
121	80	73	78	55	59	60	58
124	54	53	60	54	70	62	57

Ingestão diária total (água + NaCl 0,3 M) grupo 2R1C

Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
19	45	48	59	48	54	56	55
20	15	25	63	49	55	51	59
21	49	54	55	54	47	64	60
22	87	108	99	70	76	79	74
23	32	33	60	54	59	60	59
24	46	50	75	52	57	70	63
25	68	99	150	63	49	62	52

26	119	87	82	79	64	69	75
27	97	74	76	80	101	134	108
28	33	27	60	63	51	64	59
29	54	68	62	72	62	70	61
30	40	47	78	82	94	114	165
32	35	64	60	55	61	50	69
34	17	22	52	51	47	42	49
35	7	22	35	37	41	39	53
36	44	119	103	76	55	57	55
41	72	170	85	68	64	55	66
42	46	49	40	7	43	47	60
47	46	70	75	88	127	61	49
48	55	58	84	90	54	55	57
49	58	54	94	99	138	56	141
50	50	41	93	35	113	93	101
51	67	68	103	107	165	68	50
52	52	58	83	91	104	66	48
53	54	64	93	93	162	67	64
54	54	13	78	100	140	65	46
61	60	60	77	59	69	56	68
62	42	49	48	43	56	53	46
63	46	52	56	40	47	50	65
64	50	45	43	37	42	40	50
65	48	49	41	35	91	44	44
66	60	58	54	52	59	53	58
67	60	56	89	81	98	81	85
69	63	42	45	45	43	59	45
70	52	52	44	45	52	50	56
72	60	58	69	71	13	57	21
74	89	68	62	48	75	84	116
77	34	44	29	59	44	47	52
84	23	13	58	74	69	68	65
85	40	20	46	53	55	56	52
86	19	11	69	70	53	71	74
89	93	39	82	83	95	143	98
90	88	84	94	95	93	96	109
91	40	21	58	43	51	55	65
92	27	20	59	43	15	63	58
93	108	110	96	87	90	91	114
94	94	66	165	59	72	59	148
95	49	58	49	50	53	60	71
97	59	120	56	52	49	36	59
98	92	90	91	139	126	58	51
100	55	75	48	67	55	43	43
102	39	39	48	39	36	35	38
105	49	53	50	59	50	57	53

106	59	55	75	70	73	75	68
107	65	70	78	75	105	119	88
110	84	85	75	68	79	89	71
112	50	91	145	124	112	128	97
114	56	67	68	64	69	34	87
116	50	64	54	55	57	53	62
122	44	39	44	45	47	53	54
127	49	56	48	52	105	63	63

Grupo sham		Grupo 2R1C	
Nº do animal	Média da ingestão diária total (água + NaCl 0,3 M)	Nº do animal	Média da ingestão diária total (água + NaCl 0,3 M)
7	66	19	52
8	97	20	45
9	80	21	55
10	64	22	85
12	57	23	51
13	86	24	59
14	56	25	78
16	75	26	82
18	63	27	96
31	48	28	51
38	58	29	64
39	90	30	89
40	73	32	56
43	81	34	40
44	75	35	33
45	47	36	73
46	107	41	83
56	101	42	42
57	70	47	74
58	49	48	65
59	89	49	91
71	52	50	75
75	55	51	90
76	48	52	72
79	64	53	85
80	52	54	71
81	68	61	64

82	63	62	48
83	52	63	51
87	80	64	44
88	51	65	50
96	43	66	56
99	43	67	79
101	70	69	49
103	62	70	50
104	84	72	50
108	56	74	77
109	48	77	44
115	52	84	53
121	66	85	46
124	59	86	52
		89	90
		90	94
		91	48
		92	41
		93	99
		94	95
		95	56
		97	62
		98	92
		100	55
		102	39
		105	53
		106	68
		107	86
		110	79
		112	107
		114	64
		116	56
		122	47
		127	62

Vol. Diário de urina grupo sham

Nº do animal

Dia

	22	23	24	25	26	27	28
7	30	21	34	32	31	35	20
8	62	35	46	66	87	75	52
9	41	32	43	40	35	45	30
10	35	23	30	33	20	45	25
12	22	9	23	24	20	25	25
13	38	42	45	85	63	64	57
14	26	18	24	29	35	46	33
16	51	28	37	47	46	45	36
18	26	16	26	25	21	36	21
31	6	10	8	9	7	9	15
38	7	12	13	12	11	16	11
39	25	12	48	40	39	59	51
40	18	25	22	24	14	22	24
43	18	20	44	56	110	16	18
44	18	5	30	60	82	10	15
45	4	2	12	13	25	5	7
46	52	19	76	74	140	65	15
56	50	32	49	29	69	30	62
57	26	23	32	23	27	18	47
58	5	5	6	7	13	5	10
59	32	45	48	50	67	37	62
71	10	11	6	5	11	11	8
75	10	20	10	12	10	20	15
76	15	15	5	10	7	15	14
79	18	21	16	13	15	25	23
80	10	20	6	15	15	15	15
81	17	20	26	23	29	29	19
82	11	16	18	17	22	23	20
83	5	9	10	13	11	10	10
87	15	25	19	30	26	20	27
88	32	15	11	18	20	15	18
96	11	12	10	11	14	7	11
99	16	14	11	16	21	18	19
101	37	42	44	38	36	30	35
103	23	18	28	26	29	17	22
104	37	40	43	25	34	33	45
108	17	19	22	21	16	14	23
109	9	5	7	6	8	4	5
115	8	7	12	10	7	8	10
121	40	20	37	25	22	24	10
124	17	12	33	16	22	17	26

Vol. Diário de urina grupo 2R1C

Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
19	18	21	19	20	24	28	23
20	15	24	6	15	17	11	20
21	12	15	15	16	17	20	27
22	50	65	31	38	40	37	43
23	29	30	13	20	22	19	25
24	22	34	26	23	20	20	28
25	38	62	30	42	16	23	28
26	48	47	27	28	24	21	74
27	37	30	25	20	51	57	38
28	22	21	16	27	27	21	35
29	27	34	25	40	33	32	35
30	32	34	41	55	64	113	105
32	17	15	23	20	11	14	22
34	9	10	11	8	5	11	10
35	7	10	9	7	7	10	6
36	5	90	77	15	6	10	9
41	51	110	56	24	7	16	20
42	10	5	6	5	1	5	7
47	15	17	32	51	76	26	15
48	13	15	40	63	78	24	23
49	22	16	53	62	84	25	96
50	37	27	43	66	74	50	57
51	12	23	52	72	89	30	20
52	17	6	35	59	68	23	24
53	15	26	44	67	100	32	25
54	13	26	42	70	75	21	23
61	19	18	25	16	24	10	15
62	11	17	10	12	11	10	21
63	11	17	18	15	14	14	30
64	12	13	14	9	10	11	15
65	9	7	5	5	51	2	3
66	3	1	3	6	10	6	10
67	17	1	25	34	36	22	23
69	9	8	6	16	8	10	5
70	75	18	13	13	14	15	20
72	10	14	16	25	12	17	17
74	27	33	19	31	29	32	85
77	10	11	5	5	6	7	10
84	13	9	8	18	17	13	16
85	23	10	8	17	15	16	12
86	16	9	12	8	0	15	11

89	57	23	31	30	38	54	39
90	68	69	44	22	40	40	58
91	30	16	19	21	15	17	16
92	23	19	21	21	12	14	13
93	60	110	41	40	56	47	69
94	53	24	112	26	35	24	98
95	22	16	25	19	25	22	24
97	28	38	28	27	35	26	27
98	71	73	100	125	87	20	24
100	30	40	35	33	34	21	17
102	13	12	16	13	15	10	10
105	11	12	17	13	15	15	12
106	20	20	28	23	21	27	21
107	22	20	35	33	51	55	44
110	47	44	40	37	35	30	28
112	15	49	97	82	53	60	51
114	13	18	20	21	12	6	10
116	7	11	12	13	10	5	35
122	13	12	10	12	12	12	11
127	18	17	23	10	16	17	20

Grupo sham		Grupo 2R1C	
Nº do animal	Vol. Diário de urina (ml)	Nº do animal	Vol. Diário de urina (ml)
7	29	19	22
8	60	20	15
9	38	21	17
10	30	22	43
12	21	23	23
13	56	24	25
14	30	25	34
16	41	26	38
18	24	27	37
31	9	28	24
38	12	29	32
39	39	30	63
40	21	32	17
43	40	34	9
44	31	35	8
45	10	36	30
46	63	41	41
56	46	42	6
57	28	47	33

58	7	48	37
59	49	49	51
71	9	50	51
75	14	51	43
76	12	52	33
79	19	53	44
80	14	54	39
81	23	61	18
82	18	62	13
83	10	63	17
87	23	64	12
88	18	65	12
96	11	66	6
99	16	67	23
101	37	69	9
103	23	70	24
104	37	72	16
108	19	74	37
109	6	77	8
115	9	84	13
121	25	85	14
124	20	86	10
		89	39
		90	49
		91	19
		92	18
		93	60
		94	53
		95	22
		97	30
		98	71
		100	30
		102	13
		105	14
		106	23
		107	37
		110	37
		112	58
		114	14
		116	13
		122	12
		127	17

Dados individuais: Avaliação da retenção gástrica no tempo de 7,5 min com gavagem de 1,5 ml de NaCl 0,3 M

Recuperação (%) de STL de 0,15 M do grupo sham					
Nº do animal	Estômago	Intestino proximal	Intestino medial	Intestino distal	Centro geométrico
56	27,9	29,2	26,1	16,9	2,3
57	31,5	34,0	20,3	14,1	2,2
71	34,9	25,5	18,0	21,6	2,3
75	21,2	36,6	22,2	20,0	2,4
81	40,6	25,1	18,0	16,2	2,1
82	44,0	21,3	17,5	17,2	2,1
83	39,9	24,2	18,5	17,4	2,1
Recuperação (%) de STL de 0,3 M do grupo sham					
Nº do animal	Estômago	Intestino proximal	Intestino medial	Intestino distal	Centro geométrico
58	38,5	24,5	20,6	16,4	2,1
59	36,0	25,6	18,5	19,9	2,2
76	37,0	31,3	13,4	18,3	2,1
79	32,3	29,1	19,7	19,0	2,3
80	34,5	27,0	19,4	19,1	2,2
87	47,4	19,8	15,3	17,5	2,0
88	44,7	18,6	17,8	18,9	2,1
Recuperação (%) de STL de 0,15 M do grupo 2R1C					
Nº do animal	Estômago	Intestino proximal	Intestino medial	Intestino distal	Centro geométrico
62	40,8	22,4	18,1	18,7	2,1
65	43,5	19,9	18,0	18,6	2,1
66	31,1	34,4	17,8	16,6	2,2
70	25,9	33,4	22,7	18,0	2,3
72	28,3	32,0	22,5	17,3	2,3
84	36,4	28,0	15,7	19,9	2,2
86	31,6	32,5	19,3	16,5	2,2
90	34,0	30,4	19,1	16,5	2,2
Recuperação (%) de STL de 0,3 M do grupo 2R1C					
Nº do animal	Estômago	Intestino proximal	Intestino medial	Intestino distal	Centro geométrico
61	28,5	27,0	19,2	25,2	2,4
63	30,6	25,8	26,4	17,1	2,3
64	34,8	27,6	22,2	15,3	2,2
67	18,3	23,6	16,7	41,4	2,8
69	38,6	25,7	21,2	14,5	2,1
74	47,7	23,4	15,1	13,8	2,0
77	41,9	23,5	15,6	19,0	2,1

85	30,5	26,2	15,8	27,5	2,4
89	38,6	25,7	16,9	18,9	2,2
91	39,8	25,6	17,2	17,4	2,1
92	41,6	24,4	17,0	17,1	2,1

Dados individuais: Avaliação da retenção gástrica no tempo de 15 min com gavagem de 1,5 ml de NaCl 0,3 M

Recuperação (%) de STL de 0,15 M do grupo sham					
Nº do animal	Estômago	Intestino proximal	Intestino medial	Intestino distal	Centro geométrico
7	16,9	28,4	36,5	18,3	2,6
8	19,7	21,1	38,0	21,2	2,6
9	16,5	20,9	39,4	23,3	2,7
10	15,3	24,9	41,4	18,3	2,6
31	21,8	24,5	36,2	17,5	2,5
38	23,4	24,2	36,9	15,5	2,4
43	20,5	30,6	35,8	13,1	2,4
44	35,5	33,3	16,0	15,1	2,1
Recuperação (%) de STL de 0,3 M do grupo sham					
Nº do animal	Estômago	Intestino proximal	Intestino medial	Intestino distal	Centro geométrico
12	31,9	21,1	27,2	19,7	2,3
16	27,3	28,1	26,7	17,8	2,4
13	36,0	24,0	23,9	16,2	2,2
14	28,6	21,4	31,9	18,2	2,4
18	38,5	21,2	20,9	19,3	2,2
39	38,4	23,5	23,5	14,6	2,1
40	30,4	25,1	23,5	21,0	2,4
45	19,2	22,4	37,3	21,1	2,6
46	25,9	26,1	31,0	17,0	2,4
Recuperação (%) de STL de 0,15 M do grupo 2R1C					
Nº do animal	Estômago	Intestino proximal	Intestino medial	Intestino distal	Centro geométrico
19	24,3	24,5	35,0	16,2	2,4
21	27,3	16,9	32,5	23,3	2,5
22	22,2	22,6	39,5	15,7	2,5

26	19,9	25,9	39,4	14,8	2,5
27	18,7	29,6	36,5	15,1	2,5
29	27,4	36,9	20,0	15,7	2,2
32	24,2	24,2	29,1	22,4	2,5
36	21,9	20,5	36,3	21,2	2,6
42	18,6	23,9	41,2	16,3	2,6
47	22,1	26,6	34,9	16,4	2,5
48	30,6	31,2	23,2	15,0	2,2
49	40,2	25,1	18,4	16,2	2,1
51	30,6	31,0	23,6	14,7	2,2
52	25,1	24,5	34,6	15,8	2,4
53	29,1	29,3	24,9	16,7	2,3
54	23,3	31,7	30,5	14,5	2,4

Recuperação (%) de STL de 0,3 M do grupo 2R1C

Nº do animal	Estômago	Intestino proximal	Intestino medial	Intestino distal	Centro geométrico
20	25,1	21,9	27,1	25,9	2,5
23	20,5	18,8	35,6	25,1	2,7
24	26,3	24,1	32,6	17,0	2,4
25	26,3	21,6	35,7	16,4	2,4
28	24,2	24,4	28,7	22,7	2,5
30	26,3	25,6	30,9	17,3	2,4
34	24,9	26,5	32,1	16,5	2,4
35	25,6	25,0	33,4	16,0	2,4
41	23,2	24,9	31,3	20,6	2,5
50	25,8	26,1	30,8	17,3	2,4

Dados individuais:

Avaliação da retenção gástrica no tempo de 15 min com gavagem de 3 ml de NaCl 0,3 M

Recuperação (%) de STL de 0,15 M do grupo sham

Nº do animal	Estômago	Intestino proximal	Intestino medial	Intestino distal	Centro geométrico
96	17,2	18,2	36,3	28,3	2,8
99	16,6	20,9	48,2	14,2	2,6
101	22,6	27,4	37,7	12,3	2,4
109	21,6	25,9	35,4	17,1	2,5

Recuperação (%) de STL de 0,3 M do grupo sham

Nº do animal	Estômago	Intestino proximal	Intestino medial	Intestino distal	Centro geométrico
103	35,9	16,4	24,4	23,3	2,4
104	25,9	19,7	32,1	22,4	2,5
108	20,6	29,8	31,1	18,4	2,5
115	23,3	23,0	33,1	20,6	2,5

121	32,3	20,7	37,2	9,8	2,2
124	30,9	24,8	30,2	14,1	2,3
Recuperação (%) de STL de 0,15 M do grupo 2R1C					
Nº do animal	Estômago	Intestino proximal	Intestino medial	Intestino distal	Centro geométrico
93	25,2	21,1	39,5	14,3	2,4
95	18,9	23,8	33,9	23,4	2,6
100	17,1	22,7	48,8	11,4	2,5
102	16,8	28,6	42,0	12,7	2,5
105	19,5	23,3	39,5	17,7	2,6
106	23,8	25,3	34,1	16,8	2,4
110	21,8	31,9	31,9	14,3	2,4
Recuperação (%) de STL de 0,3 M do grupo 2R1C					
Nº do animal	Estômago	Intestino proximal	Intestino medial	Intestino distal	Centro geométrico
94	33,6	21,5	31,3	13,6	2,2
97	34,7	18,2	33,7	13,4	2,3
98	42,5	17,6	24,9	15,0	2,1
107	24,2	24,4	24,6	26,8	2,5
112	22,8	22,0	32,4	22,7	2,5
114	35,7	22,4	27,0	14,9	2,2
116	36,6	24,5	24,0	14,9	2,2
122	34,9	22,0	26,3	16,8	2,2
127	27,7	28,6	29,4	14,3	2,3

Experimento 2

Apêndice B – Registro da ingestão de água, NaCl 0,23 M, ração, volume urinário e retenção de STL (0,23 M) de 3 ml em 15 min pós-gavagem

Δ Peso corporal (g) grupo sham					
Nº animal	Dia				
	0	7	14	21	28
132	0	52	106	145	166
133	0	42	89	143	173
135	0	41	86	136	155
138	0	50	103	171	204
139	0	38	81	136	158
141	0	46	98	146	170
Δ Peso corporal (g) grupo 2R1C					
Nº animal	Dia				
	0	7	14	21	28

134	0	47	96	156	158
136	0	51	104	160	185
138	0	57	117	161	184
142	0	44	90	138	159
144	0	53	106	143	166

Ingestão de ração (g) do grupo sham

Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
132	16	25	30	31	38	29	33
133	18	26	29	32	28	27	37
135	30	27	24	31	56	27	30
137	29	34	39	29	43	39	40
139	31	26	27	34	35	31	37
141	32	27	29	28	35	32	30

Ingestão de ração (g) do grupo 2R1C

Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
134	32	31	34	34	34	38	19
136	34	32	34	33	33	34	34
138	33	36	36	34	40	34	34
142	32	28	29	27	30	32	41
144	30	32	28	33	31	31	35

Grupo sham		Grupo 2R1C	
Nº do animal	Média da ingestão diária de ração	Nº do animal	Média da ingestão diária de ração
132	29	134	32
133	28	136	33
135	32	138	35
137	36	142	31
139	32	144	31
141	30		

Pressão arterial sistólica (mmHg) do grupo sham

Nº do animal	2ª semana	3ª semana	4ª semana
132	128	134	138
133	135	135	138
135	136	128	133
137	128	136	132

139	133	128	127
141	135	137	127
Pressão arterial sistólica (mmHg) do grupo 2R1C			
Nº do animal	2ª semana	3ª semana	4ª semana
134	157	143	150
136	146	161	178
138	161	185	188
142	142	148	168
144	150	155	150

Ingestão de água (ml) do grupo sham							
Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
132	71	53	63	77	67	60	67
133	85	74	75	85	65	80	90
135	55	42	35	49	50	58	65
137	89	76	75	80	91	90	7
139	48	45	41	48	39	49	51
141	50	51	48	45	38	56	50

Ingestão de água (ml) do grupo 2R1C							
Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
134	62	69	65	65	65	70	85
136	50	50	53	54	55	63	64
138	63	52	55	50	49	50	55
142	73	64	51	55	71	30	70
144	77	52	37	55	35	46	60

Grupo sham		Grupo 2R1C	
Nº do animal	Média da ingestão diária de água	Nº do animal	Média da ingestão diária de água
132	65	134	69
133	79	136	56
135	51	138	53
137	73	142	59
139	46	144	52
141	48		

Ingestão de NaCl 0,23 M (ml) do grupo sham							
Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
132	20	17	43	8	45	10	25
133	8	2	7	2	8	5	2
135	50	27	19	22	10	0	2
137	53	24	58	41	14	25	21
139	0	5	10	4	2	3	2
141	10	5	5	18	33	10	22
Ingestão de NaCl 0,23 M (ml) do grupo 2R1C							
Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
134	24	17	15	35	45	37	14
136	28	4	17	5	5	7	12
138	0	15	39	38	29	39	55
142	8	0	17	30	24	58	33
144	34	3	85	58	75	45	68

Grupo sham		Grupo 2R1C	
Nº do animal	Média da ingestão diária de NaCl 0,23 M	Nº do animal	Média da ingestão diária de água 0,23 M
132	24	134	27
133	5	136	11
135	19	138	31
137	34	142	24
139	4	144	53
141	15		

Ingestão de líquidos totais (água + NaCl 0,23 M) do grupo sham							
Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
132	91	70	106	85	112	70	92
133	93	76	82	87	73	85	92
135	105	69	54	71	60	58	67
137	142	100	133	121	105	115	28
139	48	50	51	52	41	52	53
141	60	56	53	63	71	66	72
Ingestão de líquidos totais (água + NaCl 0,23 M) do grupo 2R1C							
Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
134	86	86	80	100	110	107	99

136	78	54	70	59	60	70	76
138	63	67	94	88	78	89	110
142	81	64	68	85	95	88	103
144	111	55	122	113	110	91	128

Grupo sham			Grupo 2R1C		
Nº do animal	Média da Ingestão de líquidos totais (água + NaCl 0,23 M)	Nº do animal	Média da Ingestão de líquidos totais (água + NaCl 0,23 M)		
132	89	134	95		
133	84	136	67		
135	69	138	84		
137	106	142	83		
139	50	144	104		
141	63				

Vol. Diário de urina do grupo sham

Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
132	62	27	55	34	30	32	34
133	40	27	42	31	39	44	47
135	46	10	62	40	24	20	68
137	80	54	79	72	51	54	17
139	12	15	18	10	12	12	13
141	3	20	12	21	31	25	29

Vol. Diário de urina do grupo 2R1C

Nº do animal	Dia						
	22	23	24	25	26	27	28
134	36	44	40	50	59	54	51
136	38	30	30	18	25	28	19
138	15	24	26	36	34	35	37
142	23	25	33	40	22	42	25
144	60	67	71	58	30	49	63

Grupo sham		Grupo 2R1C	
Nº do animal	Média do volume diário de urina	Nº do animal	Média do volume diário de urina
132	39	134	48
133	39	136	27
135	39	138	30
137	58	142	30
139	13	144	57
141	20		

Dados individuais:**Avaliação da retenção gástrica no tempo de 15 min com gavagem de 3 ml de NaCl 0,23 M**

Recuperação (%) de STL de 0,23 M grupo sham					
Nº do animal	Estômago	Intestino proximal	Intestino medial	Intestino distal	Centro geométrico
132	31,1	18,0	35,7	15,3	2,4
133	32,0	21,6	31,9	14,5	2,3
135	23,2	20,4	28,1	28,3	2,6
138	23,0	17,4	30,7	28,9	2,7
139	27,9	25,6	30,7	15,8	2,3
141	26,5	22,6	33,5	17,5	2,4
Recuperação (%) de STL de 0,23 M grupo 2R1C					
Nº do animal	Estômago	Intestino proximal	Intestino medial	Intestino distal	Centro geométrico
134	24,1	24,7	33,3	18,0	2,5
136	29,5	22,4	32,7	15,4	2,3
138	27,0	23,6	21,1	28,3	2,5
142	33,2	25,0	26,6	15,2	2,2
144	34,9	24,5	22,7	17,9	2,2

Apêndice C –Certificado de aprovação do Comitê de Ética em Uso de Animal (CEUA)



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Avaliação da atividade rombencefálica durante a produção de apetite ao sódio em ratos com hipertensão renovascular", protocolada sob o CEUA nº 1854140420 (ID 001623), sob a responsabilidade de **Prof. Richard Boarato David e equipe; Armenio Aguiar dos Santos; Rian Victor Silva Lima** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Ceará (CEUA-UFC) na reunião de 19/05/2020.

We certify that the proposal "Evaluation of the hindbrain activity during sodium appetite production in rats with renovascular hypertension", utilizing 700 Heterogenics rats (700 males), protocol number CEUA 1854140420 (ID 001623), under the responsibility of **Prof. Richard Boarato David and team; Armenio Aguiar dos Santos; Rian Victor Silva Lima** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Ceará (CEUA-UFC) in the meeting of 05/19/2020.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **06/2020** a **06/2023**

Área: **Departamento de Fisiologia E Farmacologia**

Origem: **Biotério Prof. Eduardo Torres (setorial FAMED)**

Espécie: **Ratos heterogênicos**

sexo: **Machos**

idade: **1 a 2 meses**

N: **700**

Linhagem: **Wistar**

Peso: **150 a 180 g**

Local do experimento: **Laboratório de Neurofisiologia do Comportamento Ingestivo (LANCI), DFF, FAMED.**

Fortaleza, 20 de maio de 2020

Prof. Dr. Alexandre Havt Bindá

Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Camila Ferreira Roncari

Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Ceará